

Detekce mikroembolů pomocí transkraniální dopplerometrie

prof. MUDr. David Školoudík, Ph.D., FESO

Centrum vědy a výzkumu, Fakulta zdravotnických věd, Univerzita Palackého v Olomouci

Transkraniální dopplerometrie (TCD) je metodou volby pro detekci embolizace do mozkového řečiště. Toto vyšetření je indikováno u pacientů s rizikem embolizace k identifikaci a lokalizaci zdroje embolizace, k selekci pacientů s vyšším rizikem embolické, resp. trombembolické ischemické cévní mozkové příhody, event. úpravě nebo monitorování efektivity antitrombotické léčby, u pacientů v průběhu intervenčních výkonů s vyšším rizikem embolizace, či identifikaci potápěčů s vyšším rizikem dekompresní nemoci. Vzhledem k rozdílným parametrům nastavení TCD přístroje a různým charakteristikám používaným k detekci embolů byl přijat v roce 1998 mezinárodní konsenzus pro detekci mikrombolizace pomocí TCD, který definuje charakteristiky mikroembolického signálu a také parametry nastavení TCD přístroje.

Klíčová slova: transkraniální dopplerometrie, trombus, embolus, paradoxní embolizace.

Detecting microemboli with transcranial Doppler

Transcranial Doppler (TCD) is a method of choice for detecting embolism into the cerebral vascular bed. This test is indicated in patients with a risk of embolism in order to identify and locate the source of embolism; to select patients with a higher risk of embolic and/or thromboembolic ischaemic stroke; to adjust or monitor the efficacy of antithrombotic treatment; in patients undergoing interventional procedures with an increased risk of embolism; or to identify divers with a higher risk of decompression sickness. Given the different parameters for adjusting the TCD device and various characteristics used to detect emboli, an international consensus for detecting microembolism by using TCD was adopted in 1998 that defines the characteristics of the microembolic signal as well as the parameters for adjusting the TCD device.

Key words: transcranial Doppler, thrombus, embolus, paradoxical embolism.

Úvod

Trombembolie patří k nejčastějším etiopatogenetickým příčinám ischemické cévní mozkové příhody (iCMP) (Caplan, 1993). Embolie je definována jako vmetení a zaklínění embolu v tepně vedoucí k jejímu ucpání a následné ischemii příslušného orgánu (mozku, plíce, končetiny apod.). Nejčastěji je embolem trombus nebo jeho část, méně často pak část aterosklerotického plátu, tukové částice, vzduchové bubliny, plodová voda či jiné. Ke vzniku trombu dochází v přítomnosti jednoho nebo kombinací faktorů, které jsou nazývány Virchowova trias (Watson, Shantsila et al, 2009):

- poškození intimy cévy (např. ateroskleróza, disekce, zánětlivé změny apod.)
- turbulentní proudění, nebo zpomalený průtok krve (např. při venostáze, zúžení a nedomykavosti srdečních chlopní, nedostatečném pohybu, dehydrataci, těhotenství)
- trombofilní stavy (narušení rovnováhy srážlivých a protisrážlivých faktorů, perorální antikoncepce)

Vznik trombu v srdečních oddílech (nejčastěji levé síně nebo v oblasti chlopní) nebo v přívodných mozkových tepnách (aortálním oblouku, karotických, vertebrálních nebo intrakraniálních tep-

nách) a následná trombembolie do mozkových tepen je významným rizikovým faktorem vzniku iCMP u pacientů s onemocněním srdce (především fibrilace síní) nebo přívodných mozkových tepen (především aterosklerózou). Méně častou příčinou trombembolie do intrakraniálních tepen je trombus v žilách dolních končetin nebo pánve s následnou embolizací přes foramen ovale patens do cévního řečiště mozku. Vzácněji, především při intervenčních výkonech (např. výkonech na srdci, krčních a mozkových tepnách), může docházet k embolizaci vzduchových bublin nebo arteficiálního materiálu (např. coilu) do mozkového řečiště; při traumatu může dojít k embolizaci



