



UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET  
STUDIJE KLINIČKE MEDICINE

**PROCENA ZNAČAJA CEREBRALNIH  
MIKROEMBOLUSA U AKUTNOM  
ISHEMIJSKOM  
CEREBROVASKULARNOM DOGAĐAJU**

Doktorska disertacija

Mentor: Prof. dr Petar Slankamenac    Kandidat: Svetlana Ružička Kaloci

Novi Sad, 2015. godine

**UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA**

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Svetlana Ružička Kaloci
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. Dr Petar Slankamenac
Naslov rada: NR	Procena značaja cerebralnih mikroembolusa u akutnom ishemijskom cerebrovaskularnom događaju
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2015
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Srbija, hajduk Veljkova 3
Fizički opis rada: FO	9 poglavlja / 111 stranica /10 slika /7 grafikona / 34 tabele/ 210 referenci
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Neurologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Intrakranijalna mikroembolija, Moždani udar, Moždana ishemija, Transkranijalna dopler ultrasonografija, Tranzitorni ishemijski atak, Prevalenca, Dijagnoza
UDK	616.831-005.7-073
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu , Srbija, Hajduk Veljkova 3

Važna napomena: VN	
	<p>Izvod IZ</p> <p>Otkrivanje embolusa u cerebralnoj cirkulaciji na egzaktn način moguće je samo upotrebom transkranijalnog doplera.</p> <p>Istraživanje je obuhvatilo 150 ispitanika, obolelih od akutnog ishemijskog cerebrovaskularnog događaja (ishemijskog moždanog udara i tranzitornog ishemijskog ataka) u zoni vaskularizacije a. cerebri medie (ACM), a lečenih na Klinici za neurologiju, Kliničkog centra Vojvodine.</p> <p>Ciljevi istraživanja su obuhvatili određivanje prevalencije i frekvencije MES kod bolesnika sa akutnim ishemijskim cerebrovaskularnim događajem (TIA, IMU) tokom serijskog monitoringa, utvrđivanje povezanosti pojave MES u odnosu na etiologiju ishemijske epizode, procenjivanje efekata terapije (antiagregacione i antikoagulantne) na pojavu MES tokom serijskog monitoringa, i utvrđivanje prediktivnog značaja MES na dalji tok bolesti tj, rani povratni embolizam unutra tri meseca.</p> <p>Utvrđili smo da se mikroembolusi kao markeri aktivne embolizacije mogu registrovati primenom transkranijalnog doplera u akutnoj fazi moždanog udara u određenoj meri. U ispitivanom uzorku metodom transkranijalne detekcije kod 52 (34,7%) bolesnika je registrovana pojava cerebralnih mikroembolusa. Ovi ispitanici su činili MES (+) grupu pacijenata. Kod 98 (65,3%) bolesnika nisu registrovani ES, oni su činili MES (-) grupu pacijenata. Detekcija je vršena u prvih 72h od vremena nastanka IMU ili TIA.</p> <p>Zaključili smo da se serijskim monitoringom registruje smanjenje prevalencije i frekvencije embolijskih signala. Utvrđili smo da su starija životna dob, hipertenzija i dijabetes statistički značajno povezani sa pojavom mikroembolusnih signala. Najveća zastupljenost mikroembolusa registrovana je u aterosklerotičnom podtipu ishemijskog moždanog udara. Utvrđen je prediktivni značaj aterosklerotske bolesti velikih krvnih sudova na pojavu MES. Registrovana je statistički značajno češća pojava MES kod simptomatske karotidne stenoze, visokog stepena (70-90%), neravne i ulcerisane površine plaka. Nije utvrđena statistički značajna povezanost pojave MES, kliničkih manifestacija bolesti i neuro-radiološkog nalaza. Nije registrovan uticaj antitrombotičke terapije na pojavu mikroembolusnih signala. Zabeležena je veća stopa recidiva IMU i TIA kod bolesnika sa registrovanim cerebralnim mikroembolusima. Utvrđen je prediktivni značaj MES na pojavu recidiva IMU ali ne i prediktivni značaj na pojavu letalnog ishoda.</p>
Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	<p>predsednik:</p> <p>član:</p> <p>član:</p>

