ISSN 2005-7881
Journal of Neurosonology 5(1):13-18, 2013

REVIEW ARTICLE

미세 색전 신호에 대한 경두개 도플러 감시의 임상 적용

서울특별시 보라매병원 신경과

권 형 민

Clinical Application of Transcranial Doppler Monitoring for Microembolic Signals

Hyung-Min Kwon, MD, PhD

Department of Neurology, SMG-SNU Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Microembolic signals (MES) are a frequent finding in varying sources of cerebral embolism. Spontaneous MES might be derived from embolic sources within the heart or from mostly atherosclerotic vessel wall changes of the brain-supplying arteries. MES have been observed under a variety of circumstances, especially in symptomatic carotid stenosis, high-risk cardiac conditions, and surgical procedures. MES analysis is a promising field of research, giving insight into important aspects of stroke pathophysiology. Potential indications for MES detection could be the analysis of treatment effectiveness, as well as the monitoring of surgical intervention of the brain-supplying arteries.

Journal of Neurosonology 5(1):13-18, 2013

Key Words: Transcranial doppler, Microembolic signals

▌서 론

경두개 초음파(transcranial Doppler, TCD)는 두개강내의 혈관을 비침습적이면서도 신속하고 반복적으로 검사할 수 장점을 가지고 있다. 뇌혈관의 상태뿐 아니라 뇌졸중의 병태생리와 예후를 예측하는데 있어서도 널리 사용되고 있다. 경두개 초음파 검사의 독특한 장점 중 하나는 장시간에 걸쳐 감시가 가능하다는 점이다. 이는 미세 색전 신호(microembolic signals, MES)를 실시간으로 발견할 수 있다는 점이다.

1964년 Austen 등은 개흉술을 받는 환자에서 경동맥 초음파검사 중 도플러 신호 강도가 일시적으로 증가된 것을 처음으로 발견하였다.[1] 그로부터 많은 세월이 지나 1990년 Spencer 등에 의해 MES 연구의 시금석이라고 볼 수 있는 경동맥 내막절제술 중의 고강도 일시적 신호(high-intensity transient signals, HITS) 연구가 발표되었다.[2] 그 후 고강도 신호는 경동맥협착이나 심장판막질환과 같은 다양한 병적 상태에서 발견 되었는데 이러한 소견은 정상인에서는 거의 나타나지 않는 소견이다.[3,4]

MES는 자발적인(spontaneous) 것과 인공적인(artificial)

Received October 14, 2013 / Accepted November 25, 2013

Address for correspondence: Hyung-Min Kwon, MD, PhD
Department of Neurology, SMG-SNU Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine, 20 Boramae-ro 5-gil, Dongjak-gu, Seoul 156-707, Korea
Tel: +82-2-870-2475, Fax: +82-2-831-2826, E-mail: hmkwon@snu.ac.kr

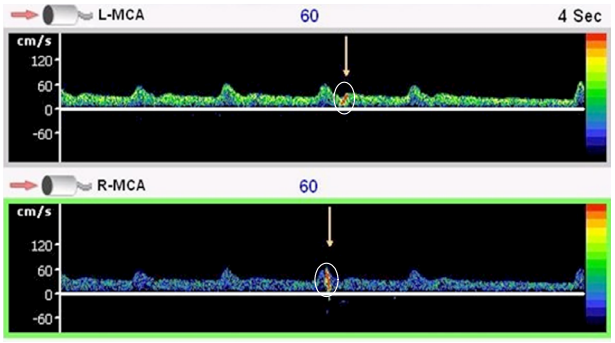


Fig 1. Spontaneous microemboli. Unidirectional microembolic signals within the Doppler spectrum.

것으로 나눌 수 있다. 자발적 MES는 심장이나 죽상동맥벽에서 색전이 날아가서 나타나는 것이고, 인공적 MES는 초음파 반향-대비(echo-contrast) 물질을 정맥 내로 주입했을 때 나타나는 것으로, 심장의 좌-우 단락이나 폐 단락을 발견하기 위해 사용된다. MES는 색전의 표면에 초음파가 반사되면서 야기되는 것으로 그 크기와 구성성분에 따라 신호 강도가 결정된다.

