



REVIEW ARTICLE

경두개도플러초음파 표준검사지침 2부. 임상적용 및 유용성

서울대학교 의과대학 신경과학교실^{*}, 고려대학교 의과대학 신경과학교실[†], 을지대학교 의과대학 신경과학교실[‡], 국립중앙의료원 신경과[§], 원광대학교 의과대학 신경과학교실^{||}, 인암뇌신경연구센터[¶], 울산대학교 의과대학 신경과학교실[‡], 연세대학교 의과대학 신경과학교실[‡], 아주대학교 의과대학 신경과학교실[‡], 충남대학교 의과대학 신경과학교실[‡], 이태규신경과^{§§}, 가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실^{||}, 경희대학교 의과대학 신경과학교실^{||}, 경북대학교 의과대학 신경과학교실[‡], 인제대학교 의과대학 신경과학교실[‡], 국민건강보험 일산병원 신경과^{§§§}, 전북대학교 의과대학 신경과학교실^{||}, 이화여자대학교 의과대학 신경과학교실^{¶¶}

정근화^{*,*} 서우근^{†,*} 박종무[‡] 이종윤[§] 유성욱[†] 이성익^{||} 권순억[¶] 이경열^{**} 남호석^{**} 홍지만^{‡‡} 송희정^{‡‡} 이태규^{§§}
한시령^{||} 김상범^{¶¶} 황양하^{***} 김응규^{‡‡‡} 한상원^{‡‡‡} 권형민^{*} 석승한^{||} 이준홍^{§§§} 정슬기^{||} 김용재^{¶¶¶} 이용석^{*}

Transcranial Doppler Ultrasound: Practice Standards Part II. Clinical Indications and Utility

Keun Hwa Jung, MD, PhD^{*,*}, Woo-Keun Seo, MD, PhD^{†,*}, Jong-Moo Park, MD, PhD[‡], Jong Yun Lee, MD, PhD[§], Sungwook Yu, MD, PhD^{||}, Sung Ik Lee, MD^{||}, Sun U. Kwon, MD, PhD[¶], Kyung-Yul Lee, MD, PhD^{**}, Hyo Suk Nam, MD, PhD^{**}, Ji Man Hong, MD, PhD^{‡‡}, Hee-Jung Song, MD PhD^{‡‡}, Te Gyu Lee, MD, PhD^{§§}, Si-Ryung Han, MD, PhD^{||}, Sang-Beom Kim, MD, PhD^{¶¶}, Yang-Ha Hwang, MD, PhD^{***}, Eung-Gyu Kim, MD, PhD^{‡‡‡}, Sang Won Han, MD^{‡‡‡}, Hyung-Min Kwon, MD, PhD^{*}, Seung-Han Suk, MD, PhD^{||}, Jun Hong Lee, MD, PhD^{§§§}, Seul-Ki Jeong, MD, PhD^{||}, Yong-Jae Kim, MD, PhD^{¶¶¶}, Yong-Seok Lee, MD, PhD^{*}

Departments of Neurology, Seoul National University College of Medicine^{*}, Korea University College of Medicine[†], Eulji University College of Medicine[‡], National Medical Center[§], InAm Neuroscience Center, Wonkwang University School of Medicine^{||}, Ulsan University College of Medicine[¶], Yonsei University College of Medicine^{**}, Ajou University College of Medicine^{‡‡}, Chungnam National University College of Medicine^{‡‡}, LTG Neuromedical center^{§§}, The Catholic University College of Medicine^{||}, Kyung Hee University College of Medicine^{¶¶}, Kyungpook National University School of Medicine^{***}, Inje University College of Medicine^{‡‡‡}, National Health Insurance Service Ilsan Hospital^{§§§}, Chonbuk National University Medical School^{||}, Ewha Womans University School of Medicine^{¶¶¶}

ABSTRACT

Transcranial Doppler (TCD) sonography is a safe and efficacious ultrasound test for various cerebrovascular diseases. We suggest the clinical indications and utility of TCD with the established evidences. We reviewed the published literature on TCD from 1982 through December 2015 in their respective fields, including previous updates and considered reported clinical indications as established if TCD performance has been tested in terms of applicability, yield, accuracy, and prognosis including outcomes. Clinical indications considered by the expert panels as established are: sickle cell disease, cerebral ischemia, detection of right-to-left shunts, subarachnoid hemorrhage, brain death, and periprocedural or surgical monitoring. In clinical practices, the following TCD-procedures could be considered in routine: TCD-examination to detect stenosed or occluded intracranial vessels, collateral flow status and refine carotid-duplex or angiographic findings; vasomotor reactivity test to identify high-risk patients for stroke; micro-emboli detection; right-to-left shunt detection in patients with suspected paradoxical embolism; monitoring and facilitating thrombolysis; monitoring of

Received February 22, 2016 / Accepted March 2, 2016

Address for correspondence: Jong-Moo Park MD, PhD
Department of Neurology, Eulji General Hospital, 68 Hangeulbiseok-ro, Nowon-gu, Seoul 01830, Korea
Tel: 82-2-970-8304, Fax: 82-2-974-7785, E-mail: thrombolysis@gmail.com

※ Two authors contributed equally to this work.

ABSTRACT

endovascular stenting, carotid endarterectomy, and cardiac surgery to detect perioperative embolism, thrombosis, hypo- and hyperperfusion. These clinical indications and utility of TCD will assist the physicians who care the patients with various cerebrovascular diseases.

Journal of Neurosonology 8(1):14-29, 2016

Key Words: Transcranial doppler, Clinical indication, Clinical utility

■ 서 론

경두개도플러(transcranial doppler, TCD) 초음파검사는 초음파물리학 측면에서는 단일요소 변환기(single-element transducer) 기술에 기반하는 가장 단순한 검사이다.¹ 하지만 임상적으로 경두개도플러초음파검사는 뇌혈관해부학, 생리학 및 다양한 병리상태에 대한 이해와 함께 검사술기 숙련에 많은 수련이 필요한, 혈관의학분야에서 가장 복잡한 생리학적 검사 중 하나이다. 영상정보를 제공하는 이중초음파촬영이나 그렇지 않은 경두개도플러초음파검사나 모두 최종 목적은 스펙트럼파형 분석과 뇌혈류에 대한 생리학적 변수를 찾는 것이다. 관찰되는 혈류역학적 변화가 정상인지 병적상태인지 판단하기 위해서는 적절한 샘플링, 모니터링 및 해석이 모두 필수적이어서 경두개도플러초음파검사의 시행 및 해석은 때로 숙련자에게도 쉽지 않다. 경두개도플러초음파검사는 개발된 이후 약 30년 동안 눈부신 발전을 이루어 다른 검사법으로 얻을 수 없는 고유한 정보를 제공하는 효과적인 진단검사이자 다른 검사 방법과 상보적인 정보를 제공하여 뇌혈관질환 환자의 진료에 중요한 예후 및 치료인자를 제공해 왔다. 집중뇌졸중센터에서 뇌졸중의 진단, 치료 및 예방에 TCD는 필수적인 표준검사이다.² 입원 환자에 대한 진료 및 외래증심의 진료에서도 TCD는 비침습적이며 상대적으로 경제적이므로 뇌졸중 고위험군의 발

굴, 뇌졸중 재발 및 진행 위험도 예측, 뇌졸중 메커니즘 규명에 매우 효율적이다. 혈관중재술 및 심혈관수술의 발전과 더불어 TCD 모니터링은 시술중 감시를 위한 매우 실용적인 방법으로 인정되고 있다.³⁻⁵

대한신경초음파학회에서는 경두개도플러초음파검사의 임상적응증 및 검사를 통해 가능한 예후예측을 정리하여 본 검사가 일반적인 임상진료현장에 도움이 되는 유용성을 정리하기 위해 본 가이드라인을 작성코자 한다.

■ 적응증

본 저자들은 1982년부터 2015년 12월까지 TCD에 대해 발표된 논문을 검토하여 본 가이드라인 작성에 참고하였다. TCD 검사가 applicability, yield, accuracy, and prognosis including outcomes에 대해 연구되어 그 유용성이 확립된 경우 TCD의 임상적응증이 확립되었다고 판단하였다(Table 1). 이러한 기준에 맞는 일반적인 진료현장에서의 임상적응증은 sickle cell disease, cerebral ischemia (stroke, transient ischemic attack; TIA), carotid artery stenosis and occlusions, vasospasm after subarachnoid hemorrhage (SAH), brain death, and periprocedural or surgical monitoring이었다.

Quality of evidence를 평가하기 위해서는 ‘Center for Evidence-Based Medicine, Oxford (<http://www.essentialevide>)

Table 1. Diagnostic test performance parameters documented for TCD

Parameter	Areas covered by published studies
Applicability	Feasibility, tolerability, and success in consecutive patients: TCD is successfully applied to 90% of patients with cerebrovascular diseases with no reports of adverse outcomes in 26 years of research and practice worldwide.
Accuracy	Comparison with DSA/MRA/CTA as well as other clinically relevant studies or outcomes: TCD has good-to-excellent agreement with angiography for the detection of stenoses and occlusions; equal to superior accuracy in the detection of RLS versus TEE; and excellent agreement with nuclear flow studies in determining cerebral circulatory arrest.
Yield	Disease states which diagnosis with TCD was documented in research studies involving the gold standard imaging or clinical assessment range from intracranial stenooclusive disease, collaterals to cerebral embolization, shunting, vasomotor reactivity, vasospasm after SAH, periprocedural and surgical monitoring, and cerebral circulatory arrest.
Prognosis	TCD has the ability to select children with sickle cell disease in need of blood transfusion and who should stay on blood transfusion to sustain the benefit for primary stroke prevention; to predict outcomes of thrombolytic therapy for acute stroke; to identify high-risk patients that will require interventions to reverse or prevent stroke and to provide less expensive follow-up assessments.

TCD; transcranial doppler, DSA; digital subtraction angiography; CTA; CT angiography; MRA; MR angiography; TEE; transesophageal echocardiography; RLS; right-to-left shunt; SAH; subarachnoid hemorrhage.

nceptplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford)'의 기준을 사용하였고, strength of recommendation rating은 american academy of neurology⁴와 american society of neuroimaging⁶

의 기준을 차용하였다(Table 2). 발표된 연구 결과에서 추출한 임상적응증 및 예상되는 예후는 Table 3에 제시하였다.

Table 2. Quality of evidence from the Center for Evidence-Based Medicine, Oxford (http://www.essential-evidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford) and strength of recommendation ratings according to the "Format for an Assessment" Developed by the American Academy of Neurology⁴ and adopted by the American Society of Neuroimaging⁶

Quality of Evidence
Diagnosis
1a: Systematic review (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; or a clinical decision rule with 1b studies from different clinical centers.
1b: Validating cohort study with good reference standards; or clinical decision rule tested within one clinical center
1c: Absolute SpPins And SnNouts (An Absolute SpPin is a diagnostic finding whose Specificity is so high that a Positive result rules-in the diagnosis. An Absolute SnNout is a diagnostic finding whose Sensitivity is so high that a Negative result rules-out the diagnosis).
2a: Systematic review (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies
2b: Exploratory cohort study with good reference standards; clinical decision rule after derivation, or validated only on split-sample or databases
3a: Systematic review (with homogeneity) of 3b and better studies
3b: Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards
4: Case-control study, poor or non-independent reference standard
5: Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"
Prognosis
1a: Systematic review (with homogeneity) of inception cohort studies; or a clinical decision rule validated in different populations.
1b: Individual inception cohort study with >80% follow-up; or a clinical decision rule validated on a single population
1c: All or none case-series
2a: Systematic review (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in randomized controlled trials.
2b: Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in a randomized controlled trial; or derivation of a clinical decision rule or validated on split-sample only
2c: "Outcomes" research
4: Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)
5: Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"
Therapy
1a: Systematic reviews (with homogeneity) of randomized controlled trials
1b: Individual randomized controlled trials (with narrow confidence interval)
1c: All or none randomized controlled trials
2a: Systematic reviews (with homogeneity) of cohort studies
2b: Individual cohort study or low quality randomized controlled trials (e.g. <80% follow-up)
2c: "Outcomes" Research; ecological studies
3a: Systematic review (with homogeneity) of case-control studies
3b: Individual case-control study
4: Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)
5: Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"
Strength of Recommendation
Type A Strong positive recommendation, based on class I evidence or overwhelming class II evidence.
Type B Positive recommendation, based on class II evidence.
Type C Positive recommendation, based on strong consensus of class III evidence.
Type D Negative recommendation, based on inconclusive or conflicting class II evidence.
Type E Negative recommendation, based on evidence of ineffectiveness or lack of efficacy, based on class II or class I evidence.