# University of Novi Sad

ACI

MSI

## Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph. D. Thesis
Author: AU	Svetlana Ružička Kaloci
Mentor: MN	Prof. dr Petar Slankamenac
Title: TI	Assessment of cerebral microemboli importance in acute ischemic cerebrovascular event
Language of text: LT	Serbian (Roman)
Language of abstract: LA	Serbian (Roman) English.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2015
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3
Physical description: PD	9 chapters, 111 pages, 10 photos, 7 graphics, 34 tables, 210 references
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Neurology
Subject, Key words SKW	Intracranial Microembolism, Stroke, Brain ischaemia, Ultrasonography, Doppler, Transcranial, Ischemic Attacs Transient, Prevalence, Diagnosis
UC	616.831-005.7-073
Holding data: HD	Library of Medical Faculty Novi Sad, 21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova
Note: N	

Abstract  
AB

Detection of emboli in the cerebral circulation to the exact way it is possible only by using transcranial doppler.

The study included 150 patients of acute ischemic cerebrovascular events (ischemic stroke and TIA) in a zone of vascularization a. cerebri media (ACM), and treated at the Clinic of Neurology, Clinical Center of Vojvodina

Research objectives included the determination of the prevalence and frequency of MES in patients with acute ischemic cerebrovascular accident (TIA, IMU) during serial monitoring, establishing the link between the appearance MES in relation to the etiology of ischemic episodes, assessing the effects of therapy (antiplatelet and anticoagulant) on the occurrence of MES during serial monitoring and determine the predictive value MES in the further course of the disease, ie. return early embolism within three months.

We have found that microemboli as markers of active embolization can register by using transcranial Doppler in the acute phase of stroke in certain extent. In the examined sample using transcranial detection with 52 (34.7%) patients the occurrence of cerebral microemboli is registered. These respondents are accounted for MES (+) group of patients. With 98 patients (65.3%) is not registered EC, they account for MES (-) group of patients. Detection was performed during 72 hours from the time of occurrence of ischemic stroke or TIA.

We concluded that serial monitoring registers decrease in prevalence and frequency of embolic signals. We found that older age, hypertension, and diabetes are significantly associated with the appearance of microembolic signals. The highest incidence of microemboli was registered in atherothrombotic ischemic stroke subtype. It is determined the predictive significance of atherosclerotic disease of large blood vessels on the occurrence of MES. More common MES is significantly registered with symptomatic carotid stenosis, greater degree (70-90%), uneven surfaces and ulcerated plaque. There was no statistically significant correlation between the occurrence of MES, clinical manifestations and neuroradiological findings. It is not registered impact of antithrombotic therapy on the incidence of microembolic signals. We are noticed that the higher rate of recurrence of ischemic stroke and TIA patients with cerebral microemboli is registered. The predictive significance of MES in recurrence of ischemic stroke is determined, but not predictive significance of the occurrence of a lethal outcome.

Accepted on Scientific Board on: AS	
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president: member: member:

## **SPISAK SKRAĆENICA**

AMU - akutni moždani udar

MU - moždani udar

AIMU - akutni ishemijski moždani udar

TIA - tranzitorni ishemijski atak

CVB - cerebrovaskularne bolesti

WHO - svetska zdravstvena organizacija

TOAST - (The trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment)

