

Současné možnosti využití transkraniální duplexní sonografie v cévní neurologii

MUDr. Petra Kešnerová, Ph.D.^{1,2}

¹SONOLAB, s. r. o., Cerebrovaskulární poradna a neurosonologie, Praha

²Neurologická klinika 2. LF a UK, FN Motol, Praha

Transkraniální barevně kódovaná duplexní sonografie (TCCS) je široce rozšířená, neinvazivní metoda, která poskytuje hemodynamická data v reálném čase a je tak ideálním nástrojem pro vyšetřování cerebrovaskulárních patologií. V uvedeném přehledu jsou popsány základní principy metody, referenční hodnoty detekovaných parametrů a jejich principiální abnormality. Následně je uveden přehled významných cévních patologií a jejich specifických nálezů při TCCS vyšetření: stenózy a okluzí mozkových arterií, specifika kolaterálního oběhu, změn u intracerebrálních krvácení včetně cévních malformací a subarachnoidálního krvácení, nálezy u vaskulitid, vaskulopatií, migrény i specifické nálezy pro dětskou a starší populaci.

Klíčová slova: transkraniální Doppler, transkraniální duplexní sonografie, rezistence, pulzatilita, cerebrovaskulární reaktivita, hemodynamika.

Current possibilities of using transcranial duplex sonography in vascular neurology

Transcranial color-coded duplex sonography (TCCS) is widely accepted, noninvasive method providing hemodynamic data in real time imaging and therefore is an ideal tool for examination of cerebrovascular pathologies. In this review basic principles of the method, reference limits of detected parameters and its principal abnormalities are described. Subsequently, an overview of an important vascular pathologies and its specific findings on TCCS is given: stenosis and occlusions of cerebral arteries, specifics of collateral pathways, changes in intracerebral hemorrhage including vascular malformations and subarachnoid hemorrhage, findings in vasculitis, vasculopathies, migraine and specific findings in pediatric and geriatric population.

Key words: transcranial Doppler, transcranial duplex sonography, resistance, pulsatility, cerebrovascular reactivity, hemodynamics.

Úvod

Transkraniální dopplerovská sonografie (TCD) je metoda, která byla do praxe uvedena již v osmdesátých letech 20. století (Aaslid, Markwalder et Nornes, 1982). Možnosti intrakraniální ultrazvukové diagnostiky se rozšířily v letech devadesátých zavedením transkraniální barevné duplexní sonografie (TCCS), která umožňuje zobrazení anatomických struktur v B-obrazu a zobrazení cév v barevném a energetickém modu. Tato metoda má řadu výhod. Jedná se o vyšetření neinvazivní, relativně levné, s možností

prakticky neomezeného počtu opakování i kontinuálního monitoringu hemodynamiky. Umožňuje zhodnotit mozkovou cirkulaci v reálném čase a sledovat vývoj cévních abnormalit, ať jde o změny primárně vaskulární, či sekundárně navozené v důsledku řady onemocnění mozku, např. detekce různých typů expanzivních procesů, vývoj edému a dalších, které cerebrální řečiště ovlivňují. Pro komplexní zhodnocení všech patologií je potřeba transkraniální vyšetření provádět v jedné době s vyšetřením extrakraniálním. V současnosti je stále za zlatý standard v dia-

gnostice cerebrovaskulárních (CVS) onemocnění považována digitální subtrakční angiografie (DSA), která je ovšem invazivní metodou s radiační zátěží. V praxi je nejčastěji využívána počítačová tomografie (CT) s aplikací kontrastní látky a provedením angiografie (CTA) či magnetická rezonance s nativní angiografií (MRA). Kromě kontraindikací a radiační zátěže (v případě CT) se však jedná o metody, ze kterých nelze získat hemodynamická data. Z důvodů výše uvedených tak v posledních letech stoupá obliba i spektrum indikací k provedení TCCS.



MUDr. Petra Kešnerová, Ph.D.

SONOLAB, s. r. o., Cerebrovaskulární poradna a neurosonologie; Neurologická klinika 2. LF a UK, FN Motol, Praha
petra.kesnerova@sonolab.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(6):441-446

