

ТРАНСКРАНИЈАЛНИ ДОПЛЕР ТЕСТ ЗА ПРОЦЕНУ ЕМБОЛИЗМА МОЖДАНИХ АРТЕРИЈА – ОТКРИВАЊЕ МИКРОЕМБОЛУСНИХ СИГНАЛА

Загорка Б. ЈОВАНОВИЋ, Александра М. ПАВЛОВИЋ, Јасна Ј. ЗИДВЕРЦ-ТРАЈКОВИЋ,
Милица Д. МИЈАЈЛОВИЋ, Александра П. РАДОЈИЧИЋ, Надежда М. ЧОВИЧКОВИЋ-ШТЕРНИЋ

Институт за неурологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Скоро трећина исхемијских поремећаја мозга је емболијске природе. Због тога је ултразвучни тест откривања микроемболусних сигнала (МЕС) транскранијалним доплером (енгл. *Transcranial Doppler – TCD*), као једини метод који приказује МЕС у можданом крвотоку, изузетно значајан за разумевање природе исхемијских можданих поремећаја, посебно пролазних исхемијских напада (енгл. *transient ischemic attack – TIA*). Церебрални емболуси су честице атерома, тромба, тромбоцитних агрегата, масне или гасовите честице, које могу изазвати оклузију малих крвних судова мозга са сликом *TIA* или исхемијског можданог удара. Најчешће потичу из егзулцерисаних плакова каротидне бифуркације, лука аорте и паријеталног тромба леве преткоморе, а јављају се и при ендартеректомији, аортокоронарном бајпасу или код вештачке валвуле срца. Откривање МЕС се стандардно изводи обостраним *TCD* надзором спектра *a. cerebri mediae (ACM)*, у којем се МЕС приказују као веома интензивни и краткотрајни сигнали праћени типичним звуком. Регистровање МЕС у спектру једне *ACM* указује на извор емболуса најчешће на каротидној артерији с исте стране, док регистровање МЕС у обе *ACM* указује на кардиогени емболизам. Сумирањем досадашњих искустава, Америчка академија за неурологију је 2004. године донела препоруку која каже да је *TCD* вероватно користан за откривање МЕС у различитим цереброваскуларним и кардиоваскуларним поремећајима и дијагностичко-терапијским интервенцијама.

Кључне речи: микроемболусни сигнали; транскранијални доплер; емболијски мождани поремећаји

УВОД

Скоро трећина исхемијских можданих удара је емболијске природе, па је стога разумљив значај тестова који могу да открију емболусе у можданом крвотоку [1]. Од свих неуроангиолошких метода једино је ултразвучним прегледом могуће утврдити мождане емболусе, што доприноси разумевању природе исхемијских можданих поремећаја, посебно пролазних исхемијских напада (енгл. *transient ischemic attack – TIA*). То омогућава транскранијална доплерсонографија (енгл. *Transcranial Doppler – TCD*), тест за откривање микроемболусних сигнала (МЕС), односно пролазних сигнала високог интензитета (енгл. *high intensity transient signals – HITS*) у спектру можданих артерија [2, 3]. Утврђивање МЕС говори у прилог емболијској природи исхемијских поремећаја мозга [2-5]. Постојање МЕС у гранама оба каротидна стабла указује на могућност кардиогеног тромбоемболизма или парадоксалне емболизације (десно-леви кардијални шант), а само у гранама једног каротидног стабла на егзулцерисани плак у каротидној артерији с исте стране [2, 3, 6, 7]. Сазнање о емболијској природи и извору тромбоемболизма значајно је за даљи превентивни и терапијски приступ исхемијским можданим поремећајима.

МЕС су откривени у спектру церебралних артерија и при операцијама, као и дијагностичким и терапијским интервенцијама на срцу и великим артеријама врата [8-13]. И у овим околностима њихов клинички значај је превасходно повезан с њиховом величином [13].