TCD - transkranijalni dopler

MES - mikroembolusni signali

ES - embolusni signali

HITS - tranzitorni signal povišenog intenziteta

PMD - Power M-mod dopler

ACM - arteria cerebri media

ACI - arteria carotis interna

KEA - karotidna endarterektomija

CAS - cervikalna karotidna angioplastika i plasiranje stenta

SLE - sistemski lupus eritematosus

AF- atrijalna fibrilacija

IM - infarkt miokarda

PFO - prolazni foramen ovale

ASA - aneurizma atrijalnog septuma

DLŠ - desno-levi šant

PMV - prolaps mitralne valvule

TEE - transezofagealna ehokardiografija

CT- kompjuterizovana tomografija

MRI- magnetno rezonantni imidžing

DWI - difuziono otežani imidžing

PET - pozitron emisiona tomografija

NIHSS - The National Institutes of Health Stroke Scale

mRs - modifikovana Rankinova skala

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. Definicija, epidemiologija i etiologija ishemijskog moždanog udara (IMU).....	1
1.2. Cerebralni embolusi.....	3
1.2.1. Otkrivanje mikroembolusnih signala (MES) - istorijat.....	4
1.2.2. Fizički principi detekcije embolusa.....	4
1.2.3. Tehnika pregleda.....	10
1.3. Detekcija embolusa i izvori embolizacije.....	12
1.3.1. Arterijski izvori embolizacije.....	13
1.3.2. Kardijalni izvori embolizacije.....	16
1.4. Monitoring tokom invazivnih procedura.....	24
1.5. Monitoring efekata terapije.....	26
1.6. Klinički značaj detekcije embolusa.....	28
<b>2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA, HIPOTEZE, NAUČNA I DRUŠTVENA OPRAVDANOST ISTRAŽIVANJA</b> .....	30
2.1. Ciljevi istraživanja i radne hipoteze.....	30
2.2. Naučna i društvena opravdanost.....	31
<b>3. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA</b> .....	32
<b>4. OSNOVNE METODE STATISTIČKE OBRADJE PODATAKA</b> .....	36
<b>5. REZULTATI</b> .....	37
5.1. Prevalenca MES.....	37
5.2. Pojava i frekvencija MES tokom serijskog monitoringa.....	38
5.3. MES i demografske karakteristike.....	39
5.4. MES i vaskularni faktori rizika.....	41
5.5. MES i etiologija ishemijske epizode.....	45
5.6. Distribucija MES u odnosu na stranu.....	47

5.7. Pojava MES i karotidna okluzivna bolest.....	49
5.8. MES i srčani izvori embolizacije.....	52
5.9. MES i kriptogeni moždani udar (MU).....	53
5.10. MES, kliničke manifestacije cerebrovaskularnog (CV) događaja na prijemu i radiološki nalaz.....	53
5.11. MES, stepen neurološkog deficita i funkcionalna zavisnost.....	55
5.12. Analiza faktora rizika i drugih klinički značajnih faktora i njihov prediktivni značaj na pojavu MES.....	57
5.13. MES i antitrombotička terapija.....	58
5.14. MES i ishod cerebrovaskularnog događaja.....	62
5.15. Prediktivni značaj MES za pojavu recidiva IMU/TIA.....	65
<b>6. DISKUSIJA.....</b>	<b>67</b>
6.1. Prevalenca MES.....	67
6.2. Pojava MES, demografske karakteristike i faktori rizika.....	70
6.3. MES i podtipovi ishemijskog moždanog udara.....	73
6.4. MES i karotidna okluzivna bolest.....	76
6.5. MES i srčani izvori embolusa.....	79
6.6. Pojava MES i kriptogeni moždani udar.....	82
6.7. MES, kliničke manifestacije CV događaja na prijemu i radiološki nalaz.....	83
6.8. Efekat terapije na pojavu MES.....	85
6.9. MES i predviđanje ishoda nakon moždanog udara.....	87
<b>7. Završni komentar.....</b>	<b>92</b>
<b>8. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>93</b>
<b>9. LITERATURA.....</b>	<b>95</b>



# 1. UVOD

## *1.1. Definicija, epidemiologija i etiologija ishemijskog moždanog udara*

Cerebrovaskularne bolesti (CVB) su poremećaji kod kojih je jedan ili više krvnih sudova mozga primarno oštećen patološkim procesom, a deo mozga ili ceo mozak prolazno ili trajno oštećen ishemijskom ili krvavljenjem (1). Treći su po učestalosti uzrok smrtnosti u svetu, iza srčanih i svih formi malignih oboljenja (2). One su i vodeći uzrok invaliditeta, drugi uzrok demencije, najčešći uzrok epilepsije kod starih i čest uzrok depresije (3). Najdrastičniji oblik cerebrovaskularnih bolesti je akutni moždani udar (AMU). Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije (SZO), akutni moždani udar se definiše kao fokalni ili globalni poremećaj moždane funkcije koji nastaje naglo, a posledica je poremećaja moždane cirkulacije ili stanja u kome protok krvi nije dovoljan da zadovolji metaboličke promene neurona za kiseonikom ili glukozom (5). AMU je jedan od vodećih uzroka teške onesposobljenosti i umiranja u mnogim zemljama. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije u svetu oko 15 miliona ljudi godišnje doživi moždani udar. Od tog broja, 5 miliona ljudi umre, a 5 miliona doživi ozbiljan i dugotrajan invaliditet (1). Predviđa se da će ukupna stopa moždanog udara da se poveća za 50% u narednih 20 godina zbog naglog porasta starije populacije (4). To je bolest i sa veoma visokim rizikom od recidiva.