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. David Školoudík, Ph.D., FESO, skoloudik@email.cz
Centrum vědy a výzkumu, Fakulta zdravotnických věd, Univerzita Palackého v Olomouci
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc

Cit. zkr: Neurol. praxi 2017; 18(4): 238–242
Článek přijat redakcí: 4. 6. 2017
Článek přijat k publikaci: 17. 7. 2017

Tabulka 1. Indikace TCD detekce MES

Kardiální patologie s vysokým rizikem embolizace
Fibrilace síní Stenóza srdeční (mitrální) chlopně Srdeční infarkt Trombus v levé srdeční komoře Infekční endokarditida Myxom v levé srdeční síni Dilatační kardiomyopatie
Kardiální patologie s nízkým rizikem embolizace
Prolaps mitrální chlopně Foramen ovale patens Aneuryzma síňového septa Kalcifikace srdeční chlopně Náhrada srdeční chlopně
Cévní patologie s rizikem embolizace
Aterosklerotické postižení tepen Stenóza karotické tepny Stenóza intrakraniální tepny Aterosklerotický plát v aortálním oblouku Diskce karotidy Aneuryzma aorty
Intervenční výkony s rizikem embolizace
Kardiopulmonální bypass Karotická endarterektomie Perkutánní transluminální angioplastika a stenting krčních, intrakraniálních nebo koronárních tepen Angiografie, koronarografie Ortopedické operace

tukových částic, při porodu i k embolizaci plovodové vody (Caplan, 1993; Školoudík et al., 2003).

Trombembolie však ve většině případů nevede k rozvoji mozkové ischemie v postiženém cévním řečišti, protože při vzniku trombu a následné embolii dochází k aktivaci endogenního fibrinolytického systému, rychlému rozpuštění trombembolu s rekanalizací tepny a obnovením přívodu krve do postižené oblasti, a to obvykle dříve než dojde k nekróze či apoptóze buněk v teritoriu postižené tepny. Transzitorní ischemická ataka (TIA), iCMP nebo jen nemá ischemie detekovatelná pomocí zobrazovacích metod vzniká pouze v případě embolizace a vychýlení rovnováhy mezi trombogenezí a fibrinolýzou na stranu trombogeneze anebo přechodným selháním funkce fibrinolytického systému.

Detekce mikroembolů

Emboly lze detekovat přímým pozorováním, např. retinální emboly pomocí fundoskopie nebo fotografování fundu (Ku et al., 2010), detekcí změny intenzity odraženého ultrazvukového svazku při transkraniální dopplerometrii (TCD) (Ringelstein et al., 1998) nebo sledováním následků embolizace detekcí němých ischemií pomocí magnetické rezonance (MR) nebo výpočetní tomografie (CT) mozku (Kovács et al., 2013).

Klinický význam detekce embolů do intrakraniálních tepen byl prokázán v mnoha studiích (Hudorovič, 2006). Počet a frekvence detekovaných embolů během TCD monitoringu koreluje s rizikem vzniku TIA, iCMP nebo klinicky němých ischemií detekovatelných na MR mozku (King et al., 2009). Emboly detekované v průběhu intervencí na srdci nebo krčních tepnách mohou způsobit také přechodný pokles kognitivních funkcí a zvýšit riziko rozvoje demence (Maartin et al., 2009). Přesto však u mnoha pacientů s pozitivní detekcí embolů nedojde nikdy k poklesu kognitivních funkcí, rozvoji TIA nebo iCMP.

TCD je vzhledem ke své neinvazivitě, relativně nízké ceně a vysoké senzitivitě a specifitě metodou volby při detekci embolizace do mozkových tepen.

Transkraniální dopplerometrie

Detekce mikroembolů patří k základním indikacím TCD spolu s detekcí hemodynamických změn v intrakraniálních tepnách (Školoudík et al., 2003). Spencer a kol. poprvé popsali možnost detekovat mikroembolické signály (MES, původně označované jako HITS – high-intensity transient signal) pomocí TCD v roce 1990, když detekovali krátkodobé, jednosměrné hyperintenzní signály v dopplerovské křivce u pacienta v průběhu monitorování karotické endarterektomie (Choi et al., 2010).