Článek přijat redakcí: 21. 5. 2023

Článek přijat k publikaci: 2. 7. 2023

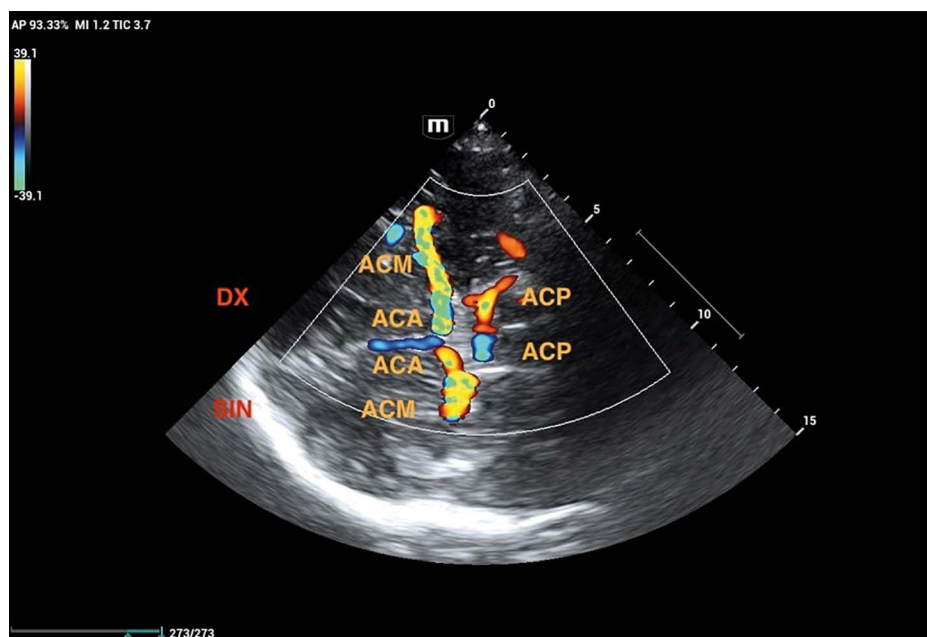
Technika provedení TCCS

Principem TCD vyšetření je frekvenční posun ultrazvukových vln odražených od pohybujících se krevních elementů a změna frekvence přímo úměrně odpovídá rychlosti pohybujících se krvinek. V TCCS navíc získáváme obraz mozkových struktur v B-obrazu a barevné zobrazení anatomie tepen s jejich průtokovými křivkami. Na rozdíl od TCD je v TCCS možná úhlová korekce insonace, což zpřesňuje záznamy průtokových rychlostí. Pro transkraniální vyšetření jsou vhodné sondy o nízké frekvenci (2,0–3,5 MHz), jelikož vyšetřujeme ve větší hloubce (průměrně 40–60 mm) a navíc je nutné překonat bariéru lebečních kostí. Z tohoto důvodu je potřeba umístit sondu do tzv. akustických oken, což jsou místa, u kterých je bariéra pro prostup ultrazvuku minimální. Standardně se užívají 4 akustická okna: temporální (přes laminu temporální kosti); transforaminální (rovněž zvaný suboccipitální, s insonací přes foramen magnum); transorbitální (přes oční bulbus); a submandibulární (neboli transcervikální, s umístěním sondy retromandibulárně). Nevýhodou je limitace v případě nedostatečné prostupnosti akustických oken, zejména u transtemporálního a suboccipitálního přístupu, která se týká 8–20 % pacientů (Lee et al., 2020). Tuto překážku lze částečně překonat při využití kontrastních látek či kombinací alternativních přístupů (např. částečné vyšetření karotického sifonu transorbitálním přístupem). Další obtíže může způsobit řada artefaktů (pohybových, dechových, pulzatilních aj.), na které je ultrazvukové vyšetření citlivé, či chybné nastavení přístroje. Nejvýznamnějším faktorem je závislost metody na zkušenosti vyšetřujícího.

Dopplerovská anatomie cév

Zobrazení cévních struktur je u novějších přístrojů možné díky lepšímu rozlišení anatomických struktur i pulzacím tepenných stěn detekovat vcelku snadno již v B-obrazu. Tento provádíme na začátku každého TCCS vyšetření k nalezení optimální polohy sondy a upřesnění anatomických rovin. Následně zobrazujeme tepny a žíly v barevném modu, u pomalejších toků eventuálně v energetickém modu, a nakonec získáme spektrální průtokové křivky. Z transtemporálního přístupu zobrazujeme přední mozkovou cirkulaci a část

Obr. 1. Willisův okruh – anatomie



Tab. 1. TCCS – fyziologické průtoky a hloubky insonace mozkových tepen

Tepna	Okno	Hloubka (mm)	Směr toku	Vmean (cm.s ⁻¹)
ACA	transtemporální	60–75	od sondy	40–60
ACM	transtemporální	30–65	k sondě	50–80
ACP1	transtemporální	55–75	k sondě	35–55
ACP2	transtemporální	55–75	od sondy	35–55
ACI	transtemporální	55–70	bidirekční	variabilní
AV	transforaminální	45–80	od sondy	25–45
AB	transforaminální	80–110	od sondy	30–50
AO	transorbitální	40–60	k sondě	variabilní