Prema patoanatomskom supstratu koji je u osnovi žarišnog oštećenja mozga razlikujemo ishemički i hemoragički moždani udar.

Akutna ishemija mozga nastaje usled nedovoljnog priliva ili potpunog prekida dotoka krvi u određeni region mozga, što dovodi do razvoja infarkta mozga. On čini 75-85% svih moždanih udara (MU) i posledica je okluzije (začepljenja) krvnog suda embolusnim materijalom iz udaljenih delova tela ili razvoja tromboze *in situ* ili je posledica suženja arterija koje se hemodinamski ponašaju kao da su zatvorene.

U 7- 40% slučajeva tranzitorni ishemijski atak (TIA) prethodi akutnom ishemijskom moždanom udaru (AIMU). TIA predstavlja prolaznu epizodu neurološke disfunkcije uzrokovane fokalnom ishemijskom mozga, kičmene moždine ili retine u trajanju do 60 minuta. Nova predložena definicija uzima u obzir da je TIA patofiziološki entitet sa pro-

laznim simptomima i bez trajnog oštećenja moždanog tkiva. Kod bolesnika sa TIA savremenim neuroimidžing procedurama (*Diffusion weighted imaging - DWI MR*) ne registruje se prisustvo akutnog infarkta mozga (6). Kao dva glavna uzroka TIA navode se smanjena prokrvljenost (hipoperfuzija) ili mikroembolizacije.

Ishemijski moždani udar je heterogen poremećaj, sa više različitih etiopatogenetskih podtipova što je dovelo do izrade više sistema klasifikacije. Klasifikacija cerebrovaskularnih bolesti omogućava bolje razumevanje suštine bolesti, planiranje strategije prevencije i lečenje, bolju komunikaciju i bazična istraživanja.

Prema etiološkoj supklasifikaciji koja je 1993.g. urađena za potrebe studije TOAST (*The trial of Org 10172 in acute Stroke Treatment*) o efikasnosti primene niskomolekularnog heparinoida danaparoida tokom prvih 24 sata nakon MU, razlikuje se pet etioloških podtipova IMU (7):

1. Aterotrombotični ishemijski moždani udar gde ateroskleroza ekstrakerebralnih ili intrakranijalnih arterija može izazvati IMU mehanizmom lokalne tromboze, embolizacijom trombotičnog materijala (arterijsko-arterijska embolizacija) ili redukcijom protoka krvi između dve arterijske teritorije (hemodinamski mehanizam).
2. Kardioembolijski ishemijski moždani udar koji može biti prouzrokovan embolizacijom abnormalnog materijala (uglavnom intrakardijalnih trombova) i hemodinamskim poremećajem.
3. Lakunarni ishemijski moždani udar koji nastaje usled okluzije malih krvnih sudova mozga, najčešće kao posledica tromboze, ređe embolizacije ili hipoperfuzije.
4. Ishemijski moždani udar ređeg, poznatog uzroka (neaterosklerotske arteriopatije, hiperkoagulabilna stanja, disekcije velikih krvnih sudova, hematološke bolesti).
5. Ishemijski moždani udar nepoznatog uzroka (kriptogeni moždani udar) u čijoj osnovi su najčešće kardioembolizacija, vaskulopatije i koagulopatije.

Posmatrajući etiološku klasifikaciju ishemijskog moždanog udara možemo reći da je embolizacija kao mehanizam nastanka IMU prisutan u svim podtipovima.

Savremeni akutni tretman, mere sekundarne prevencije i prognoza u velikoj meri zavise od patofizioloških mehanizama nastanka IMU koje je neophodno detaljno istražiti i definisati. Kako je više od jedne trećine ishemijskih moždanih udara izazvano embolizacijom, razumljiv je i opravdan značaj razvoja dijagnostičkih procedura koje mogu da

otkriju emboluse u moždanom krvotoku.