MES는 보고자 마다 다양한 빈도로 보고되는데, 이는 MES 신호의 기준과 기계 세팅의 차이에 따라 달리 보고되기 때문이다. 이러한 불일치를 해결하기 위해 제9회 국제 뇌혈역동학 심포지움에서는 다음과 같은 기준을 만들었다.[5] 첫째, 한 방향으로 나타날 것, 둘째, 기저보다 3 dB 이상의 고신호 강도, 셋째, 짧은 지속기간(<300 ms), 넷째, 특정 소리 신호가 뒤따라야 함이다(Fig. 1).

MES의 임상적 중요성을 뒷받침하는 증거는 점점 증가하고 있다. MES 검사법은 뇌허혈의 병태생리를 결정할 수 있고, 수술이나 약물 치료의 효과가 있을 환자를 감별하는데 도움이 되기도 하며 새로운 항혈전제의 치료효과를 평가하는데 쓰이기도 한다.[6] 금번 종설에서는 TCD 검사를 통한 MES의 존재가 가지는 임상적 의의와 적용에 대해 알아보고자 한다.

▌본 론

1. 두개강내 협착

두개강내 협착은 백인들에 비해 아시아인과 흑인들에서 더 흔한 뇌졸중의 원인이다. 두개강내 협착이 있는 환자에서는 심장 및 경동맥 질환이 함께 있는 경우가 많아 뇌졸중의 원인을 구별하는데 어려움을 주고 있다. 이 때 동시에 서로 다른 혈관에서 MES를 감시하게 되면 실제 색전의 원인을 구별하는데 도움이 될 수 있다.

중뇌동맥 협착이 있는 환자들에서 MES의 빈도에 관한 자료는 주로 급성 뇌경색 환자에 관한 것으로 체계적인 연구는 없는 실정이다. 단편적인 한 예에서는 20명의 유증상의 중뇌동맥 협착 환자 중 3명(15%)에서 MES가 나타났다.[7] 다른 연구에서는 뇌졸중의 급성기에는 중뇌동맥 협착에서 MES를 자주 발견할 수 있었지만, 만성기에는 발견되지 않았다고 하였다. 이는 플라크의 안정화와 치료효과에 의한 소견일 수 있다.[8] 두개강내 협착의 원위부에서 발견되는 MES가 있다면, 이러한 소견을 보인 환자들에서는 MES 자체가 미래의 뇌졸중을 예측할 수 있는 독립인자가 될 수 있다고도 한다.[9] 이 연구에서는 두개강내 협착으로 인한 급성뇌경색 환자의 22%에서 MES가 보였으며 평균 13.6개월 동안의 추적 기간 동안 12명의 허혈성 뇌경색(초기 MES가 있었던 환자에서는 6명, MES가 없었던 환자에서 6명)이 발생하였다.

2. 경동맥 협착

유증상의 경동맥 협착은 재발성 뇌경색의 중요한 예측인자이고, 최근에 유증상의 경동맥 협착으로 인한 뇌경색을 경험하였다면 경동맥 내막절제술이 뇌경색의 재발을 막을 수 있는 적절한 치료법이 될 수 있다. 하지만 수술로 인한 절대위험도의 감소는 심한 정도의 협착이 있는 경우에서 2-3년 이내의 뇌졸중 재발률이 11-17%로 그리 크지 않고,[10,11] 심지어 무증상의 경동맥 환자에서는 그 효과가 더 약하다(5년 뇌졸중 재발률 5.4-5.9%).[12,13] 따라서 어떤 환자들이 뇌졸중에 더 위험한 경우인지를 구별하는 데 있어 더욱 더 민감한 방법이 필요한 실정이다.