МОЖДАНИ МИКРОЕМБОЛУСИ

Први интраваскуларни емболуси, забележени код човека 1968. године, били су гасовите природе, а откривени су применом *TCD* у спектру *a. cerebri mediae (ACM)* током ендартеректомије. Први чврсти емболуси су утврђени 1990. код болесника с хируршки значајном стенозом компликованом атеросклеротским плаком [3].

Микроемболуси могу бити честице атерома, тромба, тромбоцитних агрегата, масне или гасовите честице, обично су пречника 20-100 μm и најчешће су асимптоматски [2, 3, 14]. Клинички су значајни када су већи од 100 μm , с обзиром на то да је пречник артериола 100-400 μm [2]. МЕС могу настати из егзулцерисаног плака, лука аорте или шупљина левог срца [3, 5, 15-17]. Ређе се јављају код дисекције артерија врата [7]. Могу бити и периоперациони феномени [8-10, 18]. Гасовити емболуси су обично најмањи од свих емболуса (10 μm) и најчешће су асимптоматски [2, 3, 10]. У табели 1 набројана су најчешћа патолошка стања и интервенције који су извори МЕС.

Ултразвучне одлике емболуса првенствено зависе од њихове структуре (густине, односно ултразвучне импеданције), величине и брзине [2, 3]. На основу тих особина емболуси могу да се разликују по саставу и величини, што може да буде клинички значајно [2, 3]. Заједничко им је да представљају изненадне, брзе, краткотрајне, интензивне сигнале који се приказују у реалном времену, у спектру артеријског доплер таласа, у систоли, односно дијастоли, као светло обоје-

ТАБЕЛА 1. Кардиоваскуларни поремећаји и хируршке интервенције као извори микроемболуса.
TABLE 1. Cardiovascular disorders and surgical interventions as sources of microemboli.

Кардиоваскуларни поремећаји Cardiovascular disorders	Симптоматска или асимптоматска каротидна стеноза с егзулцерисаним плаком Symptomatic or asymptomatic carotid stenosis with exulcerated plaque
	Дисекција каротидне или вертебралне артерије Dissection of carotid or vertebral artery
	Атером лука аорте Aortic arch atheroma
	Вештачке вавуле срца Prosthetic heart valves
	Инфаркт миокарда Myocardial infarction
	Атријална фибрилација Atrial fibrillation
	Ретинални или церебрални TIA Retinal or cerebral TIAs
Операције и хируршке интервенције Operations and surgical interventions	Масна емболизација Lipid embolisation
	Коронарна катетеризација Coronary catheterisation
	Коронарна ангиопластика Coronary angioplasty
	Аортокоронарни бајпас Aorto-coronary by-pass
	Кардиоверзија струјом Electrical cardioversion
	Каротидна ангиографија Carotid angiography
	Каротидна ангиопластика Carotid angioplasty
Каротидна ендартеректомија Carotid endarterectomy	