Table 3. Established clinical Indications for and expected outcomes of TCD testing

Broad indication	Specific indications	Expected outcomes
Sickle cell anemia	Children	- Robust first-ever stroke risk reduction based on TCD criteria for the need of blood transfusion and continuing use of blood transfusions.
Subarachnoid hemorrhage	Days 2-5	- TCD can detect the development of vasospasm days before it can become clinically apparent, and this information can be used by intensivists to step up with hemodynamic management of these patients.
Subarachnoid hemorrhage	Days 5-12	- TCD can detect progression to the severe phase of spasm when development of the delayed ischemic deficit due to perfusion failure through the residual lumen is the greatest. This information can help planning interventions (angioplasty, nicardipine infusions).
Subarachnoid hemorrhage	Days 12-end of ICU stay	- TCD can document spasm resolution after treatment or intervention, sustainability of vessel patency, and infrequent cases of late or rebound vasospasm development at the end of the second or into the third week after subarachnoid hemorrhage.
Intracranial arterial stenosis	Patients with extracranial or intracranial stenocclusive lesions	- TCD examination is strongly recommended for the diagnosis of intracranial arterial stenocclusive lesion - The diagnostic criteria should be optimized for the specific groups according to age, sex, and ethnic groups. - All the obtainable information could be used to improve the diagnostic yield of TCD study.
Intracranial arterial stenosis	Subjects for the population-based cohort study	- TCD could be used for the population-based cohort study as a surrogate marker for the intracranial arterial stenocclusive disease.
Acute cerebral ischemia	Patients with acute cerebral ischemia	- TCD helps to find the intracranial arterial stenocclusive disease as a source of ischemic symptoms or signs among the patients with acute cerebral ischemia - TCD could be helpful to determine the etiological classification of acute cerebral ischemia. - TCD is useful tests for the diagnosis of collateral circulation and cerebral perfusion status among the patients with cerebral stenocclusive disease. - TCD can provide meaningful information about the prognosis of the patients with acute cerebral ischemia.
Acute cerebral ischemia	Patients under acute recanalization therapy	- TCD can be recommended for the decision of recanalization therapy among the patients with acute ischemic stroke. - TCD monitoring helps to examine the either recanalization, reocclusion, or persisting occlusion with no recanalization of the targeted artery following intravenous or intra-arterial thrombolysis - Subsequently, serial TCD examinations after thrombolysis predict the longterm outcome. - TIBI grade is a useful and validated scale for the evaluation of target-arterial status using TCD.
Acute cerebral ischemia	Sonothrombolysis	- Until now, routine use of thrombolytic therapy using ultrasound is not recommended for the most of the acute ischemic stroke patients except in the case of clinical trials.
Ischemic stroke or TIA	Patients with extracranial or intracranial stenocclusive lesions	- TCD vasomotor study can identify high-risk patients for hemodynamic stroke in the setting of symptomatic intracranial or extracranial artery stenosis, or even asymptomatic stenosis. - TCD vasomotor study can prompt the consideration of aggressive antiplatelet therapy versus stenting versus carotid endarterectomy extra- to intracranial bypass surgery versus systemic hemodynamics manipulation.
Ischemic stroke or TIA	Patients with artery-to-artery versus cardiac source of embolism, or suspected arterial dissections	- Detection of microembolic signals from TCD monitoring would help diagnose, localize and quantify cerebral embolism from proximal artery or cardiac source in real time. - The presence of microembolic signals in patients with a symptomatic ICA stenosis identifies patients at higher risk of recurrent stroke. - The presence of microembolic signals in patients with a high-grade asymptomatic ICA stenosis identifies patients at higher risk of first-ever stroke. - Eventually, this information would be helpful to establish the management strategy regarding the carotid endarterectomy or stenting versus medical therapy.

Table 3. Continued

Broad indication	Specific indications	Expected outcomes
Ischemic stroke or TIA	Patients with suspected paradoxical embolism with negative echocardiography	- TCD-bubble test is equal or superior in its sensitivity to the presence of any right-to-left shunt compared to echocardiography in that Valsalva maneuver is the most easily performed in TCD and extracardiac shunting can be identified. - TCD-bubble test can demonstrate the etiology of cryptogenic stroke and determine the management strategy regarding closure versus medical therapy.
Migraine	Patients with a diagnosis of migraine	- A large right-to-left shunt on TCD can predict the outcome of migraine.
Cerebral circulatory arrest	Patients with suspected brain death	- TCD offers serial noninvasive assessments of cerebral circulatory arrest and helps confirm clinical diagnosis of brain death.
Periprocedural or surgical monitoring	Carotid endarterectomy or stenting	- TCD provides real-time data regarding the flow changes that precede the development of neurological deficits. - TCD detects cerebral embolization and hyper- or hypoperfusion during the peri-operative or procedural period and helps to prevent the complication.
Cardiovascular surgical monitoring	CABG, repairs of ascending aorta	- TCD provides real-time data regarding the flow changes that precede the development of neurological deficits. - TCD can demonstrate all major causes of perioperative complications (embolism, hyperperfusion, hypoperfusion) in advance.

TCD; transcranial doppler, ICU; intensive care unit, TIMI; thrombolysis in myocardial infarction, TIA; transient ischemic attack, ICA; internal carotid artery, CABG; coronary artery bypass graft.

1. 낮적혈구빈혈

TCD 검사로 낮적혈구빈혈 어린이에서 처음 발생하는 뇌졸중을 예측하며 이를 예방하기 위한 혈액수혈의 필요성을 제시한다(Quality of evidence: class 1b; Strength of recommendation: type A).⁷ TCD 검사에서 200 cm/s 이상의 시간평균 최대 평균 혈류속도가 2번의 독립적인 검사에서 관찰되는 경우, 혈액수혈이 필요하고 이를 통해 초회발생 뇌졸중의 위험도를 90% 줄일 수 있었다. 이 연구는 TCD 검사가 낮적혈구빈혈 어린이에서 뇌졸중 일차 예방에 가장 효율적인 검사 방법임을 보여 주었고, 이를 통해 낮적혈구빈혈 어린이의 진료에 중대한 영향을 미쳤다. 추적관찰을 통해 TCD로 혈액수혈이 필요한 것으로 판정된 어린이는 뇌졸중 위험을 줄이기 위해 지속적인 수혈이 필요함을 밝혔다.⁸ Stroke prevention trial in sickle cell anemia (STOP) 연구에서는 장기추적 결과상 TCD 혈류속도가 지속적으로 증가되어 있으면 뇌졸중 위험도가 지속적임을 확인하였다.⁹

2. 거미막하출혈

수많은 연구가 거미막하출혈환자의 뇌혈관연축 진단에 TCD 검사가 유용함을 보여왔다(Quality of evidence: class 2b; Strength of recommendation: type B).¹⁰⁻¹⁷ 임상적으로 뇌혈관연축이 뚜렷하기 이전부터 TCD 검사를 통해 뇌혈관연축을 진단할 수 있기 때문에(보통 거미막하출혈 발생 이후 2-5일), 이를 통해 혈류역학적 치료를 조기에 시행할 수 있게 된다.¹⁸ TCD는 지연 뇌허혈증이 발생하게 되는 심한 뇌

혈관연축으로 진행되는 것을 발견할 수 있다. TCD를 이용한 뇌혈관연축 진단의 민감도가 가장 높은 시기는 거미막하출혈 발생 8일경이고, 지연 뇌허혈증의 발생 진단의 민감도는 63%로 낮다.¹⁸ 최근 한 연구는 혈관조영술로 진단된 뇌혈관연축 환자에서 TCD가 single-photon emission computed tomography보다 예측도가 높다고 보고하였다.¹¹ 특히 척추동맥 및 기저동맥에의 혈관연축 진단의 특이도가 100%로 매우 높다고 알려져 있다(평균혈류속도기준 척추동맥 ≥ 80 cm/s, 기저동맥 ≥ 95 cm/s).¹⁰ 기저동맥의 평균 혈류속도가 115 cm/s로 매우 높은 경우 50%의 확률로 지연 뇌허혈증이 뇌간에 발생하여 결국 불량한 예후로 이어짐이 보고되었다.¹³ 그러므로 TCD 검사는 혈관성형술이나 니카디핀 정맥주사 등의 치료를 결정하는데 중요한 정보를 제공하고 있다.

3. 두개강내 동맥협착의 진단(intracranial arterial stenosis)

경두개도플러초음파검사는 다양한 두개강내 동맥협착 여부를 진단하는데 사용되는 것이 권장된다(Quality of evidence: class 1a; Strength of recommendation: type A).¹⁹⁻³⁰

두개강내 동맥의 협착은 경두개도플러초음파검사가 가장 기본이 되는 질환이다.^{25,31,32} 경두개도플러초음파검사의 경우 초음파의 투과가 가능한 다양한 경로를 통해 중대뇌동맥, 전대뇌동맥, 후대뇌동맥, 두개골 내/외 경동맥, 안동맥의 양측과 기저동맥을 검사하게 된다. 두개강내 동맥협착은 혈류속도의 증가, 협착부위 원위부의 혈류 속도의 감소, 좌우측 혈류의 비대칭성, 잡음 등으로 진단이 가능하다.²⁹ 하지만, 대부분의 경우 mean flow velocity를 중심으로 하는

혈류속도가 협착의 진단에 가장 중요한 요소로 쓰이고 있다.²⁵⁻²⁸ 하지만 두개강내 동맥의 혈액학적 소견은 연령, 성별 및 인종에 따라 다양하게 나타나기 때문에 이를 고려한 적절한 기준이 제시되고 사용되어야 한다(Quality of evidence: class 2a; Strength of recommendation: type B).³³ 협착과 달리 두개강내 동맥의 폐쇄의 경우에는 일반적인 표적혈관의 깊이와 위치에서 혈류가 관찰되지 않거나 혹은 갑작스럽게 심한 감소를 보이는 경우 진단할 수 있으며, 투과가 가능한 측두창을 가진 경우 중대뇌동맥 혹은 원위부 내경동맥의 폐쇄에 대한 진단적 민감도나 특이도는 90%를 상회한다.³⁰ 최근에는 다기관에서 경두개도플러초음파의 두개강내 동맥의 협착 정도의 진단적 가치를 연구해 검증하고 있다. Stroke outcomes and neuroimaging of intracranial atherosclerosis (SONIA) 연구에서는 46개 병원의 407명의 환자를 대상으로 경두개도플러초음파검사와 자기공명혈관조영술의 두개강내 동맥협착의 진단적 의의를 침습적 혈관조영술과 비교하였다. 두개강내 동맥의 협착을 예측하기 위한 경두개도플러검사의 양성예측도(positive predictive value)는 36%, 음성예측도(negative predictive value)는 85%로 높은 음성예측도를 보여주었다.²⁸ 하지만 SONIA 연구에서는 경두개도플러검사를 이용한 두개강내 동맥의 협착의 진단에 있어서 mean flow velocity를 기준으로 진단하였고, 이때 중대뇌동맥은 100 cm/sec, 내경동맥은 90 cm/sec, 기저동맥은 80 cm/sec의 혈류속도를 기준으로 하여 낮은 양성예측도의 원인이 되었다. 102명의 두개강내 동맥협착을 가진 환자를 대상으로 침습적 혈관조영술과 경두개도플러초음파검사를 비교한 다른 연구에서도 SONIA 연구에서 사용한 mean flow velocity 기준을 적용할 때, 중대뇌동맥의 협착에 대한 예측도는 민감도 78%, 특이도 93%, 양성예측도 73%, 음성예측도 94%로 SONIA 연구와 비슷하게 상대적으로 낮은 양성예측도와 민감도를 보였다. 특히 이 연구에서는 70% 이상의 협착을 진단하기 위한 기준으로 중대뇌동맥은 120 cm/sec, 척추동맥과 기저동맥은 110 cm/sec를 제시하기도 하였다.²⁶