경동맥 협착 환자들을 대상으로 중대뇌동맥의 TCD 감시를 하다 보면 무증상의 MES를 발견할 수 있다. 유증상의 경우 MES 발생률은 21-94%까지 다양하고,[14,15] 무증상의 경우 0.6-23.3% 정도로 알려져 있다.[3,16] 이처럼 발생률이 다양하게 나타나는 원인은 모집 환자의 차이와 치료방법, 장비, 기계 세팅, 감시 프로토콜이나 MES의 해석에 있어 서로 다른 기준을 두기 때문이다. 게다가 검사자가 색전의 잠재 원인을 알고 있으면서 MES 검사를 할 때는 MES 진단을 과장하게 되는 비뚤임이 있을 수 있다.[17]

경동맥 협착에서 MES의 원인에 대해서는 상반되는 결과가 존재한다. Sitzer 등은 플라크 궤양과 혈관내 혈전과 MES간에 강한 연관성이 있다 주장하였다.[18] 이 연구에서는 고도 경동맥 협착 환자에서 죽상 플라크의 플라크내 궤양과 혈관내 혈전이 주요 MES의 원인이라 결론지었다. Stork 등은 경동맥 내막절제술을 받는 109명의 환자들에서 보이는 MES는 육안적으로 보이는 플라크와 연관이 없음

을 보여주었고 작은 혈소판 응집이나 피브린 응괴와 연관이 있다고 하였다.[19]

3. 경동맥 협착에서 예후인자로서의 MES

유증상의 내경동맥 협착 환자에서 증상의 재발을 보고한 연구로는 3개가 있다.[20-22] Babikian 등은 뇌졸중과 일과성허혈발작을 구분하여 보고하지는 않았지만 재발하는 허혈성 사건은 MES(+) 그룹에서 더 흔하였고, 이전에 뇌허혈 혹은 망막허혈의 증상이 있었던 환자들에서 더 흔하였다.[20] 다른 두 연구에서 MES(-) 그룹에서는 재발성 뇌졸중은 없었다. 환자의 뇌졸중 발생과 관련해서는 MES(+)와 MES(-) 환자간에 차이가 있었다(Table 1).[23]

무증상의 경동맥 협착 환자에서 재발률을 조사한 연구에서는 제각각 MES의 정의가 달랐다는 한계가 있다.[24-28] 이들 연구들에서 첫 6개월 동안의 첫 번째 MES 감시 결과는 표 2와 같다. 이들 연구결과들을 종합적으로 분석하였을 때, 무증상의 환자들에서 허혈성 사건을 경험할 누적 위험도는 MES(-) 그룹보다 MES(+) 그룹에서 유의하게 높았다.[23]

4. 경동맥박리

경동맥박리 환자에서 MES의 발견에 관한 데이터는 부족하며, 증례보고이거나 수십 명의 환자를 수집한 연구로 제한적이지만 MES의 역할에 대해 뇌졸중과의 연관성 및 재발의 예측 인자이거나 약물 치료에 따른 효과 판정 수단으로 가능성이 제기되고 있다.[29-31] Srinivasan 등은 경동맥박리가 있는 환자에서 검사시행 시 중뇌동맥 원위부에서 MES의 발생률이 높고 MES의 존재와 뇌졸중이 연관이 있음을 보여주었다.[32] 하지만 Oliveira 등의 연구에서는 MES와 경동맥박리의 임상적, 영상학적 특징이나 신경학적 악화, 치료 형태와 무관하다고 하였다.[33]

5. 심장질환

뇌졸중의 원인으로 심장의 문제가 의심되더라도 검사로 확진을 내리기까지는 어려운 경우가 많다. TCD로 MES를 검사하는 것은 잠재적인 심인성 색전의 위험(인공판막, 세균성 심내막염, 심방세동, 심근경색, 전기적 도자술, 우좌 단락, 심장내 중재술)을 가지고 있는 환자에서 뇌허혈의 위험도를 결정하는데 도움을 줄 수 있다.[4,34]