Od té doby bylo v mnoha studiích demonstrováno využití TCD v detekci embolů, a to jak mikroembolů nebo vzácněji makroembolů do intrakraniálního cévního řečiště u pacientů s onemocněním srdce, tepen, v průběhu nejrozličnějších intervenčních výkonů nebo při testu na pravo-levý zkrat (Hudorovič, 2006).

Nejčastěji monitorovanou tepnou při detekci MES je a. cerebri media, a to jednostranně nebo oboustranně. V tomto povodí lze zachytit nejpravděpodobněji MES při embolizaci z kardiálního zdroje, patologie v karotických tepnách nebo oblouku aorty, při intervencích na srdci nebo karotických tepnách a při testu na pravo-levý zkrat. Vzácněji je k detekci MES indikována monitorace a. cerebri anterior, a. cerebri posterior, karotického sifonu, vertebrální nebo bazilární tepny. Při nedostatečné temporální kostním okně se dá využít pro detekci MES submandibulárního úseku vnitřní karotidy (Školoudík et al., 2003).

Vzhledem k rozdílným parametrům nastavení TCD přístroje a různým charakteristikám používaným k detekci embolů byl přijat v roce 1998 mezinárodní konsenzus pro detekci mikroembolizace pomocí TCD (Ringelstein et al., 1998). Dle tohoto konsenzu je mikroembolus charakterizován jako a/ krátkodobé (<0,01 – 0,03 s) a b/ jednosměrné zvýšení intenzity (>3 dB) v dopplerovském frekvenčním spektru, c/ soustředěné okolo jedné frekvence, d/ náhodně se vyskytující během srdečního cyklu, e/ které vyvolává typický zvuk (písknutí – whistle, cvrknutí – chirping nebo kliknutí – clicking) při průchodu embolu vzorkovacím objemem (obrázek 1).

Recentně pak bylo publikováno využití nového parametru – tzv. energetického indexu (energy index), pomocí kterého lze odlišit mikroembolus (energy index ≤1) od makroembolu (energy index >1) (Choi et al., 2010; Almekhlafi et al., 2013).

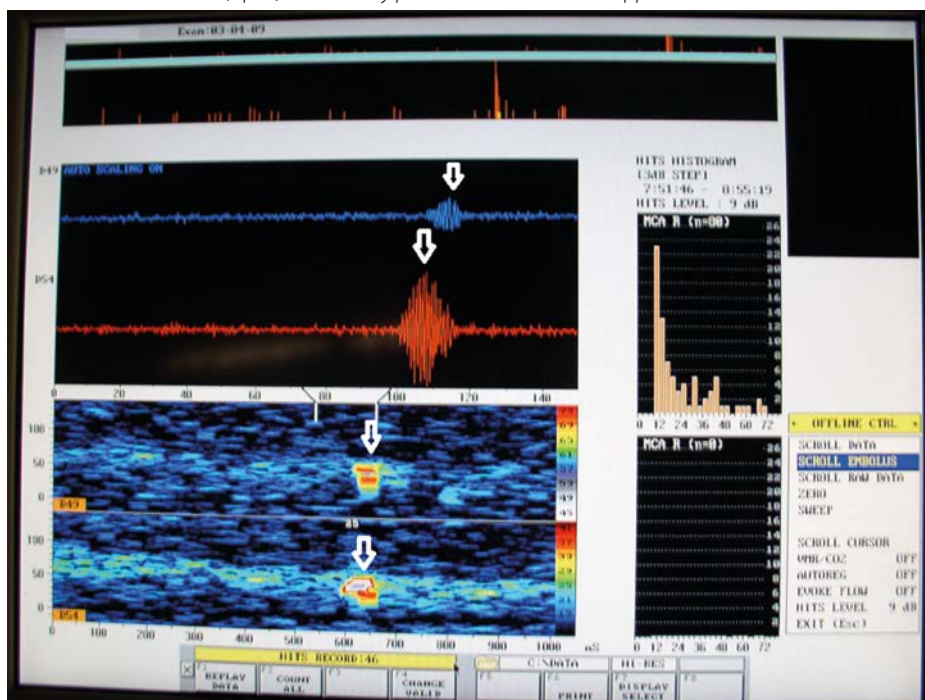
Pro srovnání výsledků jednotlivých studií je pak doporučeno uvádět následující parametry nastavení TCD přístroje k detekci MES (Hudorovič, 2006):