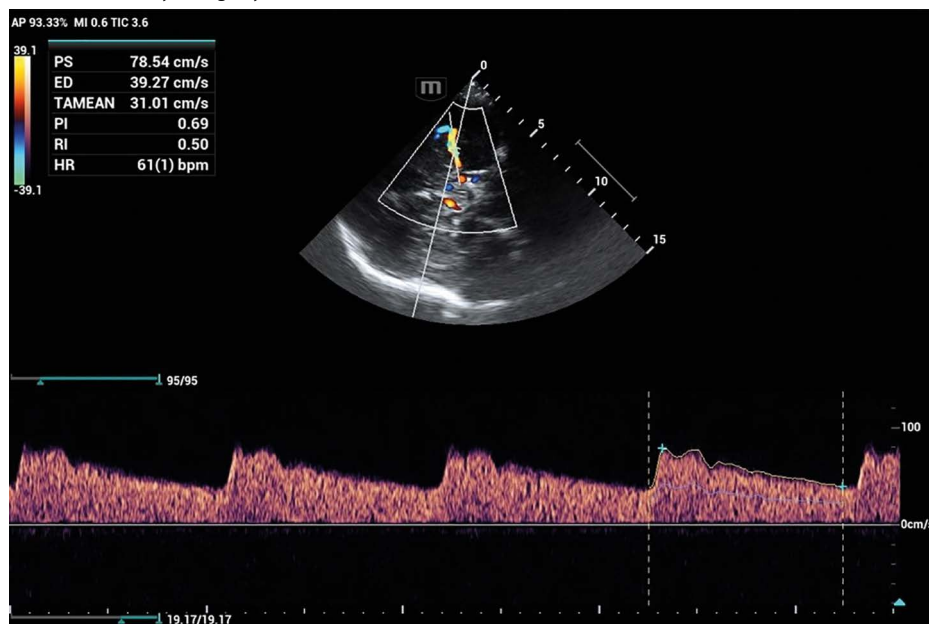
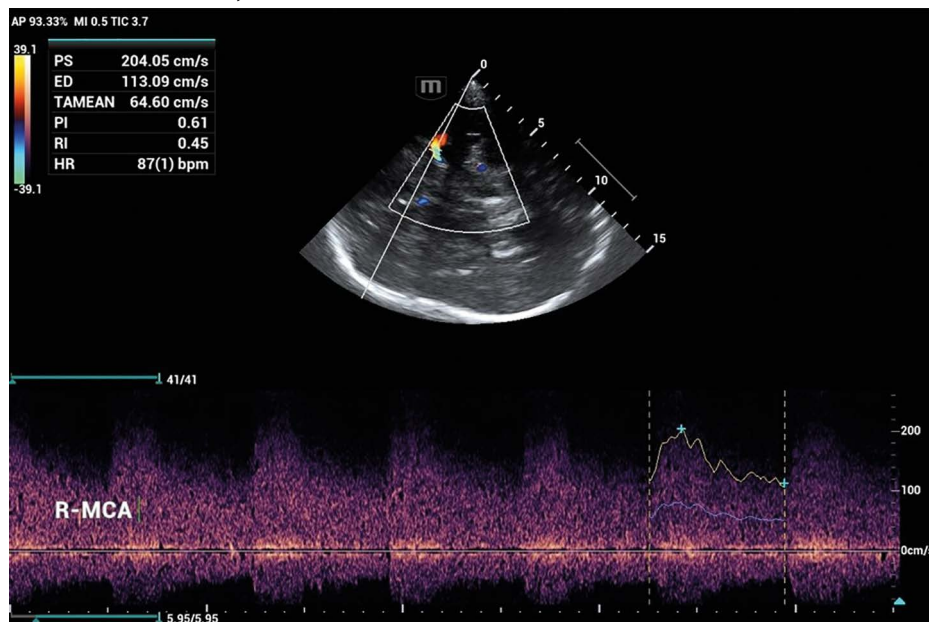
zadní mozkové cirkulace. Dostupná je oblast arteria carotis interna (ACI) včetně jejího průběhu karotickým sifonem, arteria cerebri media (ACM) a arteria cerebri anterior (ACA), oba úseky arteria cerebri posterior (ACP) a přední a zadní komunikanta. Transforaminálně detekujeme oblast zadní mozkové cirkulace s oběma arteriemi vertebrales (AV) a arterií basilaris (AB), i jejich odstupujícími větvemi – arteria cerebelli inferior posterior (PICA), arteria cerebelli inferior anterior (AICA) i arteria cerebelli superior (SCA). Při vyšetření žilního systému lze vizualizovat část hlubokého žilního systému a žilních splavů, je však nutné přenastavit parametry přístroje pro záznam pomalejších toků. Základní detekované parametry jsou maximální systolická rychlost (peak systolic velocity; PSV), konečná diastolická rychlost (end diastolic velocity; EDV), střední rychlost toku (mean velocity; Vmean) a průtokové indexy: rezistenční (RI) a pulzatilní (PI), které lze měřit manuálně i prostřednictvím automatizovaného softwaru a na rozdíl od rychlostních parametrů nejsou závislé na úh-

lové korekci. Důležitým bodem v orientaci je i hloubka detekované cévy a směr jejího toku. Přehled pro jednotlivé cévy v TCCS je uvedený na obrázku 1, parametry za fyziologických okolností jsou uvedené v tabulce 1.