경두개도플러검사의 일차적 표적이 되는 주요 혈관 외의 혈관의 협착이나 미만성 협착 등에 대해서는 일반적인 진단적 기준 외에 다른 기준이나 소견이 사용될 수 있다(Quality of evidence: class 2b; Strength of recommendation: type B). 혈액학적 변화를 통해 동맥의 협착을 예측하는 도플러 검사의 특성상, 협착의 부위가 국소적이지 않고 미만성인지에 따라 도플러검사의 결과가 다를 수 있다. 이를 고려하여, 153명의 환자를 대상으로 경두개도플러검사와 침습적 혈관조영술검사를 비교한 연구에서는 pulsatility index에 따라 낮은 mean flow velocity와 높은 pulsatility index를 가진 경우 미만성 두개강내 동맥협착의 예측도는 민감도 58%, 특

이도 95%, 양성예측도 61%, 음성예측도 94%로, mean flow velocity만으로 진단할 경우 빠질 수 있는 미만성 두개강내 동맥협착의 진단에 pulsatility index를 추가할 경우 진단적 가치가 높아지는 것을 확인하였다.³⁴ 최근에는 중대뇌동맥의 근위부 외에도 원위부(M2)의 협착을 진단하기 위한 목적으로 경두개도플러가 사용되고 있으며,¹⁹ 이 경우에는 단순히 혈류속도를 이용하기 보다는 분절간 혈류속도의 비, 양측의 비대칭성 등 다양한 요소를 이용하여 진단적 가치를 높게 된다.¹⁹

경두개도플러초음파검사를 이용한 두개강내 동맥협착의 진단에 있어서 혈류속도 외에도 적절한 초음파기법이나 임상증상, 혹은 다른 검사결과를 함께 고려하는 것이 권장된다(Quality of evidence: class 2a; Strength of recommendation: type B). 앞서 기술한 대로 경두개도플러검사는 다른 영상 검사에 비해 낮은 민감도를 갖고 있으며, 이를 극복하기 위한 다양한 노력들이 진행되어 왔으며, 혈류속도와 함께 경두개도플러 혹은 다른 다양한 인자를 함께 고려할 경우 두개강내 동맥의 협착의 진단에 있어서 양성예측도나 민감도가 높아질 수 있다. 예를 들어, 중대뇌동맥의 진단을 위해 power M 모드에서 나타나는 특징적인 표식(signature)의 유무를 함께 고려하거나,^{23,24,35} 혈류속도와 함께 혈동학적 소견이나 파형을 점수화하는 경우,²¹ 혹은 두개강내 동맥의 분절별 혈류속도의 비 등 새로운 인자를 사용하는 경우²⁴ 두개강내 동맥협착의 진단적 가치가 높아지게 된다. 또한, magnetic resonance angiography,³⁶ computed tomography angiography 소견,³⁷ 혹은 환자의 임상적 상황을 함께 고려할 경우²² 경두개도플러초음파검사의 진단적 정확성이 매우 높아진다.

두개강내 동맥협착의 진단을 위한 경두개도플러의 유용성은 병적 상태를 평가하는데 그치지 않고, 인구집단을 대상으로 시행하는 연구에서 효율적으로 이용될 수 있다(Quality of evidence: class 2a; Strength of recommendation: type B).^{33,38-40} 다만, 인구집단을 대상으로 경두개도플러를 이용한 연구를 진행할 경우, 이 검사가 가지고 있는 한계점인 낮은 민감도와 연령, 성별, 인종에 따른 정상 범위의 차이를 고려할 필요가 있다.

4. 급성 뇌허혈(acute cerebral ischemia)

경두개도플러는 급성 뇌허혈을 동반한 뇌졸중 혹은 일과 뇌허혈발작 환자에서 뇌졸중의 원인질환으로서의 두개강내 동맥협착의 진단, 측부순환을 비롯한 뇌 관류상태의 평가, 정맥내 혈전용해술을 통한 혈관 재개통의 모니터, 직접적인 혈전용해, 급성 뇌허혈 환자의 예후평가 등 다양한 용도

로 사용될 수 있다.⁴¹

경도개도플러검사는 급성 허혈뇌질환을 가진 환자에서 두개강내 동맥의 협착 혹은 폐쇄를 진단하는데 사용이 권장된다(Quality of evidence: class 2a; Strength of recommendation: type A). 급성 허혈뇌질환을 가진 환자에서 경도개도플러의 가장 중요한 유용성은 앞서 기술한 두개강내 혹은 두개강외 동맥의 이상을 찾아내고, 이를 통해 급성 허혈뇌질환의 병인을 인지하여 치료에 적용하는 것이다. 혈류속도가 아닌 pulsatility index를 주안점으로 보면 두개강내 동맥협착 뿐 아니라 뇌소동맥질환(cerebral small vessel disease)의 평가에도 경도개도플러가 사용될 수 있다.⁴² 또한, 뇌경색이나 일과 허혈 발작 환자에서 경도개도플러검사의 mean flow velocity는 연령, 성별, 당뇨병 및 혈중 콜레스테롤 등의 위험 인자의 유의한 상관관계를 보여 전반적인 위험도를 평가할 수 있는 대리표지자로 사용할 수 있다.⁴³ 경도개도플러는 또한 직접적인 두개강내 동맥의 협착을 진단하는 것을 넘어서, 측부순환, 색전의 발생 등 다양한 정보를 함께 제공하기도 하며, 이와 같은 다양한 정보를 종합적으로 평가하는 것이 필요하다.^{44,45} 이와 같은 배경하에 경도개도플러검사는 급성 허혈성 뇌질환을 가진 환자에서 원인적 감별을 위한 검사로 추천될 수 있다(Quality of evidence: class 2a; Strength of recommendation: type B).

경도개도플러검사는 급성 허혈성 뇌질환을 가진 환자에서 단기 혹은 장기적인 예후를 판정하기 위해 사용될 것이 추천될 수 있다(Quality of evidence: class 2a; Strength of recommendation: type B). 급성 뇌허혈질환을 가진 환자의 예후와 관련하여 경도개도플러검사의 유용성은 여러 연구에서 확인되고 있다. 급성 뇌경색 환자를 대상으로 응급 경도개도플러검사를 시행한 경우 중대뇌동맥의 폐쇄가 있던 환자의 46%는 3개월 이내에 사망하였고, 초기에 중대뇌동맥의 재개통이 이루어지지 않은 경우 61%가 사망하였으며, 이런 상관성은 독립적인 연관성을 보였다.^{46,47} 중대뇌동맥 혹은 원위부 내경동맥의 폐쇄를 동반한 급성 뇌경색 환자에서 전대뇌동맥의 혈류분할(flow diversion)이 관찰될 경우, 이는 뇌 관류의 저하를 의미하며, 24시간에 측정된 뇌경색의 부피와 연관되어 있고, 3개월째 호의적인 예후(modified Rankin score 0-2)와 관련되었다.⁴⁸ 또한, 경도개도플러검사의 소견은 장기적인 뇌허혈질환 혹은 기타 혈관사고와의 상관성도 보고 되었다. 중대뇌동맥의 mean flow velocity를 기준으로 할 경우 60.5 cm/sec 이상인 경우 뇌경색은 2.8배, 주요 혈관사고의 위험성은 약 2.2배 증가되어, 장기적인 혈관사고를 예측할 수 있는 인자로 알려졌다.⁴⁹ 또한, 뇌경색이 아닌 일과 뇌허혈발작을 가진 환자에서도 급성 허혈 뇌질환 환자의 평가에 있어서도 ABCD2 점수와 함께 유용하

게 사용될 수 있다.³⁷

급성 뇌허혈질환을 가진 환자에서 경도개도플러검사는 뇌 측부순환 혹은 관류상태를 평가하기 위한 검사로 추천될 수 있다(Quality of evidence: class 2a; Strength of recommendation: type B). 급성뇌허혈 질환을 가진 환자에서 경도개도플러검사의 가장 중요한 유용성 중 하나는 다양한 측부순환 경로를 통해 뇌 관류의 상태를 확인할 수 있다는 점이다. 특히, 윌리스 환을 통한 측부순환, 안동맥을 통한 혈류의 역류, 경맥 측부순환(leptomeningeal collateral), 기저동맥 혹은 척추동맥의 혈류의 역류 등을 통해 두개강내 동맥의 관류상태를 평가할 수 있어 환자의 예후 및 치료적 결정에 있어 중요한 정보를 제공한다.⁵⁰ 특히 다른 영상 검사를 통한 평가가 상대적으로 어려운 후순환계의 관류상태를 평가하는데 유용한 정보를 제공할 수 있다.⁵¹⁻⁵⁴ 급성 뇌허혈 질환을 가진 환자에서 부분적 대동맥 폐쇄(partial aortic occlusion)을 이용한 뇌 관류 증가를 유도시 모니터링으로 사용이 보고되기도 하였다.⁵⁵

급성 뇌경색 환자에서 혈전용해술의 결정 및 치료 효과 판정을 위해 경도개도플러검사가 권장되며(Quality of evidence: class 1a; Strength of recommendation: type A), 이 경우 thrombolysis in brain ischemia (TIBI) 척도가 급성 뇌경색 환자의 두개강내 동맥의 상태를 평가하기 위한 척도로 권장된다(Quality of evidence: class 1a; Strength of recommendation: type A). 경도개도플러검사는 침상에서 검사가 가능하고, 반복검사 혹은 지속적 검사가 가능한 장점으로 급성 뇌경색과 같은 응급상황에서 적절하게 사용될 수 있다. Demchuk 등⁵⁶은 급성 뇌경색을 가진 환자에서 정맥내 혈전용해제를 주입하는 동안 경도개도플러검사를 시행하고, 그 양상에 따라 혈관개통 정도를 표시하였다(TIBI grade). 정맥내 혈전용해술 시행 후 TIBI 척도의 변화가 관찰된 경우 신경학적 상태의 호전이 유의하게 관찰되었고, 전순환계 뇌경색의 경우 TIBI 척도상 0-1인 경우 사망률은 22%였던 것에 반해 TIBI 척도 2-3인 경우 5.3%로 사망률을 예측하기 위한 좋은 지표임이 확인되었다. 이후 다양한 연구에서 TIBI 척도를 혈전용해술의 결정 및 평가에 사용하고 있다.⁵⁷⁻⁶² 특히 최근에는 동맥내 재관류술의 치료효과 판정을 위해서도 TIBI 척도가 사용되고 있다. 3개 기관에서 동맥내 재관류술을 시행받은 62명의 환자에서 시행한 혈관조영술 96예와 동시에 측정된 두개경유 초음파의 소견을 비교한 연구에서는 TIBI 척도는 검사자간 일치율이 높고(Cohen's kappa 0.838), TIBI 척도 4 또는 5를 기준으로 했을 때, 완전한 재관류에 대한 높은 예측도가 확인되었다(민감도 88%, 특이도 89%, 양성예측도 81% 및 음성예측도 93%).⁶³ 최근에는 도플러 외에 색도플러(color doppler)를 포함하는 이중초음파(duplex sonography)를