- relativní zvýšení intenzity (relative intensity increase)
- detekční práh (detection threshold) – rozmezí 3 až 9 dB
- velikost vzorkovacích objemů (size of the sample volume) – rozmezí 3 až 10 mm
- frekvenční a časové rozlišení rychlé Fourierovy transformace (Fast Fourier Transform frequency resolution and temporal resolution) – 64, 128 nebo 256 frekvenčních košů (frequency bins)
- časový překryv rychlé Fourierovy transformace (Fast Fourier Transform temporal overlap) – >50 %
- dynamický rozsah (dynamic range of the instrumentation) – rozmezí 30 až 50 dB
- vysílaná ultrazvuková frekvence (transmitted ultrasound frequency) – obvykle 2 MHz
- nastavení filtrů (filter settings) – konstantní hodnoty high-pass a low-pass filtrů
- doba monitorování (recording time) – závisí na indikaci, obvykle v rozmezí 30 minut – 8 hodin

Nové TCD techniky k detekci embolů

V posledních 20 letech došlo k vývoji nových technologií k detekci MES, např. vývoji nové modality zvané Power M-mode Doppler

Obr. 1. Mikroembolus (šipka) detekovaný pomocí transkraniální dopplerometrie



nebo technik automatické detekce embolu. Power M-mode Doppler byl původně vyvinut k překonání problémů s lokalizací a insonací tepen při klasickém TCD. Pomocí 33 vzorkovacích bran (sample gates) uložených ve 2 mm rozmezích je zobrazena síla (power) Dopplerova signálu dvojbarevně (červeně a modře) dle směru toku v M-modu simultánně z různých hloubek. Lze tedy souběžně sledovat tok z více cév včetně zvukové a spektrální stopy (Moehring et Spencer, 2002). MES se v Power M-mode Doppleru zobrazují jako charakteristická stopa s vyšší intenzitou barvy se sklonem, který odpovídá směru a rychlosti průchodu embolu příslušným cévním řečištěm.

K novým technologiím detekce MES pomocí TCD patří automatická detekce MES pomocí neuronové sítě (neural network) (Kemelný et al., 1999) nebo automatické odlišení pevných a vzduchových MES (Russel, 2002) nebo detekce MES pomocí High Order Statistics (Geryes et al., 2016).

Klinické využití detekce mikroembolů a výsledky studií

V průběhu posledních 20 let bylo provedeno mnoho studií testujících využití TCD v detekci MES. Bylo prokázáno, že MES (dříve HITS) odpovídají embolům letícím do mozkové cirkulace. Díky detekci a počtu MES v jednotlivých mozkových tepnách lze identifikovat pravděpodobný zdroj embolizace, identifikovat pacienty

s vyšším rizikem embolizace, monitorovat efekt antitrombotické léčby nebo monitorovat pacienty v průběhu intervenčních výkonů.

TCD monitorování MES je indikováno především u pacientů s vyšším rizikem embolizace. K hlavním indikacím patří kardiální a cévní patologie a intervenční výkony (tabulka 1).

Ke stavům s nejvyšším rizikem embolizace do mozkových tepen patří fibrilace síní. MES jsou u těchto pacientů detekovatelné v 15–30 % (Sliwka et al., 1995). Pacienti s pozitivním nálezem MES po kardioembolické iCMP mají signifikantně vyšší riziko recidivy iktu než pacienti bez detekovatelných MES (Batista, Oliveira et Ferro, 1999). Riziko detekce MES u pacientů s náhradou srdeční chlopně pak závisí na jejím typu, signifikantně nižší riziko bylo prokázáno u bioprotéz (Dittrich et Ringelstein, 2008).

