

## 불량측두장에서 대뇌혈류탐색을 위한 1.6-MHz 탐침의 유용성

아주대학교 의과대학 신경과학교실

안문경 이진수 홍지만

### Feasibility of 1.6-MHz Probe for Detection of Cerebral Blood Flow in the Poor Temporal Window

Moon Kyoung Ahn, Jin Soo Lee, MD, Ji Man Hong, MD, PhD

*Department of Neurology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea*

**Background:** The demographics of the stroke population consist mainly of elderly patients. Transcranial Doppler is an effective method for intracranial flow detection, but can be limited due to the poor temporal window (PTW), which is frequent in the elderly. Therefore, we investigated whether the low frequency 1.6-MHz probe can be useful to improve flow detection for PTW.

**Methods:** All 201 participants had a history of transient ischemic attack or minor ischemic stroke. Firstly, we analyzed the success rate of recording intracranial blood flow via temporal window by using 2.0-MHz (high frequency, HF) and 1.6-MHz (low frequency, LF) probes for a maximum of 10 minutes. Secondly, mean flow velocity (MFV) and pulsatile index (PI) of insonated spectrum of 25 patients with good temporal window were compared between the two probes.

**Results:** Seventy-eight patients were female and the mean age was  $64.1 \pm 12.4$  years. Among 402 windows, 125 (31.1%) were undetected when using the 2.0-MHz probe. Fifty-five patients were detected for the spectrum by the 1.6-MHz probe. However, 70 (17.4%) still remained as PTW. Between the two probes, there were no significant differences of variables from the middle cerebral arteries: MFVs (HF  $61.0 \pm 14.1$  vs. LF  $61.3 \pm 14.8$  cm/sec,  $p=0.403$  in the right; HF  $59.6 \pm 13.4$  vs. LF  $59.3 \pm 13.3$  cm/sec,  $p=0.232$  in the left) and PIs (HF  $0.82 \pm 0.17$  vs. LF  $0.82 \pm 0.18$ ,  $p=0.929$  in the right; HF  $0.82 \pm 0.20$  vs. LF  $0.83 \pm 0.17$ ,  $p=0.605$  in the left).

**Conclusions:** Conventional 2.0-MHz probe had relatively high proportion of PTW but 1.6-MHz probe was feasible to improve flow detection for PTW.

J Korean Neurol Assoc 32(1):8-13, 2014

**Key Words:** Cerebral arteries, Temporal bone, Transcranial doppler sonography

## 서 론

두개경유초음파(transcranial doppler, TCD)는 측두골에 초음파를 통과시켜 두개내혈류 속도와 혈류역학을 실시간으로 알아볼 수 있는 유용한 검사이다.<sup>1</sup> 하지만 측두창을 통해 두개내혈류를 감지할 수 없는 불량측두창(poor temporal win-

dow, PTW)이 자주 발생하며 이는 TCD의 임상 적용 확대에 큰 장애가 된다. PTW는 탐침의 투과력이 약하거나 남자보다는 여자에서, 젊은 사람보다는 노인에서, 백인보다는 흑인에서 더 흔하다고 알려져 있다.<sup>2,7</sup> 특히 뇌졸중 환자가 고령이라는 점과 동양인에서 PTW가 흔하다는 사실을 고려할 때<sup>2,3,6,7</sup> PTW를 극복하는 방법은 임상적으로 매우 중요하다고 할 수 있다.

물리적으로 초음파의 힘(ultrasonic power)은 두개골 두께에 비례하여 감소하는데,<sup>7</sup> 두개골 자체의 특이한 성질에 의해 초음파가 통과할 때 일그러짐(distortion)과 감쇠(attenuation) 현상이 발생할 수 있고 나이가 들면서 골다공증이 심해지거나 뼈가 두꺼워지면 PTW의 빈도는 많아진다.<sup>4,5,7</sup> 이러한 PTW

Received February 14, 2013 Revised September 17, 2013

Accepted September 17, 2013

\* Ji Man Hong, MD, PhD

Department of Neurology, Ajou University School of Medicine,

164 World cup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 443-380, Korea

Tel: +82-31-219-5175 Fax: +82-31-219-5178

E-mail: dacda@hanmail.net

를 해결하기 위해 초음파의 출력 증강, 조영증강제 주사, 저주파 탐침의 사용, 반대 측두창 이용 같은 시도가 있었다.<sup>2,6,8,9</sup> 이에 본 연구는 사용하기 쉽고 안전하게 검사할 수 있다고 알려진 저주파 탐침 중 1.6-MHz 탐침을 이용하여 PTW에서의 혈류탐색 가능성을 비교하고 각 탐침 간 측정값의 일치도를 분석하여 신뢰성을 확인하려고 하였다.