경두개도플러검사에 적용하여 혈전용해술을 받는 환자에서 적용하는 연구도 발표되었다.⁶⁴

현재까지는, 급성 뇌경색 환자에서 두개내 동맥의 재개통을 위해 두개경유 초음파를 정맥내 혈전용해술과 함께 적용하는 방법은 권장되지 않는다(Quality of evidence: class 1a; Strength of recommendation: type D). 최근에는 경두개도플러초음파를 이용하여 정맥내 혈전용해술의 효과를 증가시키기 위한 다양한 시도가 이루어지고 있다.⁶⁵ 저주파(1-2.2 MHz)의 초음파를 두개골을 통해 주사할 경우 혈전 주위의 미세순환이 개선되고, 피브린 섬유의 분해가 유발되며, 혈전용해제(tissue plasminogen activator)와 접촉할 수 있는 혈전의 표면적이 증가하여 혈전용해술의 효과가 증가될 수 있다.⁶⁵ 55명의 급성 뇌경색 환자를 대상으로 정맥내 혈전용해술을 시행하면서 지속적 경두개도플러를 검사를 시행한 결과 2시간에 36%에서 혈류의 재개통이 이루어졌으며, 20%의 환자는 2시간만에 national institutes of health stroke scale (NIHSS) 척도가 3점 이하로 급격한 회복이 관찰되었다.^{65,66} 이와 같은 결과를 배경하에서 시행된 combined lysis of thrombus in brain ischemia using ultrasound and systemic TPA (CLOTBUST) 연구에서는 초음파 주사를 동반한 치료를 시행한 군에서 재개통률은 증가하였으나, 그 임상적 효과는 통계적 유의성이 관찰되지 않았다.⁶⁷ 최근에는 다양한 방법으로 초음파를 이용한 혈전용해술이 시도되고 있는 상태이다.^{68,69}

경두개도플러검사는 두개내 동맥의 협착/폐쇄의 진단적 가치가 인정되어 있으며, 치료 전후의 비교가 용이한 장점이 있어서, 급성 혈관재개통, 약물의 치료 효과 판정을 위한 임상시험 등에서 대리표지자(surrogate marker)로 사용할 수 있다(Quality of evidence: class 2a; Strength of recommendation: type B).⁷⁰⁻⁷²

5. 허혈뇌졸중 및 뇌혈관질환의 기타 검사

5.1 혈관운동반응성(vasomotor reactivity)

경두개도플러초음파촬영술은 허혈성 뇌혈관질환에서 뇌혈관협착 외에도 측부순환과 혈역학적 상태를 평가할 수 있다. 특히, 혈관운동반응성검사는 뇌내 혈역학적 상태를 평가할 수 있는 비침습적 방법으로 허혈성 뇌혈관질환 환자에서 추천된다(Quality of evidence: class 1b; Strength of recommendation: type A).⁷³⁻⁸⁴ 경동맥이중초음파와 혈관자기공명영상은 경동맥 협착의 정도를 과장되게 평가할 수 제한점이 있는 것에 비해 경두개도플러검사를 통한 혈관운동반응성검사는 경동맥협착의 임상적 유의성과 위음성 및 위양성 여부를 판단을 하는데 도움을 줄 수 있다.⁷³⁻⁸¹ 또한 혈

역학적 상태에 대한 정보를 얻기 위해서는 관류자기공명영상, 단일광자방출컴퓨터단층촬영, 관류전산단층촬영의 방법이 추가로 필요하며 이를 시행할 때 필요한 조영제, 아세타졸아마이드, 방사성 동위원소 등이 부작용을 유도할 수 있다. 혈관운동반응성은 혈관 협착 정도와 유의한 상관관계를 보이며, 허혈 증상의 발생 유무 및 중증도와도 유의한 연관성을 가지고 있다.^{82,83} 혈관운동반응성을 평가하는 방법은 다양하나 어떤 것이 가장 적절한지에 대한 연구는 추가로 필요하다.⁸⁴ 일반적인 혈관운동반응성 평가 방법은 30초 동안 호흡을 정지하여 혈중 과이산화탄소증을 인위적으로 만들고, 이 때 발생하는 혈관확장반응에 의한 혈류속도 변화를 호흡정지지표(breath-holding index, BHI)라는 용어로 정의한다.⁸⁵⁻⁹⁴ 호흡정지지표는 경동맥협착증 환자에서 자기공명영상 및 근적외선분광법(near-infrared spectroscopy) 결과와 유의한 상관성이 있음이 입증되어 있고 검사에 따른 부작용은 보고된 바 없다.⁸⁶⁻⁹¹

경두개도플러를 이용한 혈관운동반응성검사는 유의한 뇌혈관협착이 있는 환자에서 허혈뇌졸중의 발생 또는 재발 위험도를 평가할 수 있다(Quality of evidence: class 1b; Strength of recommendation: type A).⁸⁷⁻⁹² 경동맥협착 환자에서 측부순환이 없고, 혈관운동반응성이 저하되어 있는 환자에서 동측 뇌졸중의 연간 발생률은 32.7%로 보고되었고, 이는 정상 혈관운동반응성을 보인 환자(0%)에 비해서 유의하게 증가된 수치이다.⁸⁷ 한편, 무증상 경동맥협착증 환자에서 동측 허혈뇌졸중의 연간 발생률은 혈관운동반응성이 정상인 경우 1.8-4.1%에 비해 저하된 경우에는 7.1-13.9%로 증가되었다.^{88,92} 또한, 중년의 환자에서 혈관운동반응성에 따른 사망률의 증가도 보고된 바 있다.⁹³ 그러나, 경두개도플러를 통한 호흡정지지표에 대한 해석 방법은 환자 상태 및 연령에 따라 달라질 수 있으며 표준화된 진단기준에 대한 지속적인 연구가 필요하다.⁹⁴

혈관운동반응성은 뇌혈관질환을 가진 환자의 치료 전략을 세우는데도 도움을 준다. 혈관운동반응성의 저하는 향후 허혈뇌졸중 발생의 위험인자로 인지되면서 경동맥협착 환자에서 경동맥내막절제술, 스텐트설치술 또는 두개강외내 우회로술을 고려할 때 혈관운동반응성 저하 여부를 중요한 판단지표로 삼기도 한다(Quality of evidence: class 3a; Strength of recommendation: type C).^{92,95} 또한, 이러한 지표는 허혈성 뇌혈관질환 환자에서 나타나는 인지기능장애와 연관되어 있다는 보고가 있어서 무증상 경동맥협착 환자에서 조기 중재시술을 판단하는 지표로 활용될 수 있다.⁹⁶ 한편, 운동 및 스타틴 같은 약물에 의해서 혈관운동반응성이 증가되고, 뇌졸중 발생률이 감소한다는 보고가 있어서 향후 치료반응지표로도 활용될 가능성이 있다.⁹⁷

5.2 뇌색전증(cerebral embolism)

허혈성 뇌혈관질환을 가진 환자들은 뇌혈류내 색전 현상을 진단하고, 위치를 추적하며, 중증도를 평가하기 위해 경두개도플러검사를 시행한다(Quality of evidence: class 2a; Strength of recommendation: type B).⁹⁸⁻¹⁰¹ 경두개도플러 검사에서 발견된 색전은 발견 장소 근위부에 혈전 형성 장소의 존재를 나타내며 허혈뇌졸중 발생의 위험도 판단에 중요한 정보를 준다.^{101,102} 뇌혈류내 색전 현상은 뇌혈관질환에 불안정한 동맥경화증의 존재를 의미하며 적극적 약물 치료로의 전환 및 중재시술, 수술적 치료를 결정하는 근거를 제시한다.¹⁰² 때때로 색전의 존재는 근위부혈관의 박리, 부분적 폐색을 일으키는 혈전, 원인불명의 심장질환과 동반되기도 한다.^{103,104} 색전증의 진단은 검사 시간을 높이거나 활동 중 검사를 통해서 그 효율을 높일 수 있다. 이를 실현하기 위해서 일상생활 중 심장박동을 검사하는 홀터검사처럼 장시간 디지털 녹화가 가능한 보행형 경두개도플러 시스템이 개발되어서 적용된 사례가 있다.¹⁰⁵ 이러한 시스템은 무증상 경동맥협착 환자나 심방세동 환자처럼 색전 발생률이 상대적으로 적은 환자를 대상으로 진단율을 높일 수 있을 것으로 기대되었고, 실제로 경동맥협착 환자에서 무증상 색전증을 진단하여 색전증이 단기간 동측 뇌졸중 발생의 위험도 증가와 연관되어 있다는 것을 제시한 바 있다.¹⁰⁶ 급성 허혈뇌졸중은 다양한 기전을 가지고 있고 기전에 따른 예후와 치료가 차이가 나는데, 한 보고에 의하면 기전에 따라서 색전의 빈도가 차이 나며, 색전이 발견된 환자에서는 뇌졸중 재발이 훨씬 높은 것으로 알려져 있다.¹⁰⁷ 또한, 유증상 뇌혈관협착 환자는 무증상 협착에 비해서 색전 발생의 빈도가 훨씬 높은 것으로 알려져 있다.¹⁰⁸

경두개도플러를 이용한 색전증의 진단은 치료 전략 수립에도 도움을 준다. 색전의 존재가 뇌졸중 발생 및 재발과 유의한 상관성을 보인 보고들은 색전이 진단된 경우 초기에 중재시술을 고려하고, 약물 치료의 반응을 예측하는 지표로 활용될 수 있을 것으로 제안하였고,¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ 이러한 제안은 다음 3가지 대규모 임상연구에서 평가된 바 있다.¹⁰⁹⁻¹¹¹ Clopidogrel and aspirin for reduction of emboli in symptomatic carotid stenosis (CARESS) 연구는 경두개도플러검사상 색전증이 관찰된 유증상 경동맥협착 환자를 대상으로 아스피린과 클로피도그렐 병합 치료하여 아스피린 단독 치료를 한 군과 비교한 무작위양측맹검연구로 색전증의 감소를 일차 평가 변수로 하였다.¹⁰⁹ 결과는 아스피린, 클로피도그렐 병합 치료가 단독 치료에 비해 2일째 무증상 색전증을 61.6% 줄일 수 있었다($P=0.0005$).¹⁰⁹ Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolization in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis

(CLAIR) 연구에서도 이와 비슷한 결과를 보였는데, 병합 치료시 42.4%의 상대 위험도 감소를 보였다($P=0.025$).¹¹⁰ 뇌졸중 재발이라는 이차 변수도 두 연구를 합쳐서 분석했을 때 병합 치료시 6% (95% CI 1-11)의 유의한 감소가 나타났다.¹¹⁰ 무증상 경동맥협착을 대상으로 한 색전증 연구는 asymptomatic carotid emboli study (ACES)에서 이루어졌는데, 70% 이상의 무증상 경동맥협착 환자를 대상으로 0, 6, 12, 18개월째 1시간 동안 중대뇌동맥에서 경두개도플러검사를 시행하였고 2년 동안 추적 관찰을 하였다.¹¹¹ 모집 당시에 색전이 발견된 환자의 연간 뇌졸중 발생률은 3.62%, 색전이 발견되지 않은 환자는 0.70%였고, 색전이 발견된 환자에서 동측 뇌졸중과 일과성 허혈발작 발생의 위험도는 2.54 (95% CI 1.20-5.36; $P=0.015$), 뇌졸중 단독 발생의 위험도는 5.57 (1.61-19.32; $P=0.007$)로 발견되지 않은 환자에 비해서 유의하게 증가하였다. 결과적으로 유의한 뇌혈관협착을 가진 환자들에서 색전의 존재는 초기에 중재시술을 고려할 수 있는 지표로 판단할 수 있는 것으로 제안된다 (Quality of evidence: class 1b; Strength of recommendation: type A).