Klinicky významnou indikací detekce MES pomocí TCD je stenóza karotidy. Pacienti se symptomatickou stenózou mají trojnásobně větší pravděpodobnost detekce MES (43 % vs. 14%) a pětinasobnou frekvenci počtu MES (6,3 vs. 1,2 MES/h) než pacienti s asymptomatickou stenózou, přičemž riziko MES roste s procentem stenózy (16 % u pacientů se stenózou 70–99 % vs. 3 % u pacientů se stenózou 50–70 %) (Jayasooriya et al., 2011). Riziko vzniku ipsilaterální iCMP je u MES pozitivních pacientů sedminásobné oproti MES negativním (hazard ratio = 7), riziko iCMP desetinásobné (OR = 10,17; 95 % CI = 1,65–62,76) a riziko iCMP nebo TIA čtrnáctinásobné (Vuković-

Cvetković, 2012). Monitorace MES tedy může být velmi výhodná při indikacích endarterektomie nebo stentingu stenózy ACI nad 50 % u pacientů, kde není benefit výkonu jistý.

TCD monitoring lze také indikovat k detekci zdroje embolizace. U pacientů se symptomatickou stenózou karotidy MES jsou detekovatelné jen ipsilaterálně, kdežto u pacientů s kardiálním zdrojem embolizace jsou detekovatelné oboustranně (Goertler et al., 2005).

Využití TCD monitoringu je také v monitorování intervenčních výkonů. Počet detekovaných MES při karotické endarterektomii nebo stentingu koreluje s rizikem perioperačního iktu anebo nové ischemie mozku detekovatelné pomocí MR. Detekce maligních makroembolů (energy index >1) pak predikuje vznik nové ischemie na MR mozku (Hudorovič, 2006; Choi et al., 2010; Almekhlafi et al., 2013).

Bylo prokázáno, že během srdeční katetrizace jsou v intrakraniálních tepnách detekovatelné především vzduchové MES (Dittrich et Ringelstein, 2008), přičemž jejich počet závisel na katetrizačním přístupu (Hudorovič, 2006). Vyšší riziko detekce MES bylo zaznamenáno při radiálním přístupu ve srovnání s femorálním (Jurga et al., 2011). Počet detekovatelných MES u pacientů podstupujících kardiopulmonální bypass koreluje s rizikem pooperačních neurologických komplikací. Vyšší riziko iCMP bylo popsáno u pacientů s >60 MES detekovaných během výkonu. U těchto pacientů lze změnou operační techniky, správným výběrem filtrů nebo typu pumpy pro mimotělní oběh snížit riziko detekce MES až o 75 % (Groom et al., 2009).

V neposlední řadě lze indikovat TCD monitoring MES také ke sledování efektu antitrombotické léčby. Bylo prokázáno, že intravenózní aplikace acetylsalicylové kyseliny u pacientů s akutní iCMP rapidně redukuje počet detekovaných MES (Goertler et al., 1999). Pomocí TCD lze monitorovat také efekt antikoagulační léčby. Například u pacientů s fibrilací síní nebyl prokázán rozdíl v počtu detekovaných MES mezi pacienty léčenými warfarinem, rivaroxabanem a dabigatranem (Demir et al., 2015).

Detekce pravolevého zkratu a foramen ovale patens pomocí TCD

Prevalence foramen ovale patens v běžné populaci je 19–36 %. Ačkoli riziko iCMP nebo

TIA je u těchto pacientů relativně nízké, riziko recidivy iCMP nebo TIA je okolo 3,6%, u pacientů s pravo-levým zkratem je pak čtyřleté riziko až 19,2%. Byla prokázána pozitivní korelace mezi velikostí formane ovale patens a rizikem iCMP. Kromě iCMP je foramen ovale patens rizikem i pro vznik dekompresní nemoci u potápěčů, které zvyšuje 2,5–4,5krát (Tomek et Šrámek, 2007; Kuliha et al., 2016; Hudorović, 2006).