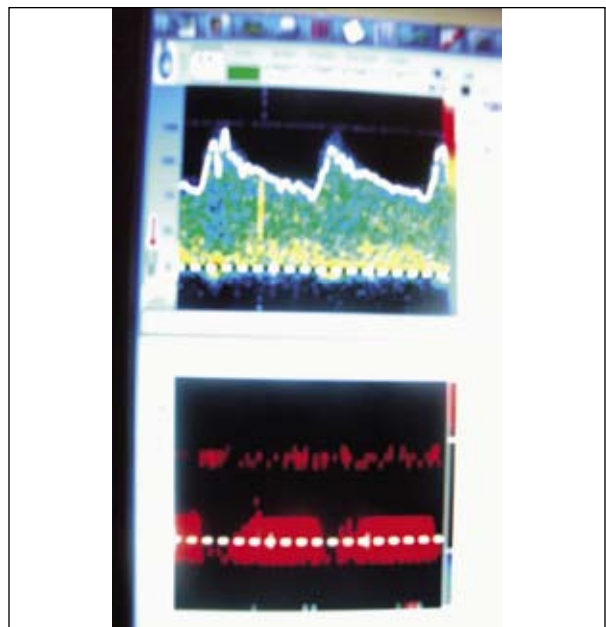
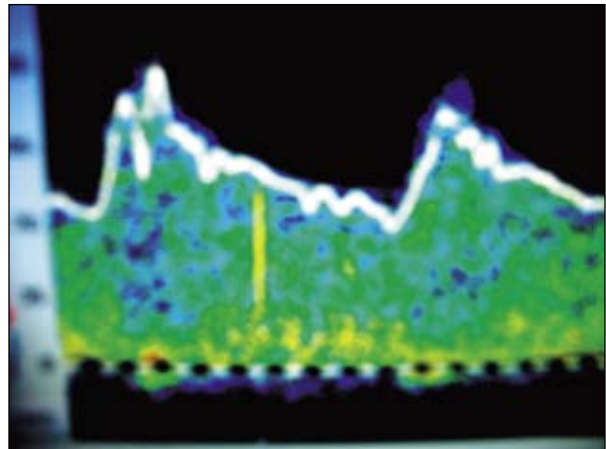
не траке [3, 17]. Консензусом Комитета Девог међународног симпозијума о церебралној хемодинамици 1995. и проценом Међународне консензус-групе за микроемболусне сигнале 1998. године установљени су неопходни критеријуми за утврђивање МЕС [19, 20]: 1) краткотрајни пролазни сигнали (трајање мање од 300 μ s); 2) сигнали високог интензитета (амплитуда бар 3 dB већа од амплитуде доплер таласа); 3) сигнал унутар доплер таласа (исти смер са доплер таласом); 4) пратећи акустички сигнали (клик, цвркнут).



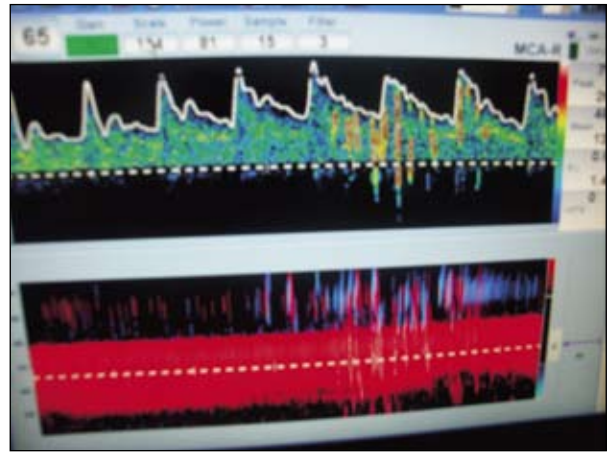
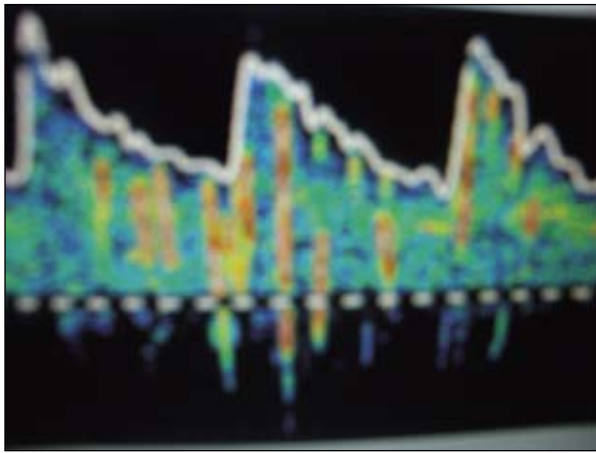
СЛИКА 1. Рам за обострани TCD надзор.
FIGURE 1. Frame for bilateral TCD monitoring.