한 연구에서는 잠재적인 색전성 원인의 위험을 가진

Table 1. Risk of recurrent stroke or TIA in patients with symptomatic carotid stenosis

Author	Follow-up (month)	N	MES+	MES-	Events MES+ (%)	Events MES- (%)
Babikian[20]	8	104	33	71	8 (24)	1 (1)
Censori[21]	17.4	50	20	30	6 (30)	1 (3)
Markus[22]	22.5	200	89	111	23 (26)	8 (7)
Overall		354	142	212	37 (26)	10 (5)
					OR=7.5 (95% CI: 3.6-15.4), p<0.0001	

Events implies recurrent ischemic event including TIA or stroke.
MES+; number of patients with MES, MES-; number of patients without MES.

Table 2. Risk of stroke and TIA in asymptomatic carotid stenosis

Author	Follow-up (month)	N	MES+	MES-	Events MES+ (%)	Events MES- (%)
Abbott[24]	26	231	27	204	1 (3)	5 (2)
Molloy[25]	37	42	12	30	2 (14)	0
Orlandi[26]	26	84	9	75	5 (36)	0
Siebler[27]	72	64	8	56	3 (38)	2 (4)
Spence[28]	52	319	32	287	9 (28)	7 (2)
Overall		740	121	619	20 (17)	14 (2)
					OR=13.4 (95% CI 6.5-27.4), p<0.0001	

Events implies recurrent ischemic event including TIA or stroke.
MES+; number of patients with MES, MES-; number of patients without MES.

300명의 환자들에서 심장초음파 검사와 함께 MES 검사를 실시하였다. 심장병의 종류별 MES 양성은 감염성 심내막염에서 43%, 좌심실류에서 34%, 심장내 혈전에서 26%, 확장성 심근병증에서 26%, 비판막성 심방세동에서 21%, 판막질환에서는 15%였고, 인공판막을 가진 환자들에서는 55%를 보였다. 비록 짧은 시간 동안 MES 검사를 하였고 치료 중인 환자들을 대상으로 했다는 한계가 있어 MES 검사의 민감도는 31%로 낮았지만 특이도는 95%로 높았다.[4] 하지만 아직까지 각종 심장질환에 대한 대규모의 전향적 연구가 부족한 실정이어서 MES와 임상적 사건에 대한 연관성을 결론짓기에는 무리가 있다 할 수 있다.[34]

MES의 개수와 MES가 발견되는 확률은 심장 판막의 크기에 의존되며 밸브의 형태와 밸브 이식 시간과 관련이 있다.[35] 조직 밸브는 MES와는 거의 무관하고, 기계 판막을 가진 환자들에서 많이 발견되며 소아에서는 더 흔하다.[36] 또한 항응고치료를 적절하게 받고 있는 환자들에서는 MES의 대부분은 해가 되지 않는 부수적 현상으로 이해된다. 이는 유체가 딱딱한 밸브에 부딪힐 때 발생하게 되는 기포의 형성이 공동화(cavitation)라는 것을 만들게 되는데, 이때 유발되는 니트로젠(nitrogen) 기포는 100% 산소를 흡입할 때 사라지는 특성이 있기 때문이다.[37]

세균성 심내막염에 있어서 MES 감시의 효과에 대한 한 연구에서는 30명의 환자를 대상으로 MES 존재 유무에 따라 두 그룹으로 분류하였다. MES(+) 그룹에서는 세균성 심내막염으로 인한 신경학적 합병증이 83%였던 반면, MES(-) 그룹에서는 33%만 보였다(p=0.021). 이러한 결과는 세균성 심내막염에서 MES가 신경학적 합병증과 관련이 있다는 것을 보여주는 것으로 TCD가 합병증 예측에도 도움을 주는 예측 도구로 사용될 수 있음을 보여준다고 할 수 있다.[38]