Klinické aplikace transkraniální sonografie

Stenózy a okluze mozkových arterií

Intrakraniální stenózy jsou místa s lokálním zúžením průsvitu mozkových arterií, které vznikají nejčastěji na podkladě aterosklerózy a jsou významným rizikovým faktorem pro vznik ischemické cévní mozkové příhody (ICMP) (Wan, Li et Yang, 2022). Dočasná stenóza může vzniknout na podkladě vazospazmu, u disekcí, vaskulitid či u migrén. O stenóze hovoříme, je-li lokální zúžení tepny minimálně o 30 % (Školoudík et al., 2003). Při spektrální analýze zaznamenáme zvýšení průtokových rychlostí, u významných stenóz turbulence, v barevném modu rychlostní jet korelující

Obr. 2. ACM – fyziologický nález**Obr. 3.** ACM – stenotický tok

ke změně barevného spektra (tzv. aliasing fenomén), zúžení v energetickém zobrazení či zvýšení echogenity v B-obrazu odpovídající plátu v průběhu cévy. Díky TCCS je možné odlišit i tortuozity či fyziologické variability cévního řečiště (např. relativně časté hypoplazie zejména v ACA či ACP). Zásadní je zhodnocení stupně stenózy dle změny rychlostí poměrem PSV v místě stenózy a před a/nebo za stenózou. Pokud nelze změřit PSV před stenózou ani za ní, lze využít porovnání s druhostranným nálezem, v případně nemožnosti tohoto postupu pak srovnání s fyziologickými normami pro daný věk a pohlaví. Stupeň stenózy hodnotíme jako lehký v rozmezí 1,3–2,0; střední 2,0–3,0 a těžký

při 3,0 a více (Školoudík et al., 2003). Příklady zobrazení fyziologického a stenotického toku v ACM jsou uvedené na obrázcích 2 a 3. Vždy provádíme komplexní vyšetření celého cévního systému, neboť difúzní modifikace rychlostí mohou nastat vlivem řady klinických okolností, např. u výkyvů krevního tlaku, anémie, změny krevní viskozity či ejekční frakce. Rozsáhlejší změny pak nacházíme u nálezů polystenotických.

U okluze mozkových arterií je možno detekovat změny v místě okluze, tzv. známky přímé (v B-obrazu hyperechogenní signál okludovaného lumen, absence signálu v barevném i pulzním režimu) a známky nepř-

mé, které souvisí se změnou signálu před a za okluzí (proximálně zpomalení rychlostí s vyšší rezistencí a distálně absenci toku v povodí dané tepny).

Aktivace kolaterálního řečiště

Kolaterální řečiště je systém náhradního oběhu, který se aktivuje v případě vzniku abnormálního tlakového gradientu v části řečiště, typicky při významných stenózách a okluzích tepen. Patří k nejdůležitějším známkám závažných nálezů na tepnách přívodných i mozkových. Kapacita kolaterál je individuálně závislá a dle studií v přední cirkulaci koreluje s velikostí ischemické léze i funkčního outcome v případě okluze velkých tepen (Kimmel et al., 2019). Tvůrčí jej přední a zadní komunikanty, leptomeningeální spojky a cirkulace přes ACE a oftalmickou arterii. Nábor kolaterál probíhá ve fázi akutní i subakutní a stupeň aktivace lze monitorovat prostřednictvím opakovaných sonografických kontrol.

Intracerebrální krvácení a cévní malformace

Prostřednictvím TCCS vyšetření je možné detekovat hematomy intra- i extraaxiální, a to jak v akutním, tak subakutním stadiu. V prvních 5 dnech jsou zobrazitelné jako hyperechogenní, homogenní léze (Blanco et Abdo-Cuza, 2018), u nichž lze prostřednictvím zobrazení v několika rovinách měřit jejich objem a vývoj. V následujících 2–3 týdnech dochází ke snížení echogenity, stanou se heterogenními a do 6 týdnů se odbarví úplně (Školoudík et al., 2003). Cévní změny jsou detekovatelné v závislosti na lokalizaci a velikosti hematomu, zejména pokud dochází ke zvýšení nitrolebečního tlaku a přesunu střední čáry, kde pozorujeme především zvýšení rezistence v ACM. Důležité je odlišit hyperechogenní masu především od mozkových tumorů a arteriovenózních malformací (AVM), u nichž může být naopak TCD vyšetřením odhalujícím příčinu krvácení s vysokou senzitivitou (přes 90 %) (Školoudík et al., 2003). Rozlišit lze přívodné tepny, které malformaci dominantně zásobují a mají vysoké rychlosti (PSV i EDV) a výrazně sníženou periferní rezistenci. Vazomotorická reaktivita v důsledku nízkorezistenčního zkratu na přívodné tepně chybí a v okolních povodích je z důvodů relativní ischemizace

snížena (Lindegard et al., 1986). Po provedeném terapeutickém výkonu (chirurgickém, endovaskulárním či radioterapeutickém) lze sledovat i úspěšnost léčby AVM.