TCD je vhodná screeningová metoda pro detekci a kvantifikaci velikosti pravo-levého zkratu (za klidových podmínek a při zvýšení nitrobřišního tlaku) a odlišení intrakardiálního zkratu, kdy je obvykle příčinou foramen ovale patens, od extrakardiálního zkratu (v plicním řečišti). Novou metodou srovnatelnou s TCD v detekci pravo-levého zkratu je Flow Detection System – AnazenTM (Kuliha et al., 2016). K potvrzení foramen ovale patens a event. jiných intrakraniálních patologií je obvykle poté indikována transezofageální echokardiografie (Tomek et Šrámek, 2007; Kuliha et al., 2016).

Při TCD vyšetření se provádí k detekci pravo-levého zkratu tzv. bublinkový test (TCD test with microbubbles), kdy se detekuje počet vzduchových MES v a. cerebri media po aplikaci echo-kontrastní látky nebo vzduchem nasyceného fyziologického roztoku či lépe hydroxyetylskrobu (HAES) do kubitální žíly. MES detekovatelné do 10–12 s prokazují intrakardiální zkrat, MES po 14 s od aplikace pak korelují s extrakardiálním zkratem. Pokud není detekován žádný MES do 12 s od aplikace, je výsledek testu negativní, 1–10 MES odpovídají malému pravo-levému zkratu, více než 10 MES velkému zkratu. Sprcha MES, kdy je jejich počet nepočitatelný, pak odpovídá velmi velkému pravo-levému zkratu s nejvyšším rizikem iCMP (Tomek et Šrámek, 2007; Hudorović, 2006).

Pro optimální výtěžnost je potřeba v každé laboratoři tento test standardizovat a korelovat z echokardiografickými nálezy. Obvykle se

provádí test třikrát při klidném dýchání a třikrát s Valsalvovým manévrem (Tomek et Šrámek, 2007).

Biologický efekt TCD monitoringu

Experimentální studie ukázaly, že kontinuální ultrazvukový monitoring při použití frekvencí ultrazvuku 20 kHz až 2 MHz zvyšuje v krvi po expozici trombu a tkáňového aktivátoru plazminogenu aktivitu fibrinolýzy během několika minut. TCD monitoring vede ke snížení aktivity inhibitoru aktivátoru plazminogenu-1 (PAI-1), plazminogenu a α -2-antiplazminu jak u zdravých dobrovolníků, tak u pacientů s akutní iCMP, u nichž vyvolává i zvýšení aktivity tkáňového aktivátoru plazminogenu. Aktivace fibrinolýzy pravděpodobně vede k následnému urychlení lýzy trombu (Kuliha, Roubec et Školoudík, 2012).

Ultrazvukové vlnění akceleruje enzymatickou fibrinolýzu primárně netermálním mechanismem, a to zvýšením transportu endogenních, event. i exogenních trombolytických substancí do nitra trombu či embolu, reverzibilní změnou struktury fibrinu a zvýšením navázání tkáňového aktivátoru plazminogenu na fibrin. Dalším efektem je pravděpodobně zvýšené uvolňování fibrinolytických substancí z endotelu a také zvýšení vyplavování vazodilatačních látek. Kontinuální ultrazvukové vlnění vede také k destrukci vzduchových bublin v cévním řečišti (Kuliha, Roubec et Školoudík, 2012; Hurtíková et al., 2015).

Limitace TCD detekce embolů

Hlavní limitací TCD v detekci MES je kvalita kostního okna. Díky nedostatečnému kostnímu oknu nelze detekovat tok z intrakraniálních tepen, a tím ani MES u 5–10% pacientů. Důležitým faktorem při monitorování MES je fixace TCD sondy na hlavě pacienta. Kromě fixace rukou, která je obtížná při delším monitorování, je možno použít různé systémy pro uchycení sondy

typu helmy. Důležité je zde otestovat funkčnost takového systému, zda je schopen udržet sondu v neměnné pozici bez ztráty signálu i při pohybu hlavou pacienta. Především u neklidných pacientů může být přechodná či trvalá ztráta kvalita signálu a množství artefaktů při pohybech pacienta významnou limitací výtěžnosti vyšetření (Školoudík et al., 2003).