ТЕХНИКА ОТКРИВАЊА МОЖДНИХ МИКРОЕМБОЛУСА

Пре извођења теста откривања МЕС потребно је обавити стандардни преглед екстракранијалних церебралних артерија и применити TCD, ради увида у стање церебралне циркулације и евентуалне патолошке промене екстракранијалних делова церебралних артерија [3, 21]. Откривање МЕС се изводи помоћу посебног рама (Слика 1). МЕС се стандардно препознају обостраним надзором АСМ, уз претходно подешавање услова прегледа (смањење снаге и појачања, као и повећање динамичког опсега и степена филтрације звучних сигнала) да би се омогућила њихова боља видљивост (Слике 2 и 3) [3]. Бројање МЕС је аутоматско, као и приказивање њихове снаге у dB; распон снаге МЕС је између 15 dB и 60 dB, при чему већи емболуси имају већу снагу [3]. Најсавременији ултразвучни TCD апарати са М-модом истовремено откривају МЕС кроз све артерије које се инсонирају кроз један



СЛИКА 2. Микроемболусни сигнал у спектру АСМ (стандардни и М-мод) болесника с TIA.
FIGURE 2. Microembolic signals in range of ACM (standard and M-mode) of a patient with TIA.



СЛИКА 3. Микроемболусни сигнали у спектру *АСМ* (стандардни и *М*-мод) болесника с можданим ударом.
FIGURE 3. Microembolic signals in range of *АСМ* (standard and *М*-mode) of a patient with stroke.

прозор (на пример, *АСМ*, *АСА* кроз темпорални прозор) [22]. Последњих година се развија *TCD* откривање *МЕС* применом двојног фреквентног система (*Endo-Dop* двојнофреквентни систем са сондама од 2,0 и 2,5 *mHz*), с тежњом да се боље разликују чврсти емболуси од гасовитих [23].

ИНДИКАЦИЈЕ ЗА *TCD* ТЕСТ ОТКРИВАЊА МИКРОЕМБОЛУСНИХ СИГНАЛА

Сумња да су мождани удар или *TIA* емболијске природе представља једну од индикација за откривање *МЕС* (Табела 2). Особе код којих су откривени *МЕС* у можданом крвотоку чине групу болесника с повећаним ризиком од емболијског можданог удара [2, 24]. Већи број *МЕС* је забележен код болесника који су доживели *TIA* (церебрални или ретинални) него мождани удар [25]. Уколико је поступак откривања *МЕС* изведен пре *TIA* или можданог удара, утолико су *МЕС* бројнији [25].

TCD откривање *МЕС* индиковано је код особа с фибрилацијом преткомора, прележаним инфарктом миокарда, вештачким валвулама срца, егзулцерисаним плаком на аорти, односно каротидним артеријама (Табела 2) [4, 5, 24, 26, 27]. Откривање *МЕС* има предиктивни значај за настанак *TIA* или можданог удара код болесника са симптоматском стенозом

каротидне артерије [4]. И други аутори наводе да се *МЕС* могу сматрати показатељима понављаних исхемијских поремећаја код болесника са симптоматском каротидном стенозом, а значајни су када се одређује врста лечења (медикаментна терапија или ендартеректомија) [4, 28]. Истраживања су показала да су *МЕС* бројнији код каротидне стенозе праћене симптомима него код асимптоматског облика овог обољења [29]. *МЕС* су забележени код високостепене стенозе или оклузије, које су последица акутне дисекције цервиксних артерија [6]. Код болесника с фибрилацијом преткомора који су доживели *TIA* или мождани удар утврђена је значајна корелација са бројним *МЕС* на *TCD* [30].

Откривање *МЕС* је индиковано ради сагледавања извора тромбоемболизма (Табела 2). Једнострано регистровање *МЕС* у *АСМ* најчешће указује на каротидну стенозу с егзулцерисаним плаком, односно тромбом, ређе дисекцију каротидних артерија [3, 6]. Настанак *МЕС* у обе *АСМ* истовремено указује на кардијално порекло емболуса, порекло с лука аорте или на парадоксални емболизам [3, 16, 31]. Примена транссторакалне, а посебно трансезофагусне ехокардиографије је тада потребно, да би се потврдио извор тромбоемболизма [7, 32].