## ***1.2. Cerebralni embolusi***

Cerebralni embolusi su delovi ateroma, tromba, lipida (holesterola), kalcifikata koji nastaju odvajanjem delova ateromatoznih lezija na zidu krvnog suda, a takođe i in vivo formirani agregati trombocita, eritrocita, fibrinogena. Ovakvi embolusi mogu imati ishodište iz srca, luka aorte, ekstrakranijalnih i intrakranijalnih krvnih sudova, vena, a putujući krvnom strujom dospevaju do distalne moždane cirkulacije gde se obično uspešno razlože (8,9). *Helenhorste* je 1961.g. upravo prvi zapazio prisustvo “svetlećih plakova” u retinalnim arterijama prilikom fundoskopije. On je pretpostavio da su to mikroembolusi (MES), kristali holesterola, poreklom od erodiranih aterosklerotskih plakova karotidnih arterija. Embolusi mogu nastati i pri prelomima dugih kostiju i sadržati masne kapljice, mogu sadržati karcinomske ćelije ili bakterije tokom infektivnog endokarditisa. Mogu biti i gasni, a nastaju za vreme operacija, traume ili invanzivnih dijagnostičkih procedura (angiografija) ili formiranjem od gasova koji su normalno rastvoreni u krvi (10,11).

Mikroembolizacije uglavnom prolaze asimptomatski, jer je veličina mikroembolusa manja od prečnika moždanih kapilara (20-100  $\mu\text{m}$ ) (12). Ipak, iako je većina pacijenata sa cerebralnim mikroembolizacijama asimptomatska, detekcija MES-a kod njih, može ukazati na povećan rizik za nastanak cerebrovaskularnog incidenta, a kod bolesnika koji su već preživeli moždani udar, može sugerisati na mogućnost nastanka ponovnog moždanog udara (13).

Poslednjih 20-ak i više godina veliki broj studija se bavi postupkom otkrivanja mikroembolusa (ME) i njihovog kliničkog značaja. Ultrazvučnim pregledom, odnosno transkranijalnim doplerom (TCD) možemo direktno i u realnom vremenu (*real time*) dokazati prisustvo mikroembolusa u moždanim krvnim sudovima (najčešće srednjoj moždanoj arteriji) i time doprineti razumevanju prirode embolijskih ishemijskih moždanih poremećaja (14,15).

### ***1.2.1. Otkrivanje mikroembolusnih signala - istorijat***

Transkranijalni dopler je neinvazivna, ultrazvučna dijagnostička metoda, koja danas ima veoma široke modalitete upotrebe. Omogućava nam uvid u stanje cirkulacije intrakranijalnog dela prednjeg – karotidnog sliva i zadnjeg vertebrobazilarnog sliva. Metodu je u upotrebu 1982.g., uveo norveški fizičar *Rune Aaslid* sa svojim saradnicama, koji su konstrukcijom sonde od 2MHz rešili do tada nepremostivu barijeru koju su predstavljale kosti lobanje (15).

Prvi zapisi o upotrebi ultrazvuka u detekciji cerebralnih mikroembolusa pri operaciji na otvorenom srcu potiču od Spensera (*Merril P. Spencer*), koji je još 1969. godine detektovao vazdušne MES (16). Zahvaljujući transkranijalnom dopleru Meril Spenser 1990.g., za vreme karotidne endarterektomije, registruje mikroembolusne signale nad istostranom srednjom moždanom arterijom (a. cerebri media – ACM) (17).

Na IX Međunarodnom simpozijumu o cerebralnoj hemodinamici 1995.g., eksperti iz oblasti neurosonologije donose konsenzus o TCD detekciji mikroembolusa i definišu najvažnije kriterijume za njihovo validno otkrivanje (18). U Frankfurtu 1997.g. Međunarodna grupa za konsenzus o detekciji cerebralnih mikroembolusa definiše ograničenja i probleme otkrivanja embolusa i određuje definitivne smernice za pravilnu upotrebu TCD detekcije u kliničkoj praksi kao i u naučnim istraživanjima (19).

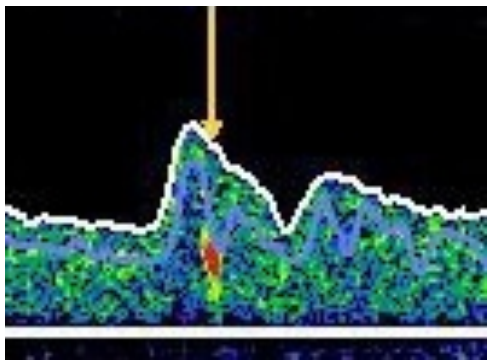
### ***1.2.2. Fizički principi detekcije embolusa***