## 대상과 방법

### 1. 대상

본 연구는 2012년 5월부터 9월까지 급성 뇌졸중으로 본원에 입원하여 TCD 검사를 한 환자를 대상으로 하였다. 입원해서 시행한 대뇌혈관검사에서 양쪽 중대뇌동맥(middle cerebral artery, MCA)이 막혀 있는 환자는 연구에서 제외하였다. 전체 환자 수는 201명으로 남자가 123명, 여자가 78명이었고 평균 연령은 64.1±12.4세(28-93세)이었다. 그중 측두창이 좋고 혈류속도가 정상인 환자 25명을 선별하였으며 남자가 14명, 여자가 11명, 평균 연령은 57.4±13.9세(38-84세)였다.

### 2. 두개경유초음파 시행

TCD는 TC8080 (Pioneer TC 8080; Viasys Healthcare, Madison, WI)으로 1.6-MHz와 2.0-MHz 탐침을 이용하여 숙련된 검사자 2명이 무작위로 검사하였다. 검사 전 정상 호흡 상태를 유지하고 맥박의 안정을 위해 5분 동안 환자를 침대에 양과 위로 눕힌 후 양쪽 MCA를 측정하였다. 깊이(depth)는 48-64 mm에서, 표본량(sample volume)은 15 mm로, 출력(power)은 최대로 하였다(1.6-MHz probe: 100 mW/cm<sup>2</sup>, 2.0-MHz probe: 115 mW/cm<sup>2</sup>).

### 3. 불량측두창 확인

혈류가 탐지되는 탐색 시간은 10분으로 정하며 2-MHz 탐침으로 오른쪽 측두창부터 탐색하였다. 10분간 탐색하여 혈류 스펙트럼이 탐지되면 측정 후 검사를 종료하고 탐지되지 않으면 1.6-MHz 탐침으로 바꿔 탐색하였다. 1.6-MHz 탐침으로 혈류의 스펙트럼이 탐지되면 측정 후 종료, 탐지되지 않으면 종료하였다. 같은 방법으로 왼쪽 측두창도 검사하였다. 스펙트럼이 자동으로 그려지는 경계(envelope)를 기준으로 측정값을 구했고 스펙트럼을 기준으로 혈류 유무를 확인하였다. 측두창의 분류는 PTW가 양측(2-sided), 편측(1-sided)

그리고 무측(none, 좋은측두창)의 3군으로 나누어 분석하였다.

### 4. 1.6-MHz와 2.0-MHz 탐침 간 측정값의 비교

선행 검사에서 좋은측두창(good temporal window, GTW)으로 확인된 총 25명의 환자를 다른 검사자가 1.6-MHz로 탐침 후 2.0-MHz 탐침 또는 그 반대의 순서로 두 탐침 모두 사용하되 무작위로 검사하였다. 1.6-MHz와 2.0-MHz 탐침 간 최소 4초 이상의 안정적인 스펙트럼으로 혈류속도와 박동지수(pulsatility index, PI)를 측정하여 그 차이를 확인하였다. 측정값은 같은 깊이에서 평균혈류속도(mean flow velocity, MFV)와 박동지수이며 두 탐침 간의 MFV와 PI를 구하여 그 값의 일치도를 비교하였다.

### 5. 통계방법

모든 데이터는 평균±표준편차로 기술하였다. PTW의 개수에 따라 일반 변수의 비교를 위해 범주형 변수에서는 카이제곱분석을, 연속형 변수에서는 일원분산분석을 하였다. 또한 통계적 유의성이 있는 경우에는 사후분석을 하였으며 범주형 변수의 사후분석은 카이제곱 검정을 한 후 Bonferroni 교정을 하였다. 1.6-MHz 탐침과 2.0-MHz 탐침 사용했을 때 발생하는 PTW 비율의 차이를 통계적으로 비교하기 위해 비율 검사(proportion test)를 하였고 연속성 보정을 하면서 비율의 동질성을 비교하기 위해 2-sample검사를 하였으며 이는 R프로그램(version 2.14.1)을 사용하였다. 두 가지 방법의 신뢰성 분석을 위해 Bland-Altman방법으로 도식화하고 군내상관계수(intraclass correlation coefficient, ICC)를 측정하였다. 그 외 다른 통계분석은 SPSS 13.0을 사용하였고 통계적 유의성은  $p < 0.05$  미만으로 하였다.