Акутни исхемијски поремећаји можданог протока током извођења каротидне ендартеректомије последица су покретања емболуса за време интервенције [9, 33]. Стога је корисно откривање *МЕС* код ових болесника било током или после операције [9-11]. Надгледање *АСМ* помоћу *TCD* значајно је при операцијама на отвореном срцу, код којих су церебрални микроемболуси и макроемболуси често били узрок неуролошких дисфункција [2, 12, 34]. Откривање емболуса усмерава хирурга на то да предузме одговарајуће терапијске мере ради заштите мозга [2]. *МЕС* се јављају у свим фазама операције аорткоронарног байпаса и уградње вештачке валвуле, али и касније, због настанка кавитације крви око механичке валвуле [12, 34]. Најчешће су гасовите структуре, малих димензија, лако пролазе кроз мале крвне судове, чак и капиларе,

ТАБЕЛА 2. Индикације за *TCD* откривање микроемболусних сигнала.

TABLE 2. Indications for *TCD* detection of microembolic signals.

Индикације за <i>TCD</i> откривање микроемболусних сигнала Indications for <i>TCD</i> detection of microembolic signals
Процена ризика од емболијског <i>TIA</i> или исхемијског можданог удара Assessment of risk for embolic <i>TIA</i> or stroke
Процена патогенезе (емболијске или хемодинамске) <i>TIA</i> или исхемијског можданог удара Assessment of embolic or haemodynamic pathogenesis of <i>TIA</i> or stroke
Процена извора емболуса Assessment of source of emboli

и не корелирају значајно с учесталошћу исхемијских можданих поремећаја [13, 18].

На Институту за неурологију Клиничког центра Србије у Београду откривање МЕС применом *TCD* се изводи од краја 2004. године. За нешто више од две године обављено је 78 прегледа болесника у чијој основи су били клинички и истраживачки циљеви. Испитано је 28 болесника с *TIA*, од којих је налаз био позитиван код десет (35,7%), 15 болесника с исхемијским можданим ударом, од којих је налаз био позитиван код четири (26,6%), 22 болесника с пролазном глобалном амнезијом, где је налаз био позитиван код шест испитаника (27,2%), и 13 са мигреном с ауром, где је налаз био позитиван код три болесника (23,0%).

Неки аутори истичу значај откривања МЕС у процени ефикасности антиагрегационе терапије [35-38]. Засад, међутим, не постоје обимне студије са довољним степеном доказа које би послужиле као основа за препоруку откривања МЕС у поменути сврху [32].

ЗАКЉУЧАК

Препорука Америчке академије за неурологију из 2004. године јесте да је *TCD* вероватно користан за откривање церебралних МЕС код различитих кардиоваскуларних и цереброваскуларних поремећаја и интервенција [32].