Fizički principi detekcije mikroembolusa zasnovani su, naravno, na Doplerovom efektu (20). Prvi put ga je objasnio austrijski matematičar i fizičar Johan Kristijan Andreas Dopler (*Johann Christian Andreas Doppler*). Doplerov efekat je jedna od najznačajnijih fizičkih osobina ultrazvuka koja omogućava ultrazvučnu dijagnostiku dinamičkih struktura i procenu same hemodinamike. Primena Doplerovog efekta u medicini zasniva se na promeni frekvencije između odaslatog ultrazvučnog signala i ultrazvučnog signala koji se dobija kao rezultat susreta ultrazvuka sa krvnom ćelijom u pokretu. Intenzitet reflektovanog ultrazvuka na određenoj frekvenciji, zavisi od broja crvenih krvnih zrnaca koji se kreću određenom brzinom. Kada tokom pregleda, embolusna čestica pro-

lazi kroz moždanu cirkulaciju povećava se intenzitet ultrazvuka koji se reflektuje prema sondi, tako da prolazno povećanje signala doplerovog spektra (*high intensity transient signals - HITS*) odgovara mikroembolusnom signalu.

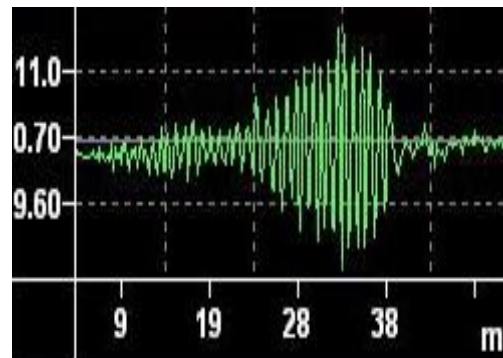
Embolus se u sonogramu pojavljuje kao tranzitorni signal visokog intenziteta, a signal se u spektru prepoznaje kao area svetle, žarko-crvene ili žute boje. Embolijski signali su iznenadni, prolazni i kratkotrajni. Obično traju samo delić sekunde ( $<0,1$  ms).