## 결 과

### 1. 불량측두창 확인

총 환자 수는 201명으로 남자가 123명, 여자가 78명이었고 평균 연령은 64.1±12.4세(28-93세)였다. 총 402개의 측두창을 2.0-MHz 탐침으로 측정한 결과, GTW는 277개, PTW는 125개(31.1%)였다. 이 중 125개의 PTW를 다시 1.6-MHz의 탐침으로 측정하여 55개의 PTW를 해결하였고 이에 GTW는 332개, PTW는 70개(17.4%)가 되었다. 따라서 2.0-MHz 탐침으로 측정하지 못한 두개내혈류를 1.6-MHz 탐침을 사용하여 44%

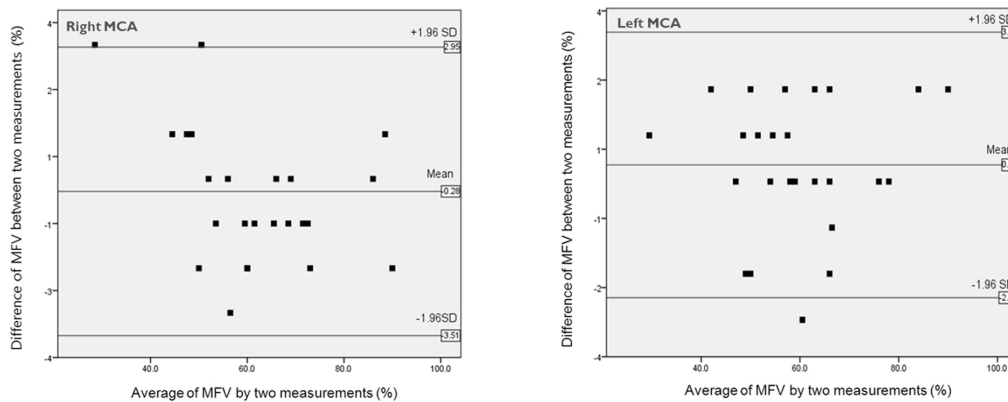
**Table 1.** Comparison of measured values between 1.6-MHz and 2.0-MHz probes (n<sup>a</sup>=50)

	1.6-MHz probe	2.0-MHz probe	p value <sup>b</sup>
Mean flow velocity (cm/sec)			
Right temporal window	61.04±14.06	61.32±14.76	0.403
Left temporal window	59.64±13.38	59.28±13.28	0.232
Pulsatile index			
Right temporal window	0.82±0.17	0.82±0.18	0.929
Right temporal window	0.82±0.20	0.83±0.17	0.605

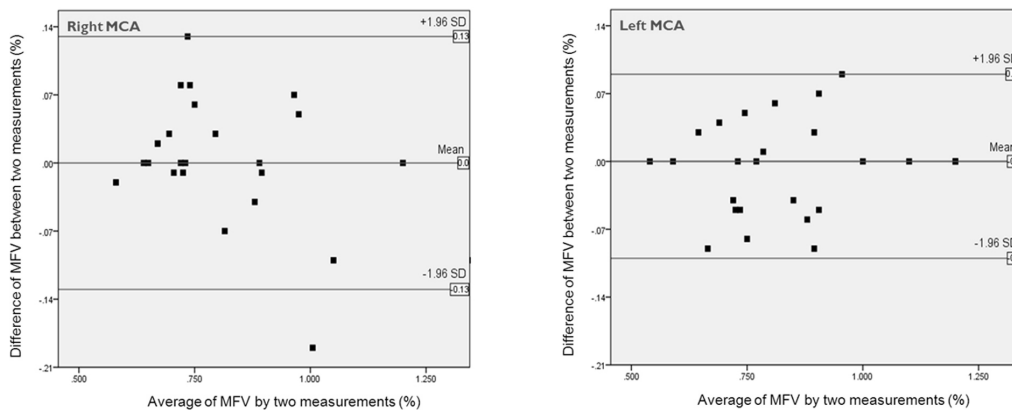
<sup>a</sup>number of hemisphere.