급성 심근경색 환자의 17% 가량에서는 적절한 항혈전치료에도 불구하고 MES가 발견되며 좌심실의 기능저하가 있거나 무운동성 심근이 존재하거나 좌심실내 혈전이 있는 경우 MES가 증가한다.[39]

6. 치료 효과를 평가하는 측면

임상 연구에서 항혈전제의 효과를 증명하는 데에는 많은 비용과 많은 환자 수가 필요하다. 일부 임상 상황에서는 뇌졸중의 발생보다 MES가 훨씬 더 많이 나타나기에 MES를 임상 연구의 일차 목표로 삼기도 하는데 이는 더 작은 수의 환자로도 약물의 효과를 입증할 수 있기 때문이다.[40] 따라서 MES 검사를 통해 급성 뇌졸중에서 적절한 항혈전제를 선택할 수 있고 경구 항응고제의 농도를 감시하고 뇌졸중의 이차 예방을 위한 치료전략의 효과를 결정할 수 있다. 바꾸어 말하면, 항혈전제는 MES의 발생을 감소시킬 수 있고, 항혈전제가 MES에 미치는 효과는 일과성허혈발작과 뇌졸중의 재발을 막는데 있어 그 효과를 가늠할 수 있는 지표가 될 수 있다.[40,41]

CARESS 연구에서는 최근 3개월 이내에 뇌졸중이나 일과성 뇌허혈발작을 경험한 환자 중에서 동측에 50% 이상의 경동맥협착이 있고 1시간의 TCD 감시 동안 적어도 한 개 이상의 MES가 있었던 107명의 환자들에서 아스피린 단독과 아스피린+클로피도그렐 2제 요법의 효과를 비교하였다.[22] 일주일째 시행한 추적 TCD 감시에서는 아스피린 단독 그룹에서 MES(+)는 72.7%였고 복합제 그룹에서는 43.8%였다(p=0.005). CLAIR 연구에서는 유증상의 뇌동맥이나 경동맥에서 50% 이상의 협착이 있으면서 MES가 TCD에서 보였던 98명의 급성기(증상 발현 일주일 이내) 뇌졸중 환자들에서 아스피린 단독과 아스피린+클로피도그렐 2제 요법의 효과를 비교하였다.[42] 30분간의 TCD 감시를 하였고 2일째와 7일째 두 번의 감시를 하였다. 90% 이상의 환자들에서 두개강내 협착이 있었고 경동맥 협착이 있는 비율은 30% 미만이었다. 일차 종결 목표인 2일째 시행한 추적 TCD 감시에서는 아스피린 단독 그룹에서 MES(+)는 54%였고 복합제 그룹에서는 31%였다(p=0.025).

심방세동과 급성 뇌졸중을 가진 환자들에서 MES 수는 항응고치료에 의해 감소되었지만[43] 항응고치료의 농도와 MES 수와는 연관성이 없었다.[44] 다른 연구에서는 MES 수를 감소시키는데 있어 항혈전제가 항응고제보다 더 효과적이었다.[14,45]

결 론

MES는 여러 임상 질환에서 발견되었고 그 임상적인 중요성과 치료적 효용성은 여전히 논란 가운데 있다. TCD의 주요 장점 중 하나는 실시간으로 혈류를 관찰하면서 뇌색전을 발견할 수 있다는 점이다. MES는 다양한 뇌혈관 질환에서 발견되고 중요한 병태생리학적인 정보를 제공한다. 아직까지 일상생활을 하는 중에 측정하는 활동성 감시장치가 없고 MES의 발견과 개수를 객관적으로 기록할 수 없다는 한계는 기술의 발전과 함께 해결이 될 것으로 내다본다.