Subarachnoidální krvácení a vazospazmus

SAK tvoří jen 5 % všech CMP, jde ovšem o stav s častými komplikacemi a vysokou mortalitou. Hlavní příčinou zhoršení klinického stavu je rozvoj cerebrální ischemie, která vzniká na podkladě vazospazmu. Ten je detekovatelný až u 70 % pacientů a symptomatický je ve 30 až 50 % případů. Dochází k akceleraci průtokových rychlostí, které lze detekovat prostřednictvím TCD s vysokou senzitivitou a předchází rozvoji ischemického deficitu (Kumar, Shahripour et Harrigan, 2016). Důležité je odlišení vazospazmu od hyperemie, u které dochází ke zvýšené rychlosti v celém povodí. Ke stanovení užíváme Lindegardův index s poměry Vmean v ACM a extrakraniálním úseku ACI s detekcí hyperemie < 2 a vazospazmu > 2 (Lindegard et al., 1986). Predikce rozvoje ischemie však nelze určit pouze z absolutních hodnot průtokových rychlostí. Citlivější se jeví progresi rychlosti v oblasti vazospazmu a podílí se zřejmě další faktory, které podmiňují selhání mozkové autoregulace a vznik deficitu. Uvedené změny lze nicméně prostřednictvím TCD velmi dobře monitorovat a správně časovat terapeutické intervence (Grosset et al., 1992).

Vaskulitidy

Zánětlivé poškození cévní stěny může vzniknout u řady infekcí (bakteriálních, virových i mykotických) a rovněž autoimunitních (polyarteritis nodosa, Wegenerova granulomatóza, Kawasakiho vaskulitida, systémový lupus erytematoses aj.), existuje i primární arteritida centrální nervové soustavy (PACNS), která je

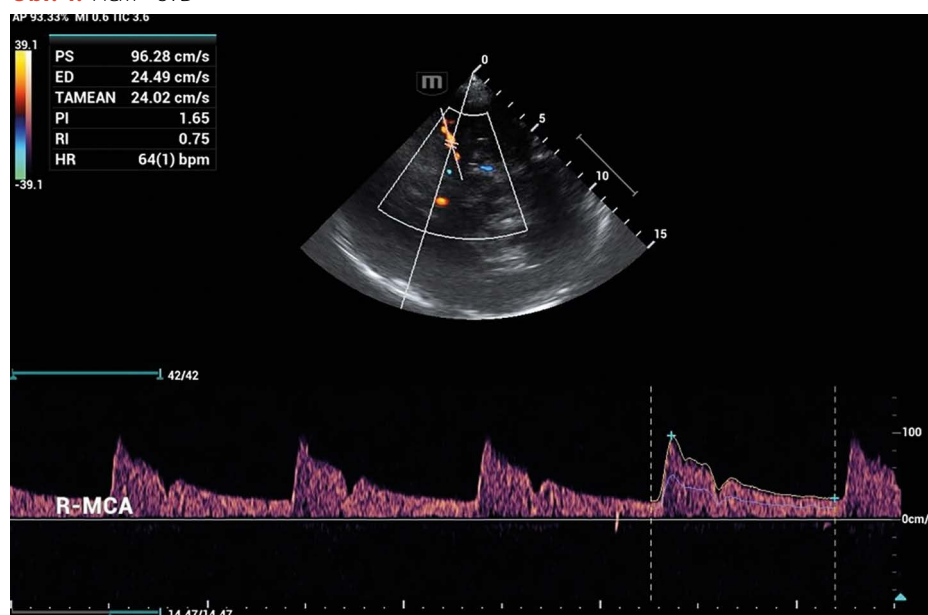
vzácná (Kraemer et Berlitz, 2021). Jelikož se jedná o heterogenní skupinu onemocnění, která je relativně méně častá, není dostatek větších studií, které by stanovily TCCS kritéria pro jednotlivé podskupiny. V akutní fázi lze detekovat stenózy, okluze či vazospazmy, které mohou být ve více lokalizacích. Spazmy tepen lze od trvalých změn odlišit jen opakovaným TCCS vyšetřením. K modifikaci nálezu dochází při rozvoji edému mozku, kdy je rezistence tepen difúzně zvýšená. Pokud tuto změnu detekujeme trvale, jedná se spíše o zánětlivé poškození distálních drobných arteriol. V chronickém stadiu nacházíme naopak často pokles rezistence i změny v CVS reaktivitě. Diagnózu vaskulitidy tedy stanovujeme v kontextu anamnézy, klinických, laboratorních i morfologických nálezů, a především dle vývoje v čase, pro které je TCCS ideálním nástrojem, včetně sledování efektu imunomodulační terapie.