한편, 경두개도플러검사를 통한 지속적인 색전 감시는 스텐트설치술, 경동맥내막절제술, 관상동맥우회로이식술, 판막수술 전 후 뇌졸중의 합병증을 줄이는데 도움을 줄 수 있다(Quality of evidence: class 2b; Strength of recommendation: type B).¹¹²⁻¹¹⁴ 특히, 경동맥스텐트설치술시 색전증은 스텐트를 설치할 때 가장 많이 발생하고, 증상성의 뇌경색으로 나타날 수 있어서 세밀한 감시 및 주의가 필요한 것으로 제안된다.¹¹⁴

5.3 오른쪽왼쪽선포(right-to-left shunt)

모순색전증(paradoxical embolism)으로 인한 허혈뇌졸중 및 일과성 허혈발작이 의심되는 환자에서 오른쪽왼쪽선포를 규명하기 위해서 경두개도플러-공기방울검사를 시행한다(Quality of evidence: class II; Strength of recommendation: type B).^{115,116} 경두개도플러검사는 오른쪽왼쪽선포를 발견하는 효율에 있어서 경흉부심장초음파와 경식도심장초음파와 비슷하거나 우월하다.¹¹⁷⁻¹²³ 방법면에서는 발살바수기(valsalva maneuver)가 위음성을 줄이는데 꼭 필요하다고 제안되고 있고,¹¹⁹ 진단은 미세색전신호(microembolic signal) 수를 이용하여 오른쪽왼쪽선포의 등급을 매기는 기준이 개발되어서 적용되고 있다.^{120,121} 경식도심장초음파는 열린타원구멍(patent foramen ovale, PFO)을 진단하는 표준 방법이지만, 공기방울 또는 조영제를 이용한 경두개도플러도 열린타원구멍을 비슷한 효율을 가지고 진단할 수 있고, 심방수준 외의 영역에서 오른쪽왼쪽선포를 진단하는 유일한 방

법으로 제안된다.¹²⁰ 또한, power M-mode 도플러를 이용할 경우 단일채널 도플러보다 미세색전신호를 더 민감하게 얻을 수 있음이 보고되었고, 더구나 이러한 방법을 적용할 경우 열린타원구멍을 진단하는데 있어서 경식도심장초음파와 비슷한 효율을 얻을 수 있었다.¹²¹ 경두개도플러와 경식도심장초음파의 진단율을 직접 비교한 연구에서는 민감도 92-97%, 특이도 92-93%, 양성예측도 85.7%, 음성예측도 96%, 정확도 92.3%로 보고한 바 있다.¹²²⁻¹²⁵ 경두개도플러의 최대 장점은 보정된 발살바수기를 사용할 수 있다는 것과 다양한 체위에서 반복적으로 시행될 수 있다는 것이다.¹²⁵⁻¹²⁷ 실제로 발살바수기와 함께 똑바로 앉은 상태에서 미세색전신호를 가장 효율적으로 진단될 수 있는 것으로 되어 있다.¹²⁶

경두개도플러검사는 원인불명의 뇌졸중 환자에서 진단적 가치고 높는데 특히 모순색전증이 의심되나 심장초음파에서 음성이 나온 젊은 뇌졸중 환자에서 사용 가치가 높다.^{128,129} 또한, 색전신호의 양과 활성도로 뇌졸중의 위험도 및 발생 양상을 예측할 수 있으며,¹³⁰⁻¹³² 구조적 심장질환이 있는 경우 안전한 스크리닝 도구로 사용할 수 있다.¹³³ 더구나, 열린타원구멍을 풍선폐색술로 치료한 후 잔여 오른쪽원쪽선트의 존재나 재발을 추적관찰하는 도구로서 경두개도플러검사의 필요성이 제안되고 있다(Quality of evidence: class 2b; Strength of recommendation: type B).¹³⁴ 이러한 진단적 가치는 풍선폐색술 후 치료 합병증 감시, 선트 재발의 이차적 원인 감별, 수술 후 최적의 항혈전 치료 방법 선택을 위해서도 활용될 수 있다.¹³⁵

오른쪽원쪽선트는 편두통 환자의 진단에도 활용될 수 있다(Quality of evidence: class 3b; Strength of recommendation: type C).¹³⁶⁻¹³⁹ 편두통 환자의 51%에서 오른쪽원쪽선트가 발견된다는 보고가 있는데 이 중 28%는 잠재적 선트, 72%는 영구적 선트, 27%는 크기가 큰 선트를 보였다.¹³⁶ 오른쪽원쪽선트는 조짐편두통과 더 밀접한 연관성을 보였고, 선트 크기가 클 때 상관성은 더 크다.¹³⁸ 편두통을 가진 환자들은 오른쪽원쪽선트를 크게 확장시키는 활동을 할 때 두통 발생이 촉진되는 경향을 보여서 향후 치료적인 영역에서도 활용될 가능성이 있겠다.¹³⁹

6. 뇌순환정지(cerebral circulatory arrest)

경두개도플러검사는 뇌사(brain death)의 임상진단을 위해서 뇌순환정지를 판정하는데 유용하다(Quality of evidence: class 2b; Strength of recommendation: type B).¹⁴⁰⁻¹⁴⁵ 한 보고에 의하면 임상적으로 뇌사가 의심되는 환자에서 뇌사를 확인하는데 경두개도플러검사는 96.5%의 민감도와 100%의 특이도를 보였으며,¹⁴⁴ 뇌사 진단에 경두개도플러를 활용

한 과거 연구들의 체계적 고찰에서는 경두개도플러가 88%의 민감도, 98%의 특이도를 가지고 뇌사를 진단할 수 있다고 보고하였다.¹⁴⁶ 위양성률의 원인은 7% 환자에서는 신호의 부재, 다른 5%에서는 지속적 혈류 패턴을 보인 것으로 나타난 바 있다. 그러나, 이러한 연구들 중 단지 7개의 연구에서만 척추기저동맥을 포함하여 평가하였고, 몇 개의 연구들은 단지 한 개의 혈관에서 혈류의 부재를 가지고 진단하는 등 뇌사의 진단기준이 매우 다양하여 해석에 주의가 필요하다. 이후 뇌사에서 경두개도플러의 진단적 가치를 평가한 모든 임상연구들을 대상으로 한 다른 메타분석에서는 표준화된 방법에 따라서 각 연구의 질을 평가한 후 높은 질의 연구와 그렇지 않은 연구를 구분하여 진단적 효율을 보고하였다.¹⁴⁷ 총 10개의 연구에서 경두개도플러의 진단적 민감도와 특이도가 각각 89%, 99%를 보인 것에 비하여 질 평가를 통해서 2개의 높은 질의 연구와 8개의 낮은 질의 연구로 구분한 후 높은 질의 연구들만 모았을 때 95% 민감도, 99% 특이도로 진단적 가치가 상향하는 것을 보고하였다.¹⁴⁷ 경두개도플러는 중대뇌동맥과 기저동맥에서 완전한 뇌순환정지를 평가함으로써 뇌사 확인에 도움을 주는 매우 정확한 검사이다. 또한, 침상에서 직접 비침습적으로 시행할 수 있고, 뇌순환정지의 시점을 연속적으로 감시할 수 있으며, 조속히 확진 검사를 적용할 수 있는 근거를 제공하기 때문에 매우 유용하다. 그러나 본 검사는 뇌졸중 기능보다는 전반적인 뇌순환정지를 평가하므로 위양성을 보일 수 있다는 점에서 검사 해석에 주의가 필요하다.¹⁴⁸

7. 지속적 경두개도플러 감시(TCD monitoring)의 임상 적응증

경두개도플러검사는 표준화된 머리틀을 이용해서 수시간 동안 부작용 없이 침상에서 비침습적, 실시간 감시 정보를 제공한다. 지속적 감시는 다음과 같은 임상상황에서 적용될 수 있다.

7.1 허혈성 뇌혈관질환 환자에서 실시간 색전의 평가 (Quality of evidence: class 2a; Strength of recommendation: type B)⁹⁸⁻¹⁰¹ (4.B. 뇌색전증의 본문 참고)

7.2 정맥내 및 동맥내 혈전용해치료시 재개통 여부, 재폐색 여부, 지속적 폐색의 감시(Quality of evidence: class 1b; Strength of recommendation: type A)^{18,149-154}

정맥 내 혹은 동맥내 혈전용해술 이후 재관류의 감시를 위해서 경두개도플러를 시행한다. 경두개도플러검사의 항목은 혈류속도, 강도, 모양을 이용하여 재폐색 및 과관류를 진

단하며 또한, 자발적 미세색전신호를 이용하여 혈전색전증, 공기색전증을 진단할 수 있다. 이러한 정보는 의식장애나 진정제, 마취제 등으로 인해서 신경학적 평가가 어려운 경우에 특히 유용하다.¹⁴⁹ 경두개도플러검사상 폐색은 정맥내 혈전용해술 이후 증상의 호전 이후 갑작스러운 악화와 연관되어 있으며, 3개월째 불량한 기능적 결과 및 정맥 내 유증상 뇌내 출혈 발생의 위험도 증가와 연관되어 있다.¹⁴⁹⁻¹⁵⁴ 특히, 경두개도플러검사서 잔류 혈류 신호가 없는 환자들은 정맥내 혈전용해술에 대한 단기 및 장기 반응이 매우 나쁠 것으로 예상된다.¹⁵¹ 반면, 혈류속도 및 혈관탄성도의 회복은 양호한 예후와 관련되는데,^{155,156} 혈관조영술검사와 비교하여 경두개도플러검사는 완전한 재개통을 진단하는데 88%의 민감도, 89%의 특이도, 81%의 양성예측도, 93%의 음성예측도, 89%의 정확도를 가진다.¹⁵⁷ 특히 수축기 최고 속도에 비해 확장기말 속도가 완전한 재개통, 재관류, 초기 신경학적 결손의 호전, 양호한 기능적 회복과 연관되어 있어서, 확장기 혈류의 증가가 재관류 치료법 개발의 중요한 치료 타겟으로 제안되고 있다.⁴⁷

7.3 스텐트설치술, 경동맥내막절제술, 심혈관계수술 전후 뇌졸중 발생의 위험도 및 원인을 평가하기 위한 색전증, 혈전증, 저관류, 과관류 감시(Quality of evidence: class 2b; Strength of recommendation: type B)¹¹²⁻¹¹⁴ (4.B. 뇌색전증의 본문 참고)

7.4 혈관운동반응성(Quality of evidence: class 1b; Strength of recommendation: type A)⁷³⁻⁸⁴과 특수업무수행력 평가(Quality of evidence: class 3b; Strength of recommendation: type C)¹⁵⁸⁻¹⁶⁴를 위한 기능적 경두개도플러 감시

기능적 경두개도플러초음파는 뇌활성도에 따른 뇌혈류 변화를 측정하는 상호보완적인 신경영상기법이다.¹⁵⁸⁻¹⁶¹ 경두개도플러초음파는 기능자기공명영상 또는 양전자방출단층촬영과 같은 관류 변화에 민감한 다른 신경영상기술에 비교하여 언어 기능을 포함한 신경심리검사에서 양전자방출단층촬영 및 와다검사(wada test)와 유의한 상관성을 보인다.¹⁵⁸⁻¹⁶⁴ 반면, 지속적인 뇌혈류 변화의 특성을 고려할 때 다른 기능적 검사는 움직임 잡음이 큰 경향이 있지만 경두개도플러검사는 다른 신경영상기술에 비해서 좋은 시간적 해상도를 가진다.¹⁶²⁻¹⁶⁴ 연령에 상관없이 인지, 언어, 운동, 감각기능의 뇌 위치상 체계를 연구하기에 좋은 도구임에 틀림없다.¹⁶⁴

결론적으로 경두개도플러초음파는 뇌졸중 및 뇌혈관 환자, 수술시행 환자에서 실시간으로 뇌혈류 및 뇌혈관의 생

리학적 정보를 제공해줄 수 있는 비침습적, 저렴한 감시 도구이다. 본 감시 검사는 반복된 방사선 노출, 조영제 사용, 고비용을 요구하는 다른 영상 검사에 비하여 다양한 임상 현장에서 유용하게 사용될 것이다.