REFERENCES

1. Austen W, Howry, D. Ultrasound as a method to detect bubbles or particulate matter in the arterial line during cardiopulmonary

bypass. J Surg Res 1964;5:283-284.
2. 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.
3. Markus HS, Droste DW, Brown MM. Detection of asymptomatic cerebral embolic signals with Doppler ultrasound. Lancet 1994; 343:1011-1012.
4. Georgiadis D, Lindner A, Manz M, Sonntag M, Zunker P, Zerkowski HR, et al. Intracranial microembolic signals in 500 patients with potential cardiac or carotid embolic source and in normal controls. Stroke 1997;28:1203-1207.
5. Basic Identification Criteria of Doppler microembolic signals. Consensus Committee of the Ninth International Cerebral Hemodynamic Symposium. Stroke 1995;26:1123.
6. Babikian VL, Hyde C, Pochay V, Winter MR. Clinical correlates of high-intensity transient signals detected on transcranial Doppler sonography in patients with cerebrovascular disease. Stroke 1994;25:1570-1573.
7. Wong KS, Gao S, Lam WW, Chan YL, Kay R. A pilot study of microembolic signals in patients with middle cerebral artery stenosis. J Neuroimaging 2001;11:137-140.
8. Segura T, Serena J, Castellanos M, Teruel J, Vilar C, Davalos A. Embolism in acute middle cerebral artery stenosis. Neurology 2001;56:497-501.
9. 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;35:2832-2836.
10. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial C. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. N Eng J Med 1991;325: 445-453.
11. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). Lancet 1998;351:1379-1387.
12. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive committee for the asymptomatic carotid atherosclerosis study. JAMA 1995;273:1421-1428.
13. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. Lancet 2004;363:1491-1502.
14. Markus HS, Thomson ND, Brown MM. Asymptomatic cerebral embolic signals in symptomatic and asymptomatic carotid artery disease. Brain 1995;118(Pt 4):1005-1011.
15. Georgiadis D, Grosset DG, Quin RO, Nichol JA, Bone I, Lees KR. Detection of intracranial emboli in patients with carotid disease. Euro J Vasc Surg 1994;8:309-314.
16. Orlandi G, Parenti G, Bertolucci A, Puglioli M, Collavoli P, Murri L. Carotid plaque features on angiography and asymptomatic cerebral microembolism. Acta Neurologica Scandinavica 1997;96:183-186.
17. Valton L, Larrue V, le Traon AP, Massabuau P, Geraud G. Microembolic signals and risk of early recurrence in patients with stroke or transient ischemic attack. Stroke 1998;29:2125-2128.
18. Sitzer M, Muller W, Siebler M, Hort W, Kniemeyer HW, Jancke L, et al. Plaque ulceration and lumen thrombus are the main sources of cerebral microemboli in high-grade internal carotid artery stenosis. Stroke 1995;26:1231-1233.
19. Stork JL, Kimura K, Levi CR, Chambers BR, Abbott AL, Donnan GA. Source of microembolic signals in patients with high-grade carotid stenosis. Stroke 2002;33:2014-2018.
20. Babikian VL, Wijman CA, Hyde C, Cantelmo NL, Winter MR, Baker E, et al. Cerebral microembolism and early recurrent cerebral or retinal ischemic events. Stroke 1997;28:1314-1318.
21. Censori B, Partziguian T, Casto L, Camerlingo M, Mamoli A. Doppler microembolic signals predict ischemic recurrences in symptomatic carotid stenosis. Acta Neurologica Scandinavica 2000;101:327-331.
22. Markus HS, MacKinnon A. Asymptomatic embolization detected by Doppler ultrasound predicts stroke risk in symptomatic carotid artery stenosis. Stroke 2005;36:971-975.
23. 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.
24. Abbott AL, Chambers BR, Stork JL, Levi CR, Bladin CF, Donnan GA. Embolic signals and prediction of ipsilateral stroke or transient ischemic attack in asymptomatic carotid stenosis: a multicenter prospective cohort study. Stroke 2005;36:1128-1133.
25. Molloy J, Markus HS. Asymptomatic embolization predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis. Stroke 1999;30:1440-1443.
26. Orlandi G, Fanucchi S, Sartucci F, Murri L. Can microembolic signals identify unstable plaques affecting symptomatology in carotid stenosis? Stroke 2002;33:1744-1746.
27. Siebler M, Nachtmann A, Sitzer M, Rose G, Kleinschmidt A, Rademacher J, et al. Cerebral microembolism and the risk of ischemia in asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. Stroke 1995;26:2184-2186.
28. Spence JD, Tamayo A, Lownie SP, Ng WP, Ferguson GG. Absence of microemboli on transcranial Doppler identifies low-risk patients with asymptomatic carotid stenosis. Stroke 2005;36: 2373-2378.
29. Molina CA, Alvarez-Sabin J, Schonewille W, Montaner J, Rovira A, Abilleira S, et al. Cerebral microembolism in acute spontaneous internal carotid artery dissection. Neurology 2000;55: 1738-1740.
30. Koch S, Romano JG, Bustillo IC, Concha M, Forteza AM. Anticoagulation and microembolus detection in a case of internal carotid artery dissection. J Neuroimaging 2001;11:63-66.
31. Roy J, Akhtar N, Watson T, Demchuk AM, Saqqur M. Transcranial Doppler microembolic signal monitoring is useful in diagnosis and treatment of carotid artery dissection: two case reports. J Neuroimaging 2007;17:350-352.
32. Srinivasan J, Newell DW, Sturzenegger M, Mayberg MR, Winn HR. Transcranial Doppler in the evaluation of internal carotid artery dissection. Stroke 1996;27:1226-1230.
33. Oliveira V, Batista P, Soares F, Ferro JM. HITS in internal carotid dissections. Cerebrovasc Dis 2001;11:330-334.
34. Dittrich R, Ringelstein EB. Occurrence and clinical impact of microembolic signals (MES) in patients with chronic cardiac diseases and atheroaortic plaques--a systematic review. Curr Vasc Pharmacol 2008;6:329-334.
35. Braekken SK, Russell D, Brucher R, Svennevig J. Incidence and frequency of cerebral embolic signals in patients with a similar