<sup>b</sup>by paired t-test.

**A. Mean flow velocity (MFV)**



**B. Pulsatile index (PI)**



**Figure 1.** Bland-Altman plotting of MFV (A) and PI (B) of detected spectrum from bilateral MCAs. Most of MFV (right 92%, left 96%) and PI (right 92%, left 96%) values ranged within mean±1.96 SD.

더 측정할 수 있었고 이는 통계적으로 유의하였으며 1.6-MHz 탐침의 사용이 2.0-MHz 탐침보다 측정률이 높았다( $p < 0.001$  by proportion test).

**2. 1.6-MHz와 2.0-MHz 탐침 간 측정값의 비교**

총 25명의 환자에서 좌우 각각 50개의 MCA 중, 오른쪽 측두

창에서의 MFV는 61.0±14.1 cm/sec (1.6-MHz), 61.3±14.8 cm/sec (2.0-MHz), PI는 0.82±0.17 (1.6-MHz), 0.82±0.18 (2.0-MHz)이었다(Table 1). 두 탐침 간의 오른쪽 측두창에서의 MFV와 PI는 통계적으로 차이가 없었다( $p = 0.403$ ,  $p = 0.929$  by paired t-test). 왼쪽 측두창에서의 MFV는 59.64±13.38 cm/sec (1.6-MHz), 59.28±13.28 cm/sec (2.0-MHz), PI는 0.82±0.20 (1.6-MHz), 0.83±0.17 (2.0-MHz)이었다(Table 1). 두 탐침 간의 왼쪽 측

두창에서의 MFV와 PI는 통계적으로 차이가 없었다( $p=0.232$ ,  $p=0.695$  by paired  $t$ -test).

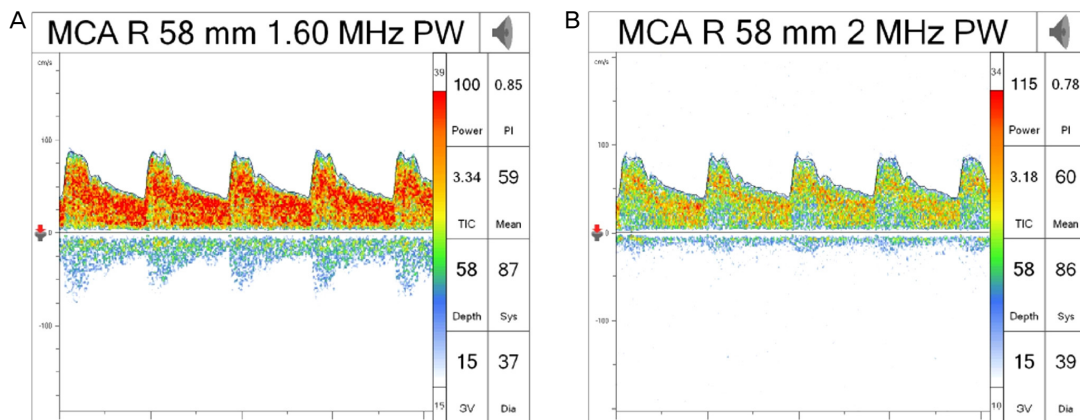
측정값의 신뢰도를 보기 위한 Bland-Altman검사에서 오른쪽 MFV는 92%, 왼쪽 MFV는 96%로 두 탐침 사이에 차이가 없었고 통계적으로 신뢰성이 높았다. PI도 오른쪽 측두창에서 92%, 왼쪽 측두창에서 96%로 두 탐침 간 차이는 없었고 통계적으로 신뢰성이 높았다(Fig. 1). 근내상관계수는 MFV (우측 ICC=0.993, 좌측 ICC=0.994)와 PI (우측 ICC=0.937, 좌측 ICC=0.959) 모두 통계적으로 신뢰성이 높았다.