*Slika 1.*



*Prikaz embolusnog signala u spektru*

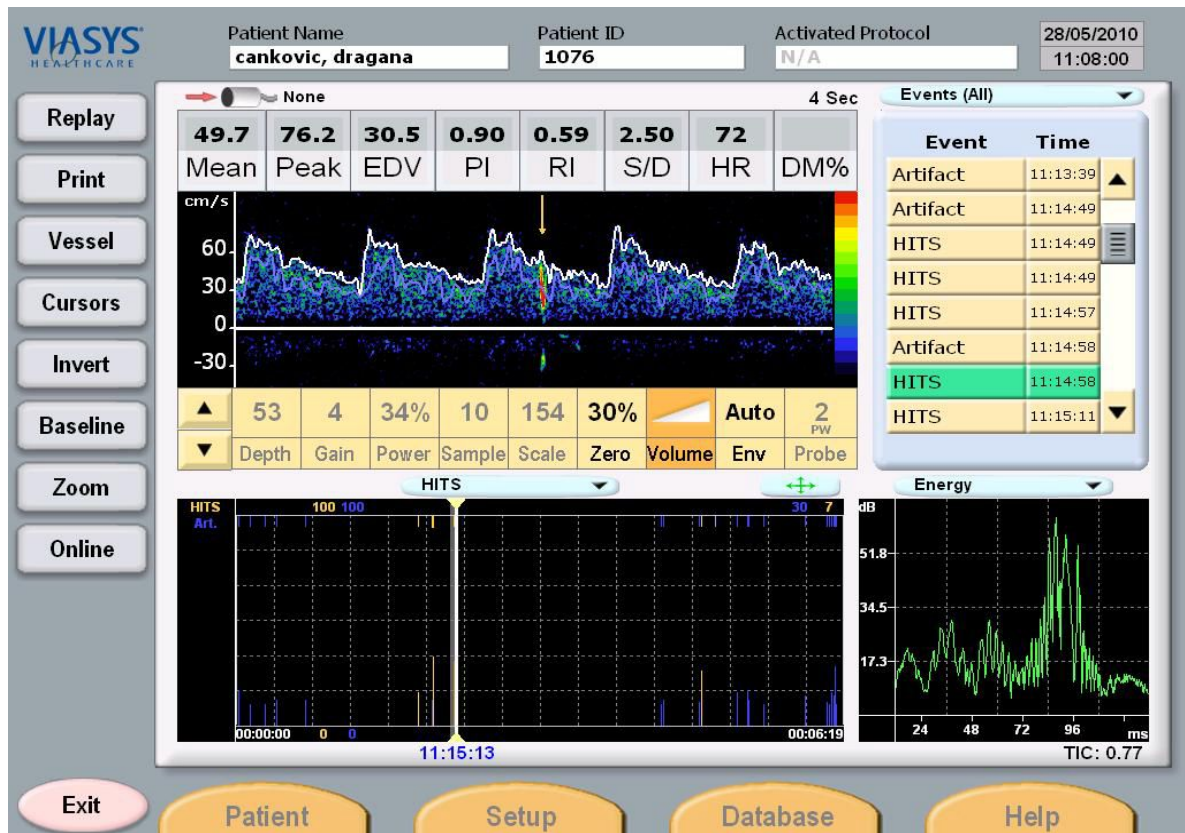
*Slika 2.*



*Dužina trajanja embolusnog signala*

Druga karakteristika embolijskog signala je intenzitet koji se izražava u decibelima (dB), a određen je razlikom ehogenosti embolusa i struktura pune krvi (*embolus-to-blood ratio EBR*) (21,22). Intenzitet embolijskog signala je najmanje za 3 dB veći od intenziteta normalnog doplerovog talasa i zavisi od individualnih karakteristika mikroembolusa. S obzirom da embolus „teče“ u krvnoj struji zajedno sa eritrocitima, smer signala mikroembolusa je isti kao smer normalnog dopler talasa (unidirekcionalni). Maximum intenziteta signala je daleko od nulte linije. Njihovo pojavljivanje se poklapa sa srčanim ciklusima, i najčešće se registruju za vreme sistole. Ono što je najupečatljivije obeležje mikroembolusnih signala je pojava karakteristične zvučne komponente koja se opisuje kao zvižduk, fijuk, cvrkut, klik, a koja dovodi do prekida normalnog dopler audio signala (23).

Slika 3.

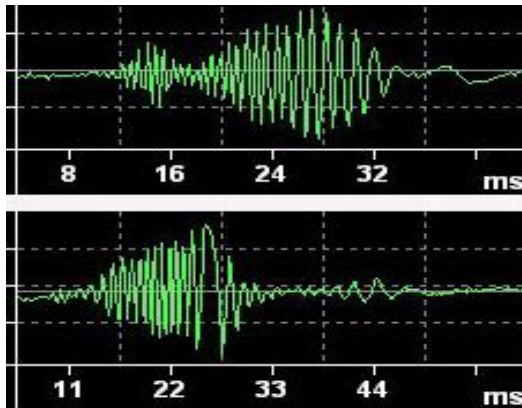


**Prikaz embolusnog signala u spektru, prikaz intenziteta (dB) i njegovog trajanja (ms)**

Detekcija MES se bazira na principu da embolusna čestica reflektuje ultrazvučne talase većeg intenziteta u poređenju sa strukturama pune krvi (*embolus-to-blood ratio*). Što je veća razlika u akustičkoj impedanci (gustini) embolusa i okolne pune krvi veći je i stepen refleksije, odnosno intenzitet. Vazduh ima akustičku impedancu značajno manju od okolne pune krvi i zato ima ekstremno veliku refleksiju. Čvrsti (solidni) embolusi imaju akustičku impedancu sličnu strukturama pune krvi, daju manji stepen refleksije i manje se razlikuju od okolne krvi i spontanih artefakata koje, ponekad prave prolazni agregati spleljenih eritrocita (24).

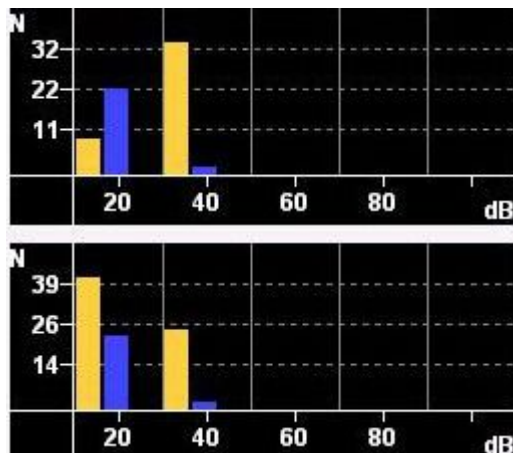
Intenzitet solidnih embolusa kao što su partikule ateroma, tromba ili lipidni agregati se kreće od 0 do 35 dB, dok su signali gasnih mehurića intenziteta od 40 do 60 dB (15).