ЛИТЕРАТУРА

- Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: Analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988; 19(9):1083-92.
- Russell D. The detection of cerebral emboli using Doppler ultrasound. Theoretical, experimental and clinical aspects. In: Newell WD, Aaslid R. *Transcranial Doppler*. New York: Raven Press; 1992. p.207-15.
- Spencer PM. Detection of cerebral arterial emboli. In: Newell WD, Aaslid R. *Transcranial Doppler*. New York: Raven Press; 1992. p.215-31.
- Censori B, Partziguian T, Casto L, Camerlingo M, Mamoli A. Doppler microembolic signals predict ischemic recurrences in symptomatic carotid stenosis. *Acta Neurol Scand* 2000; 101(5):327-31.
- Sitzer M, Muller W, Siebler M, et al. Plaque ulceration and lumen thrombus are the main source of cerebral microemboli in high-grade stenosis. *Stroke* 1995; 26:1231-3.
- Droste DW, Junker K, Stogbauer F, et al. Clinically silent circulating microemboli in 20 patients with carotid or vertebral artery dissection. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12(3):181-5.
- Droste DW, Schmidt-Rimpler C, Wichter T, et al. Right-to-left shunts detected by transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17(2-3):191-6.
- Muller M, Ciccotti P, Axmann C, Kreissler-Haag D. Embolic cerebral ischemia in carotid surgery: a model for human embolic stroke? *Med Sci Monit* 2003; 9(10):CR411-416.
- Munts AG, Mess WH, Bruggemans EF, Walda L, Ackerstaff RG. Feasibility and reliability of on-line automated microemboli detection after carotid endarterectomy. A transcranial Doppler study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25(3):262-6.
- Orlandi G, Fanucchi S, Gallerini S, et al. Impaired clearance of microemboli and cerebrovascular symptoms during carotid stenting procedures. *Arch Neurol* 2005; 62(8):1208-11.
- Poppert H, Wolf O, Resch M, et al. Differences in number, size and location of intracranial microembolic lesions after surgical versus endovascular treatment without protection device of carotid artery stenosis. *J Neurol* 2004; 251:1198-203.
- Bladin CF, Bingham L, Grigg L, Yapanis AG, Gerraty R, Davis SM. Transcranial Doppler detection of microemboli during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Stroke* 1998; 29(11):2367-70.
- Nadareishvili ZG, Beletsky V, Black SE, et al. Is cerebral microembolism in mechanical prosthetic heart valves clinically relevant? *J Neuroimaging* 2002; 12(4):310-5.
- Jovanović Z. Beta-tromboglobulin i cirkulišući trombocitni agregati u pojavi akutnih cerebrovaskularnih oboljenja [doktorska disertacija]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1987.
- Valton L, Larrue V, Arrue P, et al. Asymptomatic cerebral embolic signals in patients with carotid stenosis. Correlation with appearance of plaque ulceration on angiography. *Stroke* 1995; 26:813-5.
- Jovanović Z. Ultrazvučna dijagnostika luka aorte i njegovih grana. In: Maksimović Ž. *Osnovi vaskularne hirurgije i angiologije*. Beograd: CIBID; 2004. p.146-171.
- Jovanović Z. *Ultrazvučna dijagnostika cerebrovaskularnih oboljenja*. Beograd: YU Marketing Press; 1999.
- Eifert S, Reichensperner H, Pfefferkorn T, et al. Neurological and neuropsychological examination and outcome after use of an intra-aortic filter device during cardiac surgery. *Perfusion* 2003; 18(Suppl 1):55-60.
- Consensus Committee of the Ninth International Cerebral Hemodynamics Symposium. Basic Identification criteria of Doppler microembolic signals. *Stroke* 1995; 26:1123.
- Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, et al. Consensus of microembolus detection by TCD. *Stroke* 1998; 29:725-9.
- Jovanović Z, Lukić V, Delić A. Ultrazvučni pregled karotidnih arterija – indikacije za endarterektomiju. *Zbornik radova XIII kongresa lekara Srbije s međunarodnim učešćem*. Vrnjačka Banja; 1996. p.121-125.
- Saqqur M, Dean N, Schebel M, et al. Improved detection of microbubble signals using power M-mode Doppler. *Stroke* 2004; 35(1):14-7.
- Marcus SH, Punter M. Can Transcranial Doppler discriminate between solid and gaseous microemboli? *Stroke* 2005; 36:1731-40.
- Georgiadis D, Schwab S, Baumgartner RW. Clinical relevance of detection of microembolic signals with transcranial Doppler ultrasound diagnosis. *Nervenarzt* 2002; 73(2):125-32.
- Forteza AM, Babikian VL, Hyde C, et al. Effects of time and cerebrovascular symptoms on the prevalence of microembolic signals in patients with cervical carotid stenosis. *Stroke* 1996; 27:687-90.
- Jovanović Z. Faktori rizika cerebrovaskularnog insulta kod mladih. *Srp Arh Celok Lek* 1996; 124(9-10):232-6.
- Nadareishvili ZG, Choudary Z, Joyner C, Brodie D, Norris JW. Cerebral microembolism in acute myocardial infarction. *Stroke* 1999; 30(12):2679-82.
- Gao S, Wong KS, Hansberg T, Lam WW, Droste DW, Ringelstein EB. Microembolic signal predicts recurrent cerebral ischemic events in acute stroke patients with middle cerebral artery stenosis. *Stroke* 2004; 35(12):2832-6.
- Stebler M, Kleinschmidt A, Sitzer M, et al. Cerebral microembolism in symptomatic and asymptomatic high-grade stenosis. *Neurology* 1994; 44:615-8.
- Kumral E, Balkir K, Uzuner N, Evyapan D, Nalbantgil S. Microembolic signal detection in patients with symptomatic and asymptomatic lone atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12(3):192-6.
- Spencer PM, Moehring AM, Jesurum J, Gray AW, Olsen VJ, Reisman M. Power M-mode transcranial doppler for diagnosis of patent foramen ovale and assessing transcatheter closure. *Neuroimaging* 2004; 14(4):342-9.
- Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, et al. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 62(9):1468-81.
- Wolf O, Heider P, Heinz M, et al. Microembolic signals detected by transcranial Doppler sonography during carotid endarterectomy and correlation with serial diffusion-weighted imaging. *Stroke* 2004; 35(11):373-5.
- D'Alfonso A, Milano AD, Codeca R, et al. High-intensity transcranial Doppler signals in patients wearing heart valve prostheses: a prospective study. *G Ital Cardiol* 1999; 29(4):401-10.
- Junghans U, Siebler M. Cerebral microembolism is blocked by tirofiban, a selective nonpeptide platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist. *Circulation* 2003; 107(21):2717-21.
- Wong KS. Is the measurement of cerebral microembolic signals a good surrogate marker for evaluating the efficacy of antiplatelet