Důležitým faktorem ovlivňujícím senzitivitu a specifitu TCD vyšetření v detekci MES je způsob diferenciací mezi MES a artefakty, mezi solidními a vzduchovými MES a mezi mikroemboly a makroemboly. Jednotlivé TCD přístroje a softwarové příslušenství se mohou výrazně lišit ve spolehlivosti detekce malých mikroembolů a senzitivitě a specifitě identifikace jednotlivých typů embolů (Hudorović, 2006).

Další důležitou limitací TCD diagnostiky je délka monitorace intrakraniálních tepen. Jelikož ultrazvukové vlnění má jasně prokázaný biologický efekt, je potřeba optimalizovat délku monitoringu dle rizika embolizace a zbytečně tento monitoring neprodlovat. Zatím se jeví jako bezpečný maximálně osmihodinový TCD monitoring (Školoudík et al., 2003; Kuliha, Roubec et Školoudík, 2012).

Závěr

TCD je metodou volby detekce embolizace do intrakraniálních tepen. Detekce MES pomocí TCD lze využít k identifikaci a lokalizaci zdroje embolizace do mozkových tepen, selekci pacientů s vyšším rizikem embolické/tromboembolické iCMP, zvýšení bezpečnosti intervenčních výkonů s vyšším rizikem embolizace, monitorování efektivity antitrombotické léčby či identifikaci potápěčů s vyšším rizikem dekompresní nemoci.

Poděkování: Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 16-30299A, 16-30965A a 17-31016A.

Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

LITERATURA

- Almekhlafi MA, Demchuk AM, Mishra S, Bal S, Menon BK, Wiebe S, Clement FM, Wong JH, Hill MD, Goyal M. Malignant emboli on transcranial Doppler during carotid stenting predict postprocedure diffusion-weighted imaging lesions. *Stroke* 2013; 44(5): 1317–1322.
- Batista P, Oliveira V, Ferro JM. The detection of microembolic signals in patients at risk of recurrent cardioembolic stroke: possible therapeutic relevance. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9(6): 314–319.
- Caplan LR. Brain embolism, revisited. *Neurology* 1993; 43(7): 1281–1287.

- Demir S, Ozdag MF, Kendirli MT, Togrol RE. What do anti-coagulants say about microemboli? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24(11): 2474–2477.
- Dittrich R, Ringelstein EB. Occurrence and clinical impact of microembolic signals during or after cardiosurgical procedures. *Stroke* 2008; 39(2): 503–511.
- Moehring MA, Spencer MP. Power M-mode Doppler (PMD) for observing cerebral blood flow and tracking emboli. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28(1): 49–57.
- Geryes M, Ménigot S, Hassan W, Mcheuck A, Charara J, Girault JM. Detection of doppler microembolic signals using

- high order statistics. *Comput Math Methods Med*. 2016; 2016: 3243290.
- Goertler M, Baeumer M, Kross R, Blaser T, Lutze G, Jost S, Wallesch CW. Rapid decline of cerebral microemboli of arterial origin after intravenous acetylsalicylic acid. *Stroke* 1999; 30(1): 66–69.
- Goertler M, Blaser T, Guhr S, Lotze H, Heisinger J, Kropf S, Wallesch CW. Reduced frequency of embolic signals in severe carotid stenosis with poststenotic flow velocity reduction. *Cerebrovasc Dis* 2005; 19(4): 229–233.
- Groom RC, Quinn RD, Lennon P, Donegan DJ, Braxton JH, Kramer RS, Weldner PW, Russi L, Blank SD, Christie AA, Taen-