Vaskulopatie

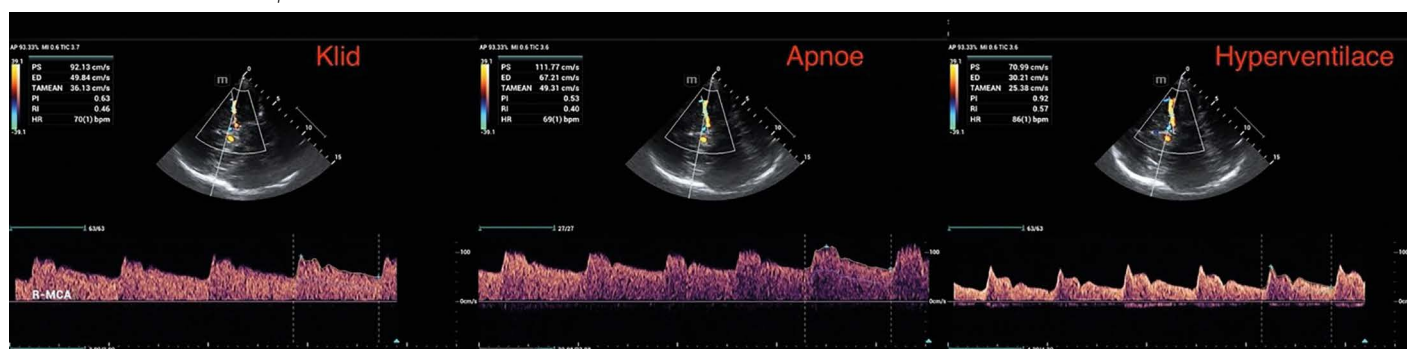
Degenerativní změny arteriol (mikroangiopatie neboli small vessel disease, SVD) jsou rovněž etiologicky vysoce heterogenní

jednotkou, pro kterou je společným znakem remodelace cévní stěny s různým histopatologickým podkladem. Společným jmenovatelem je narušení autoregulace se zvýšením rezistence a pulzatility, které můžeme detekovat změnou křivky, RI a PI (Obr. 4), a abnormitami při funkčních testech cerebrovaskulární reaktivity (CVR). Tu můžeme v praxi změřit apnoickým (breath holding, BH), hyperventilačním (HV) testem či jejich kombinací (BH/HV). U BH snímáme Vmean v ACM na začátku testu a při maximálním zrychlení, minimálně však po 30 s apnoe. U HV zaznamenáváme pokles Vmean po krátké apnoe a následné 30–40 s trvající hyperventilaci. Normální rozmezí pro BH je dle vypočteného indexu $1,2 \pm 0,6$ % s minimálním nárůstem Vmean o 10 %, a pro HV pokles Vmean minimálně o 15 %. Normální průběh testu je uvedený na obrázku 5. Pokud není pacient schopen spolupráce, lze využít i dalších metod (např. inhalace CO_2 či intravenózní podání Diamoxu), které působí jako silná vazodilatacia (Markus et Harrison, 1992).

Obr. 4. ACM – SVD



Obr. 5. Test CVR – normální průběh



Etiopatogenetickým podkladem SVD je nejčastěji ateroskleróza, metabolické angiopatie (diabetické, renální aj.), arteriální hypertenze, amyloidová angiopatie, méně často geneticky podmíněné arteriopatie (CADASIL, Moyamoya aj.), změny poradiační a další (Agarwal, Bathla et Kanekar, 2020). I když je v řadě studií prokázáno, že zvýšení pulzatility pozitivně koreluje s SVD (Shi et al., 2018), rozmezí patologických hranic obou indexů nejsou u řady klinických jednotek stanovena. U pacientů s karotickou aterosklerózou byly na větším souboru pacientů stanoveny hodnoty horních limitů pro RI 0,63 a pro PI 1,21 (Kešnerová et al., 2022).