## 고 찰

본 연구의 결과는 다음과 같이 요약할 수 있다. 첫째, 1.6-MHz 탐침을 이용하는 것이 통상적인 2-MHz의 탐침을 사용하는 것에 비해 PTW를 44% 줄일 수 있었다. 둘째, 1.6-MHz 탐침과 2.0-MHz 탐침에서 나오는 측정값은 통계적으로 차이가 없었다.

해부학적으로 두개골은 해면골(trabecula)과 두 개의 단단한 피질골(cortex)로 이루어져 있다. 초음파 에너지는 두개골을 지나면서 해면골과 피질골에서 에너지 감쇠가 일어난다.<sup>2</sup> 감쇠는 매질감쇠계수, 매질 길이, 주파수에 비례하여 일어나고 감쇠계수는 공기나 뼈가 가장 높다.<sup>2</sup> TCD에서는 감쇠계수가 높은 곳을 초음파가 통과해야 원하는 두개내혈류를 탐지할 수 있고 통과하지 못할 경우 PTW가 생기며 이를 해결하기 방법이 연구되어 왔다. 먼저 초음파 에너지의 방사 강도를 높여 투과력을 증강시켜 보려는 연구가 있었다. Halsey 등은 기존의 100 Mw/cm<sup>2</sup>의 강도를 약 8배 높은 800 mW/cm<sup>2</sup>의 방사강도를 지닌 탐침을 이용해 51세에서 99세 사이의 흑

인여성에서 중대뇌동맥의 PTW 25% 비율을 반으로 감소시켰지만 검사에 참가한 모든 환자를 다 해결하진 못하였다.<sup>4</sup> 또한 일본의 연구에서도 기존 방사강도의 4배인 400 mW/cm<sup>2</sup>로 강도를 올려서 연구를 했지만 이 역시 검사에 참가한 모든 환자를 다 측정하지 못하여 상기 연구와 비슷한 결론을 냈다.<sup>5</sup> 다음으로 주파수가 낮아지면 투과력이 높아지는 저주파수(본 연구의 경우 1.6-MHz 탐침)를 사용하여 투과력을 증강시키는 연구가 있었다. 통상적으로 사용하는 2.0-MHz 탐침보다 1.0-MHz 탐침이 PTW의 혈류 탐침률을 높였지만<sup>3,6</sup> 연구 결과에서 탐침 간의 측정값에 대한 비교나 신뢰성 평가는 없었기 때문에 상기 연구 결과를 임상에 직접 적용하기는 어려웠다. 또 다른 연구에서 1.0-MHz 탐침으로 미세색전신호를 측정하는 방법이 신호 강도와 발견 수를 통계적으로 유의하게 증가시킬 수 있다고 하였다.<sup>10</sup> 상기 연구의 모든 환자에서 특별한 부작용이 전혀 보고되지 않아 투과 강도를 높이는 방법이 실제 임상에서 안전하게 적용될 수 있다고 생각한다. 그러나 Alexandrov 등<sup>11</sup>이 급성뇌졸중 환자의 혈전용해제연구에서 초음파를 이용한 방법이 재관류율을 증가시키고 뛰어난 안정성을 입증하였지만 약 300-kHz의 주파수를 이용했던 TRUMBI (Transcranial low-frequency Ultrasound-Mediated thrombolysis in Brain Ischemia) 연구에서는 많은 대뇌 출혈변환을 일으켰다. 따라서 기존의 2-MHz의 주파수보다 무작정 주파수를 낮추는 것은 주의가 필요하다.<sup>12</sup> 최근 미세입자를 이용하여 방사된 초음파의 반사파를 증가시켜 두개내혈류 발견율과 혈전용해제의 재개통률을 높이는 연구가 진행되었고 재개통률의 증가는 목표 조직에 도달하는 초음파의 강도와 공명주파수에 의해 결정된다고 알려져 있다.<sup>8,13</sup> 따라서 향후 혈류 확인을 향상을 위해서는 다음의 세 가지



**Figure 2.** Flow spectrum at the same location between 1.6-MHz (A) and 2.0-MHz (B) probes. Compared to the conventional probe, the 1.6-MHz probe appears to have a higher gain at the same location.