REFERENCES

1. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982;57:769-774.
2. Alberts MJ, Latchaw RE, Selman WR, Shephard T, Hadley MN, Brass LM, et al. Recommendations for comprehensive stroke centers: a consensus statement from the brain attack coalition. *Stroke* 2005;36:1597-1616.
3. Estrera AL, Garami Z, Miller CC, 3rd, Sheinbaum R, Huynh TT, Porat EE, et al. Cerebral monitoring with transcranial Doppler ultrasonography improves neurologic outcome during repairs of acute type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129:277-285.
4. Tanoue Y, Tominaga R, Ochiai Y, Fukae K, Morita S, Kawachi Y, et al. Comparative study of retrograde and selective cerebral perfusion with transcranial Doppler. *Ann Thorac Surg* 1999;67:672-675.
5. Ackerstaff RG. Cerebral circulation monitoring in carotid endarterectomy and carotid artery stenting. *Front Neurol Neurosci* 2006;21:229-238.
6. Assessment of brain SPECT. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996;46:278-285.
7. Adams R, McKie V, Nichols F, Carl E, Zhang DL, McKie K, et al. The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med* 1992;326:605-610.
8. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998;339:5-11.
9. Adams RJ, Brambilla D. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2005;353:2769-2778.
10. Sloan MA, Burch CM, Wozniak MA, Rothman MI, Rigamonti D, Permutt T, et al. Transcranial Doppler detection of vertebrobasilar vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1994; 25:2187-2197.
11. Kincaid MS, Souter MJ, Treggiari MM, Yanez ND, Moore A, Lam AM. Accuracy of transcranial Doppler ultrasonography and single-photon emission computed tomography in the diagnosis of angiographically demonstrated cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 2009;110:67-72.
12. Sviri GE, Ghodke B, Britz GW, Douville CM, Haynor DR, Mesiwala AH, et al. Transcranial Doppler grading criteria for basilar artery vasospasm. *Neurosurgery* 2006;59:360-366; discussion 360-366.
13. Sviri GE, Lewis DH, Correa R, Britz GW, Douville CM, Newell DW. Basilar artery vasospasm and delayed posterior circulation ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2004;35:1867-1872.

14. Lindegaard KF, Bakke SJ, Grolimund P, Aaslid R, Huber P, Nornes H. Assessment of intracranial hemodynamics in carotid artery disease by transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg* 1985;63:890-898.
15. Lindegaard KF, Nornes H, Bakke SJ, Sorteberg W, Nakstad P. Cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage investigated by means of transcranial Doppler ultrasound. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1988;42:81-84.
16. Wozniak MA, Sloan MA, Rothman MI, Burch CM, Rigamonti D, Permutt T, et al. Detection of vasospasm by transcranial Doppler sonography. The challenges of the anterior and posterior cerebral arteries. *J Neuroimaging* 1996;6:87-93.
17. Burch CM, Wozniak MA, Sloan MA, Rothman MI, Rigamonti D, Permutt T, et al. Detection of intracranial internal carotid artery and middle cerebral artery vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neuroimaging* 1996;6:8-15.
18. 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;62:1468-1481.
19. Ahn SW, Park SS, Lee YS. Novel parameter for the diagnosis of distal middle cerebral artery stenosis with transcranial Doppler sonography. *J Clin Ultrasound* 2010;38:420-425.
20. Boddu DB, Sharma VK, Bandaru VC, Jyotsna Y, Padmaja D, Suvarna A, et al. Validation of transcranial Doppler with magnetic resonance angiography in acute cerebral ischemia. *J Neuroimaging* 2011;21:e34-40.
21. Hao Q, Gao S, Leung TW, Guo MH, You Y, Wong KS. Pilot study of new diagnostic criteria for middle cerebral artery stenosis by transcranial Doppler. *J Neuroimaging* 2010;20:122-129.
22. Jung KH, Lee YS. Clinical-sonographic index (CSI): a novel transcranial Doppler diagnostic model for middle cerebral artery stenosis. *J Neuroimaging* 2008;18:256-261.
23. Kim JS, Lee SW, Eun MY, Seo WK. Power motion-mode Doppler signature: a useful tool for assessing middle cerebral artery stenosis. *J Clin Ultrasound* 2014;42:348-354.
24. Saqqur M, Hill MD, Alexandrov AV, Roy J, Schebel M, Krol A, et al. Derivation of power M-mode transcranial Doppler criteria for angiographic proven MCA occlusion. *J Neuroimaging* 2006;16:323-328.
25. Wang L, Xing Y, Li Y, Han K, Chen J. Evaluation of flow velocity in unilateral middle cerebral artery stenosis by Transcranial Doppler. *Cell Biochem Biophys* 2014;70:823-830.
26. Zhao L, Barlinn K, Sharma VK, Tsvigoulis G, Cava LF, Vasdekis SN, et al. Velocity criteria for intracranial stenosis revisited: an international multicenter study of transcranial Doppler and digital subtraction angiography. *Stroke* 2011;42:3429-3434.
27. Chen J, Wang L, Bai J, Lun Z, Zhang J, Xing Y. The optimal velocity criterion in the diagnosis of unilateral middle cerebral artery stenosis by transcranial Doppler. *Cell Biochem Biophys* 2014;69:81-87.
28. Feldmann E, Wilterdink JL, Kosinski A, Lynn M, Chimowitz MI, Sarafin J, et al. The Stroke Outcomes and Neuroimaging of Intracranial Atherosclerosis (SONIA) trial. *Neurology* 2007;68:2099-2106.
29. Rasulo FA, De Peri E, Lavinio A. Transcranial Doppler ultrasonography in intensive care. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 2008;42:167-173.
30. Camerlingo M, Casto L, Corsori B, Ferraro B, Gazzaniga GC, Mamoli A. Transcranial Doppler in acute ischemic stroke of the middle cerebral artery territories. *Acta Neurol Scand* 1993;88:108-111.
31. Naqvi J, Yap KH, Ahmad G, Ghosh J. Transcranial Doppler ultrasound: a review of the physical principles and major applications in critical care. *Int J Vasc Med* 2013;2013:629378.
32. Topcuoglu MA. Transcranial Doppler ultrasound in neurovascular diseases: diagnostic and therapeutic aspects. *J Neurochem* 2012;123 Suppl 2:39-51.
33. Tegeler CH, Crutchfield K, Katsnelson M, Kim J, Tang R, Passmore Griffin L, et al. Transcranial Doppler velocities in a large, healthy population. *J Neuroimaging* 2013;23:466-472.
34. Sharma VK, Tsvigoulis G, Lao AY, Malkoff MD, Alexandrov AV. Noninvasive detection of diffuse intracranial disease. *Stroke* 2007;38:3175-3181.
35. Palazzo P, Barlinn K, Balucani C, Zhao L, Prestley TW, Alexandrov AV. Potential role of PMD-TCD monitoring in the management of hemodynamically unstable intracranial stenosis. *J Neuroimaging* 2012;22:305-307.
36. Aoki J, Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, Kobayashi K, Sakai K, et al. A combined TCD and MRA screening for significant siphon portion of internal carotid artery (S-ICA) stenosis. *J Neuroimaging* 2012;22:172-176.
37. Fu J, Tang J, Yang J, Chen X, Chen Y, Leung TW, et al. Adding computed tomography and transcranial Doppler findings to the ABCD2 score to predict long-term risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke. *Eur J Neurol* 2015;22:520-526.
38. Kamal AK, Rehman H, Mustafa N, Ahmed B, Jan M, Wadivalla F, et al. Diagnostic TCD for intracranial stenosis in acute stroke patients: experience from a tertiary care stroke center in Karachi, Pakistan. *BMC Res Notes* 2015;8:341.
39. Sada S, Reddy Y, Rao S, Alladi S, Kaul S. Prevalence of middle cerebral artery stenosis in asymptomatic subjects of more than 40 years age group: a transcranial Doppler study. *Neurol India* 2014;62:510-515.
40. Tsvigoulis G, Vadikolias K, Heliopoulos I, Katsibari C, Voumvourakis K, Tsakaldimi S, et al. Prevalence of symptomatic intracranial atherosclerosis in Caucasians: a prospective, multicenter, transcranial Doppler study. *J Neuroimaging* 2014;24:11-17.
41. Willie CK, Colino FL, Bailey DM, Tzeng YC, Binsted G, Jones LW, et al. Utility of transcranial Doppler ultrasound for the integrative assessment of cerebrovascular function. *J Neurosci Methods* 2011;196:221-237.
42. Mok V, Ding D, Fu J, Xiong Y, Chu WW, Wang D, et al. Transcranial Doppler ultrasound for screening cerebral small vessel disease: a community study. *Stroke* 2012;43:2791-2793.
43. Wijnhoud AD, Koudstaal PJ, Dippel DW. Relationships of transcranial blood flow Doppler parameters with major vascular risk factors: TCD study in patients with a recent TIA or nondisabling ischemic stroke. *J Clin Ultrasound* 2006;34:70-76.
44. Guan J, Zhou Q, Ouyang H, Zhang S, Lu Z. The diagnostic accuracy of TCD for intracranial arterial stenosis/occlusion in patients with acute ischemic stroke: the importance of time interval between detection of TCD and CTA. *Neurol Res* 2013;35:930-936.
45. Kim Y, Sin DS, Park HY, Park MS, Cho KH. Relationship be-