Migréna

V patofyziologii migrény hraje důležitou roli změna CVR na podkladě dysfunkce autonomního nervového systému s dopadem na hemodynamiku mozkových tepen. Při TCCS lze detekovat různé abnormality, v závislosti na tom, zda se jedná o období akutní ataky migrény či období interiktální, a zda jde o migrénu s aurou, či bez ní. V období atak je častěji detekováno snížení průtokových rychlostí s relativní hypoperfúzí, méně často pak i jejich zvýšení (Shayestagul et al., 2017), vzácněji i vazospasmus. V období mezi atakami lze zjistit kolísání stranově asymetrických rychlostí a změny vazoreaktivity, která je typicky zvýšená a má tendenci až k přestřelování i na minimální podnět (Školoudík et al., 2003). Dle novější studie bylo zjištěno, že při užití fotostimulace dochází ke specifickému zvýšení vazoreaktivity u migrenetiků v ACM, zatímco u tenzních bolestí hlavy ve vertebrálních arteriích (Khedr et al., 2023). Pokud by došlo k potvrzení na větších souborech pacientů, bylo by možné TCCS využít

i v diferenciální diagnostice obou uvedených onemocnění.

Vaskulární specifika u pediatrické a geriatrické populace

Významným faktem v cerebrální hemodynamice je změna parametrů v závislosti na věku. S věkem fyziologicky klesá hodnota průtokových rychlostí, zvyšuje se rezistence a dochází ke snížení vazomotorické rezervy distálního řečiště (Yang et al., 2016). Naopak u dětí jsou hodnoty rychlostí i RI a PI vyšší, a to zejména do 2 let věku (norma RI $0,7 \pm 7\%$). U dětí předčasně narozených jsou pak rozdíly ještě markantnější (průměrné RI 0,77) (Lowe et Bulas, 2005). V pediatrické populaci je TCCS velmi výhodné pro svou neinvazivitu a možnost pravidelného monitoringu včetně akutních indikací. U poporodní asfyxie dochází k významnému poklesu RI v důsledku kombinace narušené autoregulace i kompenzatorní odpovědi na hypoxii. Pokud přetrvává RI $< 0,5$ v prvních 48 h po porodu, jedná se o nepříznivý prognostický znak pro rozsáhlejší posthypoxické poranění mozku. Naopak detekujeme-li difúzně vysoké hodnoty RI, může jít o známku rozvíjejícího se edému mozku. U kraniocerebrálních poranění lze detekovat hyperechogenní nálezy hematomů, vazospazmy v důsledku SAK či progresivní vzestup rezistence se zánikem diastolické fáze a nález reverberačního vzorce či systolických kliků. Tyto nálezy znamenají ztrátu efektivní mozkové perfuze a pravděpodobnou diagnózu smrti mozku. Tato prognóza ale nemusí platit v dětské populaci 100%, a je proto potřeba zvýšené opatrnosti v hodnocení (Lowe et Bulas, 2005). Zcela specifickou TCCS diagnózou dětského věku je srpkovitá anémie, což je geneticky podmíněná vaskulopatie

s progresivním steno-okluzivním postižením mezi 2. a 16. rokem života. Monitoring vývoje stenózy řídí správné časování transfúzní terapie a významně snižuje riziko vzniku ICMP (Lowe et Bulas, 2005; Wan, Li et Yang, 2022). Ve starší populaci může pravidelný sonografický screening závčas detekovat zvýšení pulzatility, které má silnou asociaci s lézemi bílé hmoty detekované na MR (Kidwell et al., 2001) a svědčí pro SVD, což je i významný rizikový faktor ICMP. Výrazné je snížení rychlostí a zvýšení pulzatility ve srovnání s fyziologickými změnami ve stáří u kognitivních deficitů, a to jak vaskulárních, tak u morbus Alzheimer. U demence vaskulárního typu jsou však tyto změny vyjádřeny nejvýrazněji (Sabayan et al., 2012).

Závěr

Výše uvedené spektrum cévních patologií detekovatelných prostřednictvím TCCS není ani zdaleka konečné, ale přesahuje rámec tohoto sdělení. Podstatnou výhodou transkraniální sonografie je její neinvazivita, snadná proveditelnost, dobrá snášenlivost pacientem i za nestandardních podmínek a možnost kontinuálního monitoringu. Nevýhodou zůstává limitace kostním oknem, omezené zdroje pro referenční hodnoty u některých klinických jednotek a významná závislost na zkušenosti vyšetřujícího. Vzhledem k široké dostupnosti kvalitních sonografických přístrojů a progresivně se lepšící péči o cévní patologie lze však očekávat zavedení této metody i do běžné praxe ambulantních neurologů a rovněž rozšíření spektra vyšetřovaných indikací. U části z nich, jako je upřesnění tíže stenózy, detekce okluzí, aktivace kolaterál či monitoring vazospazmu, má již nyní TCCS v diagnostickém algoritmu své nezastupitelné místo.