- agents in the prevention of stroke? *Eur Neurol* 2005; 53(3):132-9.
37. Goertler M, Baeumer M, Kross R, et al. Rapid decline of cerebral microemboli of arterial origin after intravenous acetylsalicylic acid. *Stroke* 1999; 30(1):66-9.
38. Goertler M, Blaser T, Krueger S, Lutze G, Wallesch CW. Acetylsalicylic acid and microembolic events detected by transcranial Doppler in symptomatic arterial stenoses. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11(4):324-9.

TRANSCRANIAL DOPPLER TEST FOR EVALUATION OF CEREBRAL ARTERY EMBOLISM – MICROEMBOLI DETECTION

Zagorka B. JOVANOVIĆ, Aleksandra M. PAVLOVIĆ, Jasna J. ZIDVERC-TRAJKOVIĆ, Milija M. MIJAJLOVIĆ, Aleksandra P. RADOJIČIĆ, Nadežda M. ČOVIČKOVIĆ-ŠTERNIĆ
Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

About one third of ischaemic cerebrovascular diseases have embolic properties. Because of that, transcranial Doppler (TCD) test for detection of microembolic signals (MES), as the only one method for detection of microemboli, is a very important test for the evaluation of cerebral artery embolism. Cerebral emboli are particles of thrombus or atheromatous plaque, platelet aggregates, lipid or air particles in cerebral circulation, which can occlude arterioles and cause ischaemic transient attack (TIA) or stroke. Most frequently, they derive from exulcerated plaques of the carotid bifurcation or the aortic arch, from the atrial thrombus, prosthetic heart valves, as well as during carotid endarterectomy, arterial stent, aorto-coronary by-pass. For MES detection, bilateral monitoring of a. cerebri mediae (ACM) is performed with each probe held in place over a temporal bone. MES are represented as brightly coloured embolic tracks as they pass through the insonated arteries. A computer hard disk provides continuous recording that is replayed for counting embolic signals. Colour intensity or acoustic range indicate the size and structure of MES. MES in the range of one ACM indicate the source of embolism on the ipsilateral carotid artery, while the bilateral

detection of MES suggests a cardiogenic source. Indications for TCD detection of MES are the evaluation of pathogenesis and risk for embolic stroke or TIA and assessing the source of embolism. We started applying this method at the Institute of Neurology in Belgrade 2 years ago. We have investigated 78 patients till today and detected MES in 23 patients (28.7%). The Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology, 2004, considers that TCD is probably useful for detection of cerebral MES in various cardiovascular and cerebrovascular disorders and procedures.

Key words: microembolic signals; transcranial Doppler; embolic stroke; TIA

Zagorka JOVANOVIĆ
Institut za neurologiju
Kliničkog centra Srbije
Dr Subotića 6, 11000 Beograd
Tel.: 011 361 4122, lokal 158
E-mail: zagajov@eunet.yu