- zer AH, Forest RJ, Clart C, Welch J, Ross CS, O'Connor GT, Likosky DS. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Detection and elimination of microemboli related to cardiopulmonary bypass. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2(3): 191–198.
11. Hudorović N. Clinical significance of microembolus detection by transcranial Doppler sonography in cardiovascular clinical conditions. *Int J Surg* 2006; 4: 232–241.
12. Hurtíková E, Roubec M, Kuliha M, Goldírová A, Havelka J, Brát R, Bortlíček M, Herzig R, Školoudík D. Snížení rizika vzniku mozkového infarktu v průběhu kardiokirurgické operace pomocí sonolýzy – pilotní výsledky. *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/111(4): 430–434.
13. Choi Y, Saqqur M, Stewart E, Stephenson C, Roy J, Boulangier JM, Coutts S, Demchuk AM. Relative energy index of microembolic signal can predict malignant microemboli. *Stroke* 2010; 41(4): 700–706.
14. Jayasooriya G, Thapar A, Shalhoub J, Davies AH. Silent cerebral events in asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg* 2011; 54(1): 227–236.
15. Jurga J, Nyman J, Tornvall P, Mannila MN, Svenarud P, van der Linden J, Sarkar N. Cerebral microembolism during coronary angiography: a randomized comparison between femoral and radial arterial access. *Stroke* 2011; 42(5): 1475–1477.
16. Kemelny V, Droste DW, Hermes S. Automatic embolus detection by a neural network. *stroke*. 1999; 30: 807–810.
17. King A, Markus HS. Doppler embolic signals in cerebrovascular disease and prediction of stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2009; 40(12): 3711–3717.
18. Kovács KR, Czuriga D, Bereczki D, Bornstein NM, Csiba L. Silent brain infarction – a review of recent observations. *Int J Stroke* 2013; 8(5): 334–347.
19. Ku JJ, Chen CS. Significance of retinal emboli detection. *Clin Exp Optom* 2010; 93(2): 95–97.
20. Kuliha M, Roubec M, Goldírová A, Hurtíková E, Krajča J, Procházková V, Kolek M, Herzig R, Školoudík D. Detekce pravolevých zkratů u mladých pacientů po ischemické cévní mozkové příhodě – pilotní studie. *Cesk Slov Neurol N* 2016; 79/112(5): 541–545.
21. Kuliha M, Roubec M, Školoudík D. Sonotrombolýza – mechanismus účinku a její využití v léčbě ischemické cévní mozkové příhody. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108(1): 23–29.
22. Martin KK, Wigginton JB, Babikian VL, Pochay VE, Crittenden MD, Rudolph JL. Intraoperative cerebral high-intensity transient signals and postoperative cognitive function: a systematic review. *Am J Surg* 2009; 197(1): 55–63.
23. Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, Evans DH, Grosset DG, Kaps M, Markus HS, Russell D, Siebler M. Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke*. 1998; 29(3): 725–729.
24. Russel D. Online automatic discrimination between solid and gaseous cerebral microemboli with the first multifrequency transcranial doppler. *Stroke*. 2002; 33: 1975–1980.
25. Sliwka U, Job FP, Wissum D. Occurrence of transcranial Doppler highintensity transient signals in patients with potential cardiac sources of embolism. *Stroke* 1995; 26: 2067–2070.
26. Spencer MP, Thomas GI, Nicholls SC, Sauvage LR. Detection of middle cerebral artery emboli during carotid endarterectomy using transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* 1990; 21: 415e23.
27. Školoudík D, Škoda O, Bar M, Brozman M, Václavík D. *Neurosonologie*. Praha: Galén, 2003.
28. Tomek A, Šrámek M. Diagnostika pravo-levého srdečního zkratu pomocí transkraniální dopplerovské sonoéografie. *Neurol. prax* 2007; 8(4): 215–218.
29. Vuković-Cvetković V. Microembolus detection by transcranial Doppler sonography: review of the literature. *Stroke Res Treat* 2012; 2012: 382361.
30. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombo-genesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009; 373(9658): 155–166.