**Table 2.** General demographics according to poor temporal window

	2-sided PTW (n=49)	1-sided PTW (n=27)	None PTW (n=125)	<i>p</i> value	<i>p</i> value <sup>a</sup> (post-hoc)
General demographics					
Age, yr	71.0±9.8	70.1±10.5	60.1±12.6	<0.001	<0.001 (none vs. others)
Female, n (%)	36 (73.5)	10 (37.0)	32 (25.6)	<0.001	<0.001 (none vs. 2-sided), 0.006 (1-sided vs. 2-sided)
Cardiovascular risk factors					
Hypertension, n (%)	32 (65.3)	17 (63.0)	82 (65.6)	0.967	NS
Diabetes, n (%)	20 (40.8)	8 (29.6)	19 (15.2)	0.001	<0.001 (none vs. 2-sided)
Cardiac problem, n (%)	16 (32.7)	6 (22.2)	25 (20.0)	0.207	NS
Previous stroke, n (%)	12 (24.5)	1 (3.7)	29 (23.2)	0.061	NS
Hyperlipidemia, n (%)	16 (32.7)	10 (37.0)	40 (32.0)	0.881	NS
Baseline laboratory findings					
Hemoglobin, g/dL	13.4±1.9	12.8±1.6	13.7±1.9	0.086	NS
Glucose, mg/dL	152.9±59.0	164.1±88.6	128.1±46.0	0.002	0.009 (none vs. 1 sided), 0.030 (none vs. 2-sided)
Total cholesterol, mg/dL	185.8±42.1	175.9±36.9	181.1±43.1	0.607	NS
Triglyceride	130.0±71.8	147.4±110.6	149.4±96.5	0.464	NS
Homocysteine, mg/dL	12.1±6.1	13.9±7.0	14.1±8.3	0.290	NS

2-sided PTW; bilateral poor temporal windows, 1-sided PTW; unilateral poor temporal window, None PTW; good temporal window, PTW; poor temporal window, NS; not significant.

<sup>a</sup>by Bonferroni's correction.

요소인 1) 공명주파수, 2) 초음파 강도, 3) 미세입자의 사용과 각각의 조합을 시행하여 혈류 발견의 효율에 관한 연구가 필요할 것으로 생각한다.

본 연구에서는 서로 다른 주파수(1.6-MHz와 2.0-MHz)에 의해 얻어진 측정값(MFV와 PI)을 비교하고 이들의 신뢰도를 측정하였다. 측정값은 통계적으로 차이가 없었고 신뢰성이 매우 높았다. 또한 측정값 외에도 육안으로 스펙트럼을 비교하였으며 탐침 간 혈류 비교 대상인 총 25명 환자의 좌우를 비교한 결과 큰 차이가 없음을 알 수 있었다(Fig. 2). 이론적으로 주파수가 올라가면 감쇠가 높아져 투과도가 떨어지지만 해상도는 올라가므로 직선축(axis)에 있는 도플러 효과의 변동을 세밀하게 관찰할 수 있다.<sup>14,15</sup> 반대로 주파수가 낮아지면 해상도가 떨어지므로 같은 축에 있는 도플러 효과의 변동을 세밀하게 관찰하는 데 제한이 있다. 하지만 본 연구에서는 두 주파수 사이의 측정값이나 스펙트럼에 통계적으로 차이가 없어 실제적으로 차이가 없는 것을 알 수 있었다.

2.0-MHz 탐침에서 PTW의 빈도는 5-30% 정도로 알려져 있고 남자보다는 여자에서, 젊은 사람보다는 노인에서, 백인보다는 흑인에서 더 흔하다고 알려져 있다.<sup>2,7,9</sup> 본 연구에서도 31.1%의 빈도를 보여 기존의 PTW 빈도와 비슷한 결과를 얻었고 이는 201명 환자의 평균 연령이 64.1±12.4세이며 그 중 60세 이상이 125명, 50세 이상이 172명으로 환자 군이 고령인 점이 주요한 원인인 것으로 파악되었다. 특히 양측PTW와 편측PTW 환자의 평균 연령이 71.0±9.8세, 70.1±10.5세이고

양측PTW 환자의 여성 비율은 73.5%로 고령여성이 대부분이었던 기존 연구와 일치하였다. 사후분석 결과 역시 고령, 여성, 당뇨가 있을수록 통계적 유의성이 있었다(Table 2).