- tween flow diversion on transcranial Doppler sonography and leptomeningeal collateral circulation in patients with middle cerebral artery occlusive disorder. *J Neuroimaging* 2009;19:23-26.
46. Baracchini C, Manara R, Ermani M, Meneghetti G. The quest for early predictors of stroke evolution: can TCD be a guiding light? *Stroke* 2000;31:2942-2947.
 47. 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;334:26-29.
 48. Zareie H, Quain DA, Parsons M, Inder KJ, McElduff P, Miteff F, et al. The influence of anterior cerebral artery flow diversion measured by transcranial Doppler on acute infarct volume and clinical outcome in anterior circulation stroke. *Int J Stroke* 2013;8:228-234.
 49. Wijnhoud AD, Koudstaal PJ, Dippel DW. The prognostic value of pulsatility index, flow velocity, and their ratio, measured with TCD ultrasound, in patients with a recent TIA or ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2011;124:238-244.
 50. Guan J, Zhang S, Zhou Q, Li C, Lu Z. Usefulness of transcranial Doppler ultrasound in evaluating cervical-cranial collateral circulations. *Interv Neurol* 2013;2:8-18.
 51. Harper C, Cardullo PA, Weyman AK, Patterson RB. Transcranial Doppler ultrasonography of the basilar artery in patients with retrograde vertebral artery flow. *J Vasc Surg* 2008;48:859-864.
 52. Haubrich C, Kohnke A, Kloetzsch C, Moeller-Hartmann W, Diehl RR. Bilateral vertebral artery disease: transcranial Doppler assessment of the hemodynamic vulnerability to changes in posture. *Ultrasound Med Biol* 2006;32:1485-1491.
 53. Iguchi Y, Kimura K, Shibazaki K, Iwanaga T, Ueno Y, Inoue T. Transcranial doppler and carotid duplex ultrasonography findings in Bow hunter's syndrome. *J Neuroimaging* 2006;16:278-280.
 54. Choi JY, Seo WK, Oh K, Seo SI, Ryou N, Chae SW. Vertebral Artery Compression during Roll Tilt: Is the Edge of the Foramen Magnum a Culprit? *J Clin Neurol* 2015;11:292-294.
 55. Saqqur M, Ibrahim M, Butcher K, Khan K, Emery D, Manawadu D, et al. Transcranial Doppler and cerebral augmentation in acute ischemic stroke. *J Neuroimaging* 2013;23:460-465.
 56. Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, Felberg RA, Barber PA, Hill MD, et al. Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) transcranial Doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2001;32:89-93.
 57. Hernandez-Perez M, Perez de la Ossa N, Aleu A, Millan M, Gomis M, Dorado L, et al. Natural history of acute stroke due to occlusion of the middle cerebral artery and intracranial internal carotid artery. *J Neuroimaging* 2014;24:354-358.
 58. Baizabal-Carvalho 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;23:254-258.
 59. Knoepfli AS, Sekoranja L, Bonvin C, Delavelle J, Kulcsar Z, Rufenacht D, et al. Evaluation of perfusion CT and TIBI grade in acute stroke for predicting thrombolysis benefit and clinical outcome. *J Neuroradiol* 2009;36:131-137.
 60. Labiche LA, Al-Senani F, Wojner AW, Grotta JC, Malkoff M, Alexandrov AV. Is the benefit of early recanalization sustained at 3 months? A prospective cohort study. *Stroke* 2003;34:695-698.
 61. Mikulik R, Alexandrov AV, Ribo M, Garami Z, Porche NA, Fulep E, et al. Telemedicine-guided carotid and transcranial ultrasound: a pilot feasibility study. *Stroke* 2006;37:229-230.
 62. Saqqur M, Tsivgoulis G, Molina CA, Demchuk AM, Shuaib A, Alexandrov AV, et al. Residual flow at the site of intracranial occlusion on transcranial Doppler predicts response to intravenous thrombolysis: a multi-center study. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:5-12.
 63. Tsivgoulis G, Ribo M, Rubiera M, Vasdekis SN, Barlind K, Athanasiadis D, et al. Real-time validation of transcranial Doppler criteria in assessing recanalization during intra-arterial procedures for acute ischemic stroke: an international, multicenter study. *Stroke* 2013;44:394-400.
 64. Sekoranja L, Loulidi J, Yilmaz H, Lovblad K, Temperli P, Comelli M, et al. Intravenous versus combined (intravenous and intra-arterial) thrombolysis in acute ischemic stroke: a transcranial color-coded duplex sonography--guided pilot study. *Stroke* 2006;37:1805-1809.
 65. Alexandrov AV. Ultrasound-enhanced thrombolysis for stroke: clinical significance. *Eur J Ultrasound* 2002;16:131-140.
 66. Alexandrov AV, Demchuk AM, Burgin WS, Robinson DJ, Grotta JC, Investigators C. Ultrasound-enhanced thrombolysis for acute ischemic stroke: phase I. Findings of the CLOTBUST trial. *J Neuroimaging* 2004;14:113-117.
 67. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004;351:2170-2178.
 68. Schellinger PD, Alexandrov AV, Barreto AD, Demchuk AM, Tsivgoulis G, Kohrman M, et al. Combined lysis of thrombus with ultrasound and systemic tissue plasminogen activator for emergent revascularization in acute ischemic stroke (CLOTBUSTER): design and methodology of a multinational phase 3 trial. *Int J Stroke* 2015;10:1141-1148.
 69. Barreto AD, Alexandrov AV, Shen L, Sisson A, Bursaw AW, Sahota P, et al. CLOTBUST-Hands Free: pilot safety study of a novel operator-independent ultrasound device in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2013;44:3376-3381.
 70. Han SW, Lee SS, Kim SH, Lee JH, Kim GS, Kim OJ, et al. Effect of cilostazol in acute lacunar infarction based on pulsatility index of transcranial Doppler (ECLIPse): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neurol* 2013;69:33-40.
 71. Han SW, Song TJ, Bushnell CD, Lee SS, Kim SH, Lee JH, et al. Cilostazol decreases cerebral arterial pulsatility in patients with mild white matter hyperintensities: subgroup analysis from the Effect of Cilostazol in Acute Lacunar Infarction Based on Pulsatility Index of Transcranial Doppler (ECLIPse) study. *Cerebrovasc Dis* 2014;38:197-203.
 72. Yitao H, Kefu M, Bingshan T, Xuejun F, Ying Z, Zhili C, et al. Effects of batroxobin with continuous transcranial Doppler monitoring in patients with acute cerebral stroke: a randomized controlled trial. *Echocardiography* 2014;31:1283-1292.
 73. Wilterdink JL, Feldmann E, Furie KL, Bragoni M, Benavides JG. Transcranial Doppler ultrasound battery reliably identifies severe internal carotid artery stenosis. *Stroke* 1997;28:133-136.
 74. Christou I, Felberg RA, Demchuk AM, Grotta JC, Burgin WS,

- Malkoff M, et al. Accuracy parameters of a broad diagnostic battery for bedside transcranial Doppler to detect flow changes with internal carotid artery stenosis or occlusion. *J Neuroimaging* 2001;11:236-242.
75. Tsvigoulis G, Sharma VK, Hoover SL, Lao AY, Ardeli AA, Malkoff MD, et al. Applications and advantages of power motion-mode Doppler in acute posterior circulation cerebral ischemia. *Stroke* 2008;39:1197-1204.
 76. Anzola GP, Gasparotti R, Magoni M, Prandini F. Transcranial Doppler sonography and magnetic resonance angiography in the assessment of collateral hemispheric flow in patients with carotid artery disease. *Stroke* 1995;26:214-217.
 77. Akopov S, Whitman GT. Hemodynamic studies in early ischemic stroke: serial transcranial Doppler and magnetic resonance angiography evaluation. *Stroke* 2002;33:1274-1279.
 78. Tsvigoulis G, Sharma VK, Lao AY, Malkoff MD, Alexandrov AV. Validation of transcranial Doppler with computed tomography angiography in acute cerebral ischemia. *Stroke* 2007;38:1245-1249.
 79. Brunser AM, Lavados PM, Hoppe A, Lopez J, Valenzuela M, Rivas R. Accuracy of transcranial Doppler compared with CT angiography in diagnosing arterial obstructions in acute ischemic strokes. *Stroke* 2009;40:2037-2041.
 80. Alexandrov AV, Demchuk AM, Wein TH, Grotta JC. Yield of transcranial Doppler in acute cerebral ischemia. *Stroke* 1999;30:1605-1609.
 81. Chernyshev OY, Garami Z, Calleja S, Song J, Campbell MS, Noser EA, et al. Yield and accuracy of urgent combined carotid-transcranial ultrasound testing in acute cerebral ischemia. *Stroke* 2005;36:32-37.
 82. Lee JY, Lee YS. Vasomotor reactivity in middle cerebral artery stenosis. *J Neurol Sci* 2011;301:35-37.
 83. Krdžić I, Čovičković-Šternić N, Katsiki N, Isenović ER, Radak Đ. Correlation of carotid artery disease severity and vasomotor response of cerebral blood vessels. *Angiology* 2015;66:481-487.
 84. Haussen DC, Katsnelson M, Rodriguez A, Campo N, Campo-Bustillo I, Romano JG, et al. Moderate correlation between breath-holding and CO₂ inhalation/hyperventilation methods for transcranial doppler evaluation of cerebral vasoreactivity. *J Clin Ultrasound* 2012;40:554-558.
 85. Markus HS, Harrison MJ. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke* 1992;23:668-673.
 86. Vasdekis SN, Tsvigoulis G, Athanasiadis D, Andrikopoulou A, Voumvourakis K, Lazaris AM, et al. Cerebrovascular reactivity assessment in patients with carotid artery disease: a combined TCD and NIRS study. *J Neuroimaging* 2012;22:261-265.
 87. Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, Passarelli F, Troisi E, Rossini PM, et al. Effect of collateral flow and cerebral vasomotor reactivity on the outcome of carotid artery occlusion. *Stroke* 2001;32:1552-1558.
 88. Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, Passarelli F, Troisi E, et al. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 2000;283:2122-2127.
 89. Apruzzese A, Silvestrini M, Floris R, Vernieri F, Bozzao A, Hagberg G, et al. Cerebral hemodynamics in asymptomatic patients with internal carotid artery occlusion: a dynamic susceptibility contrast MR and transcranial Doppler study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1062-1067.
 90. Vernieri F, Pasqualetti P, Diomedei M, Giacomini P, Rossini PM, Caltagirone C, et al. Cerebral hemodynamics in patients with carotid artery occlusion and contralateral moderate or severe internal carotid artery stenosis. *J Neurosurg* 2001;94:559-564.
 91. Müller M, Voges M, Piepgras U, Schimrigk K. Assessment of cerebral vasomotor reactivity by transcranial Doppler ultrasound and breath-holding. A comparison with acetazolamide as vasodilatory stimulus. *Stroke* 1995;26:96-100.
 92. Kimiagar I, Bass A, Rabey JM, Bornstein NM, Gur AY. Long-term follow-up of patients with asymptomatic occlusion of the internal carotid artery with good and impaired cerebral vasomotor reactivity. *Eur J Neurol* 2010;17:1285-1290.
 93. Portegies ML, de Bruijn RF, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA. Cerebral vasomotor reactivity and risk of mortality: the Rotterdam Study. *Stroke* 2014;45:42-47.
 94. Jolink WM, Heinen R, Persoon S, van der Zwan A, Kappelle LJ, Klijn CJ. Transcranial Doppler ultrasonography CO₂ reactivity does not predict recurrent ischaemic stroke in patients with symptomatic carotid artery occlusion. *Cerebrovasc Dis* 2014;37:30-37.
 95. Diehl RR. Cerebral autoregulation studies in clinical practice. *Eur J Ultrasound* 2002;16:31-36.
 96. Silvestrini M, Paolino I, Vernieri F, Pedone C, Baruffaldi R, Gobbi B, et al. Cerebral hemodynamics and cognitive performance in patients with asymptomatic carotid stenosis. *Neurology* 2009;72:1062-1068.
 97. Ivey FM, Ryan AS, Hafer-Macko CE, Macko RF. Improved cerebral vasomotor reactivity after exercise training in hemiparetic stroke survivors. *Stroke* 2011;42:1994-2000.
 98. Deverall PB, Padayachee TS, Parsons S, Theobald R, Battistessa SA. Ultrasound detection of micro-emboli in the middle cerebral artery during cardiopulmonary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1988;2:256-260.
 99. Spencer MP, Thomas GI, Nicholls SC, Sauvage LR. Detection of middle cerebral artery emboli during carotid endarterectomy using transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* 1990;21:415-423.
 100. Russell D. The detection of cerebral emboli using Doppler ultrasound. In: Newell DW, Aaslid R, eds. *Transcranial Doppler*. New York: Revwn 1992:52-58.
 101. Ritter MA, Dittrich R, Thoenissen N, Ringelstein EB, Nabavi DG. Prevalence and prognostic impact of microembolic signals in arterial sources of embolism. A systematic review of the literature. *J Neurol* 2008;255:953-961.
 102. King A, Markus HS. Doppler embolic signals in cerebrovascular disease and prediction of stroke risk: a systematic review and metaanalysis. *Stroke* 2009;40:3711-3717.
 103. Alexandrov AV, Demchuk AM, Felberg RA, Grotta JC, Krieger DW. Intracranial clot dissolution is associated with embolic signals on transcranial Doppler. *J Neuroimaging* 2000;10:27-32.
 104. Yamaoka Y, Ichikawa Y, Kimura T, Sameshima T, Ochiai C, Morita A. A novel method for transcranial Doppler micro-embolic signal monitoring at the vertebrobasilar junction in vertebral artery dissection patients. *J Neuroimaging* 2014;24:191-194.
 105. Mackinnon AD, Aaslid R, Markus HS. Long-term ambulatory