bileaflet mechanical heart valve. Stroke 1995;26:1225-1230.
36. Georgiadis D, Preiss M, Lindner A, Gybels Y, Zierz S, Zerkowski HR. Doppler microembolic signals in children with prosthetic cardiac valves. Stroke 1997;28:1328-1329.
37. Shchukin DG, Skorb E, Belova V, Mohwald H. Ultrasonic cavitation at solid surfaces. Adv Mater 2011;23:1922-1934.
38. Lepur D, Barsic B. Incidence of neurological complications in patients with native-valve infective endocarditis and cerebral microembolism: an open cohort study. Scand J Inf Dis 2009;41: 708-713.
39. Nadareishvili ZG, Choudary Z, Joyner C, Brodie D, Norris JW. Cerebral microembolism in acute myocardial infarction. Stroke 1999;30:2679-2682.
40. Markus H. Monitoring embolism in real time. Circulation 2000;102:826-828.
41. Junghans U, Siebler M. Cerebral microembolism is blocked by tirofiban, a selective nonpeptide platelet glycoprotein iib/iiia receptor antagonist. Circulation 2003;107:2717-2721.
42. Wong KS, Chen C, Fu J, Chang HM, Suwanwela NC, Huang YN, et al. 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.
43. Sliwka U, Lingnau A, Stohlmann WD, Schmidt P, Mull M, Diehl RR, et al. Prevalence and time course of microembolic signals in patients with acute stroke. A prospective study. Stroke 1997;28: 358-363.
44. Georgiadis D, Grosset DG, Kelman A, Faichney A, Lees KR. Prevalence and characteristics of intracranial microemboli signals in patients with different types of prosthetic cardiac valves. Stroke 1994;25:587-592.
45. Segura T, Serena J, Molins A, Davalos A. Clusters of microembolic signals: a new form of cerebral microembolism presentation in a patient with middle cerebral artery stenosis. Stroke 1998;29:722-724.