본 연구에 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 1.6-MHz 탐침을 사용할 때 피검자의 호흡이나 검사자의 손떨림에 의한 인공 음영(artifact)이 2.0-MHz보다 많이 나타나는 단점이 있어 검사할 때 혈류 스펙트럼을 얻을 때 주의가 필요하다. 둘째, 1.6-MHz 탐침을 호환할 수 있는 장비를 보유하고 있지 않으면 적용 자체가 불가능하다. TCD 장비는 2.0-MHz 탐침으로 처음 개발되었고<sup>16</sup> 특정 회사 제품의 선택 사양이었던 1.6-MHz 탐침의 기능은 사용자의 큰 관심을 끌지 못하였다. 현재 호평을 받고 있는 Power Motion mode TCD (PMD)에서도 1.6-MHz 저주파 탐침의 호환성 장비는 개발되지 않았다.<sup>17</sup> 따라서 동양인에서 더 많이 발생하는 PTW를 해결할 수 있는 방법으로 향후 저주파 탐침을 이용한 호환성 장비의 국내 개발이 필요하다. 셋째, 본 연구는 검사에 참가한 모든 환자의 PTW를 다 해결하진 못하여 PTW를 완전히 해결할 수 있는 근본적 방법이 아닌 PTW 비율을 줄일 수 있는 보완적인 방법이다. 따라서 앞서 제기한 여러 안전한 방법의 효과적인 조합을 통해 두개내혈류 확인율을 더욱 높일 수 있을 것이다.

결론적으로 1.6-MHz 탐침을 사용하여 PTW의 비율을 줄일 수 있으며 측정값도 신뢰할 수 있고 통계적으로 유의한 유용한 검사법이다.

## 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. Culjat MO, Goldenberg D, Tewari P, Singh RS. A review of tissue substitutes for ultrasound imaging. *Ultrasound Med Biol* 2010;36:861-873.
3. Georgiadis D, Karatschai R, Uhlmann F, Lindner A. Diagnostic yield of a 1-MHz transducer in evaluation of the basal cerebral arteries. *J Neuroimaging* 1999;9:15-18.
4. Halsey JH. Effect of emitted power on waveform intensity in transcranial Doppler. *Stroke* 1990;21:1573-1578.
5. Itoh T, Matsumoto M, Handa N, Maeda H, Hougaku H, Hashimoto H, et al. Rate of successful recording of blood flow signals in the middle cerebral artery using transcranial Doppler sonography. *Stroke* 1993;24:1192-1195.
6. Klotzsch C, Popescu O, Berlit P. A new 1-MHz probe for transcranial Doppler sonography in patients with inadequate temporal bone windows. *Ultrasound Med Biol* 1998;24:101-103.
7. Kwon JH, Kim JS, Kang DW, Bae KS, Kwon SU. The thickness and texture of temporal bone in brain CT predict acoustic window failure of transcranial Doppler. *J Neuroimaging* 2006;16:347-352.
8. Alexandrov AV. Ultrasound enhancement of fibrinolysis. *Stroke* 2009;40(3 Suppl):S107-110.
9. Yang HD, Son IH, Suk SH. Simultaneous Insonation of One MCA through Bilateral Temporal None Windows Using M-mode TCD. *J Korean Neurol Assoc* 2005;23:172-175.
10. Cullinane M, Markus HS. Evaluation of a 1 MHz transducer for transcranial Doppler ultrasound including embolic signal detection. *Ultrasound Med Biol* 2001;27:795-800.
11. 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.
12. Daffertshofer M, Gass A, Ringleb P, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, et al. Transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia: increased risk of hemorrhage with combined ultrasound and tissue plasminogen activator: results of a phase II clinical trial. *Stroke* 2005;36:1441-1446.
13. Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, Santamarina E, Maisterra O, Delgado P, et al. Do bubble characteristics affect recanalization in stroke patients treated with microbubble-enhanced sonothrombolysis? *Ultrasound Med Biol* 2008;34:1573-1577.
14. Alexander Ng, Justiaan S. Resolution in ultrasound imaging. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2011;11:186-192.
15. Lee SI. Physics and Artifacts. *Neurosonology* 2011;3(1 suppl):1-16.
16. Schregel W. Value of transcranial Doppler sonography. *Infusionsther Transfusionsmed* 1993;20:267-271.
17. Alexandrov AV, Demchuk AM, Burgin WS. Insonation method and diagnostic flow signatures for transcranial power motion (M-mode) Doppler. *J Neuroimaging* 2002;12:236-244.