- monitoring for cerebral emboli using transcranial Doppler ultrasound. *Stroke* 2004;35:73-78.
106. Markus HS, MacKinnon A. Asymptomatic embolization detected by Doppler ultrasound predicts stroke risk in symptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 2005;36:971-975.
 107. Jiang J, Jiang Y, Feng S, Sun D, Zhuang A, Zeng Q, et al. Microembolic signal monitoring of TOAST-classified cerebral infarction patients. *Mol Med Rep* 2013;8:1135-1142.
 108. Wu X, Zhang H, Liu H, Xing Y, Liu K. Microembolic signals detected with transcranial doppler sonography differ between symptomatic and asymptomatic middle cerebral artery stenoses in Northeast China. *PLoS One* 2014;9:e88986.
 109. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 2005;111:2233-2240.
 110. Wong KS, Chen C, Fu J, Chang HM, Suwanwela NC, Huang YN, et al, for the CLAIR study investigators. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010;9:489-497.
 111. Markus HS, King A, Shipley M, Topakian R, Cullinane M, Reihill S, et al. Asymptomatic embolization for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2010;9:663-671.
 112. Gerriets T, Schwarz N, Sammer G, Baehr J, Stolz E, Kaps M, et al. Protecting the brain from gaseous and solid micro-emboli during coronary artery bypass grafting: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2010;31:360-368.
 113. Drews T, Pasic M, Buz S, Unbehau A, Dreyse S, Kukucka M, et al. Transcranial Doppler sound detection of cerebral micro-embolism during transapical aortic valve implantation. *Thorac Cardiovasc Surg* 2011;59:237-242.
 114. Almekhlafi MA, Demchuk AM, Mishra S, Bal S, Menon BK, Wiebe S, et al. Malignant emboli on transcranial Doppler during carotid stenting predict postprocedure diffusion-weighted imaging lesions. *Stroke* 2013;44:1317-1322.
 115. Babikian VL, Feldmann E, Wechsler LR, Newell DW, Gomez CR, Bogdahn U, et al. Transcranial Doppler ultrasonography: year 2000 update. *J Neuroimaging* 2000;10:101-115.
 116. Alexandrov AV, Sloan MA, Wong LK, Douville C, Razumovsky AY, Koroshetz WJ, et al. Practice standards for transcranial Doppler (TCD) ultrasound. Part I. Test performance. *J Neuroimaging* 2007;17:11-18.
 117. Droste DW, Silling K, Stypmann J, Grude M, Kemény V, Wichter T, et al. Contrast transcranial doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: time window and threshold in microbubble numbers. *Stroke* 2000;31:1640-1645.
 118. Nyguen AT, Jogestrand T. Detection of patent foramen ovale by transcranial Doppler and carotid duplex ultrasonography: a comparison with transesophageal echocardiography. *Clin Physiol* 1998;18:327-333.
 119. Jauss M, Kaps M, Keberle M, Haberbosch W, Dorndorf W. A comparison of transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography with contrast medium for detection of patent foramen ovale. *Stroke* 1994;25:1265-1267.
 120. Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:490-496.
 121. Spencer MP, Moehring MA, Jesurum J, Gray WA, Olsen JV, Reisman M. Power m-mode transcranial Doppler for diagnosis of patent foramen ovale and assessing transcatheter closure. *J Neuroimaging* 2004;14:342-349.
 122. Lao AY, Sharma VK, Tsvigoulis G, Frey JL, Malkoff MD, Navarro JC, et al. Detection of right-to left shunts: comparison between the International Consensus and Spencer Logarithmic Scale criteria. *J Neuroimaging* 2008;18:402-406.
 123. Komar M, Olszowska M, Przewlocki T, Podolec J, Stepniewski J, Sobień B, et al. Transcranial Doppler ultrasonography should it be the first choice for persistent foramen ovale screening? *Cardiovasc Ultrasound* 2014;22:12:16.
 124. Mojadidi MK, Roberts SC, Winoker JS, Romero J, Goodman-Meza D, Gevorgyan R, Tobis JM. Accuracy of transcranial Doppler for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a bivariate meta-analysis of prospective studies. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:236-250.
 125. Lao AY, Sharma VK, Tsvigoulis G, Malkoff MD, Alexandrov AV, Frey JL. Effect of body positioning during transcranial Doppler detection of right-to-left shunts. *Eur J Neurol* 2007;14:1035-1039.
 126. Agustin SJ, Yumul MP, Kalaw AJ, Teo BC, Eng J, Phua Z, et al. Effects of posture on right-to-left shunt detection by contrast transcranial doppler. *Stroke* 2011;42:2201-2205.
 127. Aoki J, Kimura K, Iguchi Y, Sakai K, Sakamoto Y, Terasawa Y, et al. Two different days of transcranial Doppler examinations should be performed for detection of right-to-left shunt in acute stroke patients. *J Neuroimaging* 2013;23:175-179.
 128. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:502-508.
 129. Goutman SA, Katzan IL, Gupta R. Transcranial Doppler with bubble study as a method to detect extracardiac right-to-left shunts in patients with ischemic stroke. *J Neuroimaging* 2013;23:523-525.
 130. Kim JW, Kim SJ, Yoon CW, Park CH, Kang KW, Kim SK, et al. Association between the amount of right-to-left shunt and infarct patterns in patients with cryptogenic embolic stroke: a transcranial Doppler study. *Int J Stroke* 2013;8:657-662.
 131. Xu WH, Xing YQ, Yan ZR, Jiang JD, Gao S. Cardiac right-to-left shunt subtypes in Chinese patients with cryptogenic strokes: a multicenter case-control study. *Eur J Neurol* 2014;21:525-528.
 132. Wessler BS, Kent DM, Thaler DE, Ruthazer R, Lutz JS, Serena J. The RoPE Score and Right-to-Left Shunt Severity by Transcranial Doppler in the CODICIA Study. *Cerebrovasc Dis* 2015;40:52-58.
 133. Tsvigoulis G, Stamboulis E, Sharma VK, Heliopoulos I, Voumvourakis K, Teoh HL, et al. Safety of transcranial Doppler 'bubble study' for identification of right to left shunts: an international multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1206-1208.
 134. Jesurum JT, Fuller CJ, Renz J, Krabill KA, Spencer MP, Reisman

- M. Diagnosis of secondary source of right-to-left shunt with balloon occlusion of patent foramen ovale and power M-mode transcranial Doppler. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:561-567.
135. Cheli M, Canepa M, Brunelli C, Bezante GP, Favorini S, Rollando D, et al. Recurrent and Residual Shunts After Patent Foramen Ovale Closure: Results From a Long-Term Transcranial Doppler Study. *J Interv Cardiol* 2015;28:600-608.
 136. Caputi L, D'Amico D, Usai S, Grazzi L, Parati EA, Bussone G. Prevalence and characteristics of right-to-left shunt in migraine with aura: a survey on 120 Italian patients. *Neurol Sci*. 2009;30 Suppl 1:S109-S111.
 137. Küper M, Rabe K, Holle D, Savidou I, Dommès P, Frings M, et al. Prevalence of cardiac right left shunts in migraine: a population-based case-control study. *Neurol Sci* 2013;34:205-208.
 138. Yang Y, Guo ZN, Wu J, Jin H, Wang X, Xu J, et al. Prevalence and extent of right-to-left shunt in migraine: a survey of 217 Chinese patients. *Eur J Neurol* 2012;19:1367-1372.
 139. Tembl J, Lago A, Sevilla T, Solis P, Vilchez J. Migraine, patent foramen ovale and migraine triggers. *J Headache Pain* 2007;8:7-12.
 140. Ropper AH, Kehne SM, Wechsler L. Transcranial Doppler in brain death. *Neurology* 1987;37:1733-1735.
 141. Powers AD, Graeber MC, Smith RR. Transcranial Doppler ultrasonography in the determination of brain death. *Neurosurgery* 1989;24:884-889.
 142. Petty GW, Mohr JP, Pedley TA, Tatemichi TK, Lennihan L, Duterte DI, et al. The role of transcranial Doppler in confirming brain death: sensitivity, specificity, and suggestions for performance and interpretation. *Neurology* 1990;40:300-303.
 143. Ducrocq X, Braun M, Debouverie M, Junges C, Hummer M, Vespignani H. Brain death and transcranial Doppler: experience in 130 cases of brain dead patients. *J Neurol Sci* 1998;160:41-46.
 144. 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.
 145. Poularas J, Karakitsos D, Kouraklis G, Kostakis A, De Groot E, Kalogeromitros A, et al. Comparison between transcranial color Doppler ultrasonography and angiography in the confirmation of brain death. *Transplant Proc* 2006;38:1213-1217.
 146. de Freitas GR, André C. Sensitivity of transcranial Doppler for confirming brain death: a prospective study of 270 cases. *Acta Neurol Scand* 2006;113:426-432.
 147. Monteiro LM, Bollen CW, van Huffelen AC, Ackerstaff RG, Jansen NJ, van Vught AJ. Transcranial Doppler ultrasonography to confirm brain death: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2006;32:1937-1944.
 148. Chang JJ, Tsivgoulis G, Katsanos AH, Malkoff MD, Alexandrov AV. Diagnostic Accuracy of Transcranial Doppler for Brain Death Confirmation: Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015 In press.
 149. Rubiera M, Cava L, Tsivgoulis G, Patterson DE, Zhao L, Zhang Y, et al. Diagnostic criteria and yield of real-time transcranial Doppler monitoring of intra-arterial reperfusion procedures. *Stroke* 2010;41:695-699.
 150. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, et al, for the CLOTBUST Collaborators. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler (TCD) predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke* 2007;38:948-954.
 151. Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology* 2002;59:862-867.
 152. Alexandrov AV, Burgin WS, Demchuk AM, El-Mitwalli A, Grotta JC. Speed of intracranial clot lysis with intravenous tissue plasminogen activator therapy: sonographic classification and short-term improvement. *Circulation* 2001;103:2897-2902.
 153. Saqqur M, Tsivgoulis G, Molina CA, Demchuk AM, Siddiqui M, Alvarez-Sabin J, et al, CLOTBUST Investigators. Symptomatic intracerebral hemorrhage and recanalization after IV rt-PA: a multicenter study. *Neurology* 2008;71:1304-1312.
 154. 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;18:56-61.
 155. Yeo LL, Paliwal P, Teoh HL, Seet RC, Chan BP, Liang S, et al. Timing of recanalization after intravenous thrombolysis and functional outcomes after acute ischemic stroke. *JAMA Neurol* 2013;70:353-358.
 156. Alexandrov AV, Tsivgoulis G, Rubiera M, Vadikolias K, Stamboulis E, Molina CA, et al, TUCSON Investigators. End-diastolic velocity increase predicts recanalization and neurological improvement in patients with ischemic stroke with proximal arterial occlusions receiving reperfusion therapies. *Stroke* 2010;41:948-952.
 157. Rihs F, Sturzenegger M, Gutbrod K, Schroth G, Mattle HP. Determination of language dominance: Wada test confirms functional transcranial Doppler sonography. *Neurology* 1999;52:1591-1596.
 158. Knecht S, Deppe M, Ebner A, Henningsen H, Huber T, Jokeit H, et al. Noninvasive determination of language lateralization by functional transcranial Doppler sonography: A comparison with the Wada test. *Stroke* 1998;29:82-86.
 159. Cupini LM, Matteis M, Troisi E, Sabbadini M, Bernardi G, Caltagirone C, et al. Bilateral simultaneous transcranial Doppler monitoring of flow velocity changes during visuospatial and verbal working memory tasks. *Brain* 1996;119:1249-1253.
 160. Vadikolias KM, Artemis ND, Mitsias PD, Heliopoulos JN, Tripsianis GA, Vadikolia CM, et al. Evaluation of the stability of blood flow over time in the dominant hemisphere: a functional transcranial Doppler study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;27:1870-1877.
 161. Boban M, Črnac P, Junaković A, Malojčić B. Hemodynamic monitoring of middle cerebral arteries during cognitive tasks performance. *Psychiatry Clin Neurosci* 2014;68:795-803.
 162. Deppe M, Knecht S, Papke K, Lohmann H, Fleischer H, Heindel W, et al. Assessment of hemispheric language lateralization: a comparison between fMRI and fTCD. *J Cerebral Blood Flow Metab* 2000;20:263-268.
 163. Lohmann H, Ringelstein EB, Knecht S. Functional transcranial Doppler sonography. *Front Neurol Neurosci* 2006;21:251-260.
 164. Gutierrez-Sigut E, Daws R, Payne H, Blott J, Marshall C, MacSweeney M. Language lateralization of hearing native signers: A functional transcranial Doppler sonography (fTCD) study of speech and sign production. *Brain Lang* 2015;151:23-34.