LITERATURA

1. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg.* 1982;57(6):769-74. doi: 10.3171/jns.1982.57.6.0769.
2. Agarwal A, Bathla G, Kanekar S. Imaging of Non-atherosclerotic Vasculopathies. *J Clin Imaging Sci.* 2020;10:62. doi: 10.25259/JCIS_91_2020.
3. Blanco P, Abdo-Cuza A. Transcranial Doppler ultrasound in neurocritical care. *J Ultrasound.* 2018;21(1):1-16. doi: 10.1007/s40477-018-0282-9.
4. Grosset DG, Straiton J, du Treuil M, Bullock R. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage by rapidly increasing transcranial Doppler velocity and cerebral blood flow changes. *Stroke.* 1992;23(5):674-9. doi: 10.1161/01.str.23.5.674.
5. Kešnerová P, Školoudík D, Herzig R, et al.; ANTIQUE Trial Group. Peripheral Vascular Resistance in Cerebral Arteries in Patients With Carotid Atherosclerosis - Substudy Results of the Atherosclerotic Plaque Characteristics Associated With a Progression Rate of the Plaque and a Risk of Stroke in Patients With the Carotid Bifurcation Plaque Study (ANTIQUÉ). *J Ultrasound Med.* 2022;41(1):237-246. doi: 10.1002/jum.15703.
6. Khedr EM, Abbas MA, Gamea A, et al. Cerebrovascular reactivity after functional activation of the Brain using Photostimulation in Migraine and Tension Type Headache: a transcranial doppler Ultrasonography Study. *BMC Neurol.* 2023;23(1):110. doi: 10.1186/s12883-023-03153-2.
7. Kidwell CS, el-Saden S, Livshits Z, et al. Transcranial Doppler pulsatility indices as a measure of diffuse small-vessel disease. *J Neuroimaging.* 2001;11(3):229-35. doi: 10.1111/j.1552-6569.2001.tb00039.x.
8. Kimmel ER, Al Kasab S, Harvey JB, et al. Absence of Collaterals is Associated with Larger Infarct Volume and Worse Outcome in Patients with Large Vessel Occlusion and Mild Symptoms. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(7):1987-1992. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.032.
9. Kraemer M, Berlit P. Primary central nervous system vasculitis - An update on diagnosis, differential diagnosis and treatment. *J Neurol Sci.* 2021; 424:117422. doi: 10.1016/j.jns.2021.117422.
10. Kumar G, Shahripour RB, Harrigan MR. Vasospasm on transcranial Doppler is predictive of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg.* 2016;124(5):1257-64. doi: 10.3171/2015.4.JNS15428.

11. Lee CH, Jeon SH, Wang SJ, et al. Factors associated with temporal window failure in transcranial Doppler sonography. *Neurol Sci.* 2020;41(11):3293-3299. doi: 10.1007/s10072-020-04459-6.
12. Lindegaard KF, Grolimund P, Aaslid R, Nornes H. Evaluation of cerebral AVM's using transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg.* 1986;65(3):335-44. doi: 10.3171/jns.1986.65.3.0335.
13. Lowe LH, Bulas DI. Transcranial Doppler imaging in children: sickle cell screening and beyond. *Pediatr Radiol.* 2005;35(1):54-65. doi: 10.1007/s00247-004-1257-x.
14. Markus HS, Harrison MJ. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke.* 1992;23(5):668-73. doi: 10.1161/01.str.23.5.668.
15. Sabayan B, Jansen S, Oleksik AM, et al. Cerebrovascular hemodynamics in Alzheimer's disease and vascular dementia: a meta-analysis of transcranial Doppler studies. *Ageing Res Rev.* 2012;11(2):271-7. doi: 10.1016/j.arr.2011.12.009.
16. Shayestagul NA, Christensen CE, Amin FM, et al. Measurement of Blood Flow Velocity in the Middle Cerebral Artery During Spontaneous Migraine Attacks: A Systematic Review. *Headache.* 2017;57(6):852-861. doi: 10.1111/head.13106.
17. Shi Y, Thrippleton MJ, Marshall I, Wardlaw JM. Intracranial pulsatility in patients with cerebral small vessel disease: a systematic review. *Clin Sci (Lond).* 2018;132(1):157-171. doi: 10.1042/CS20171280.
18. Školoudík D, Škoda O, Bar M, et al. Neurosonologie. Praha: Galén. 2003. 304 s. ISBN 80-7262-245-5.
19. Wan Y, Teng X, Li S, Yang Y. Application of transcranial Doppler in cerebrovascular diseases. *Front Aging Neurosci.* 2022; 14:1035086. doi: 10.3389/fnagi.2022.1035086.
20. Yang D, Cabral D, Gaspard EN, et al. Cerebral Hemodynamics in the Elderly: A Transcranial Doppler Study in the Einstein Aging Study Cohort. *J Ultrasound Med.* 2016;35(9):1907-14. doi: 10.7863/ultra.15.10040.