Slika 4.



*Dužina trajanja različitih embolusnih signala u milisekundama (ms)*

Slika 5.

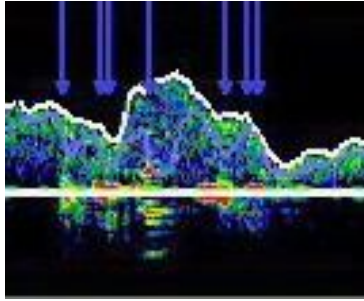


*Distribucija intenziteta (dB) različitih embolijskih signala (žuti stubići)*

## Artefakti

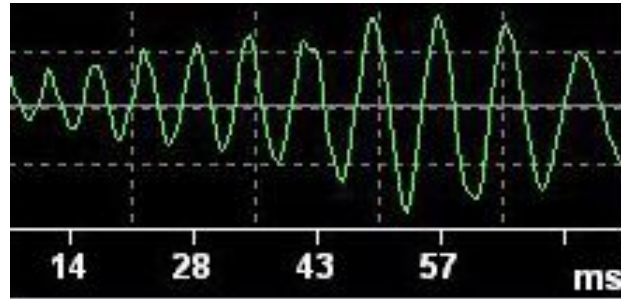
Tokom detekcije cerebralnih mikroembolusa u sonogramu se često pojavljuju i signali koji nisu porekla embolusa, nego su posledica artefakata. Najčešće se registruju prilikom radnji kao što su govor, kašalj, hrcanje ili manipulacija sondama. Ovi signali su dužeg trajanja od embolijskih, jakog su intenziteta, ali imaju i svoje ultrazvučne karakteristike na osnovu kojih se razlikuju od embolijskih. Signal koji je posledica artefakta je dvosmeran (bidirekcionalan), intenzitet signala je blizu nulte linije, detektuje se na svim dubinama i nije praćen karakterističnim akustičkim zvukom, nego ga prati zvuk krčanja, gruvanja (25).

Slika 6.



Artefakti - prikaz u spektru

Slika 7.



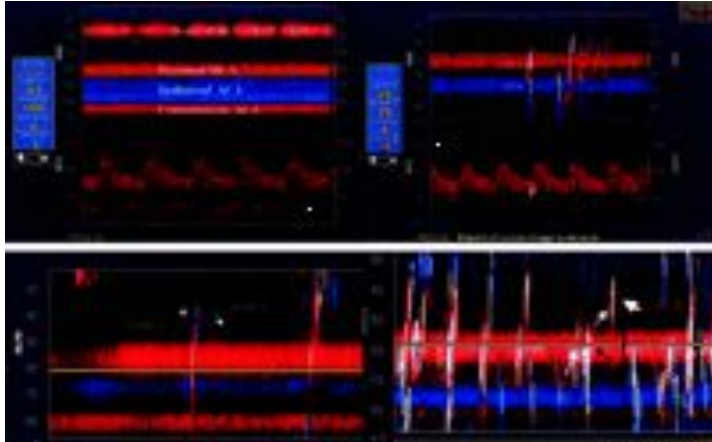
Dužina trajanja artefakta u ms

Novije generacije ultrazvučnih modaliteta omogućile su lakšu diskriminaciju embolusnih od artefaktnih signala. Multigate dopler aparati omogućavaju istovremeno praćenje protoka krvi kroz krvni sud na više dubina (više kapija). Kada se pojavi embolus u toku krvi on se kreće od proksimalnog ka distalnom delu krvnog suda, te se embolijski signal detektuje dva puta (na dve dubine), što bi odgovaralo pomeranju embolusa u prostoru zabeleženo u realnom vremenu (*real time*). Za razliku od toga, artefaktni signal se u trenutku pojave simultano registruje na svim dubinama (26).

Pauer M-mode (*power M-mode*) transkranijalni dopler je nova multigate tehnika koja još više pojednostavljuje i olakšava registrovanje mikroembolusa. M-mod predstavlja prikaz u kome se jedan linearno određen deo slike, prikazuje u funkciji vremena tako što se segmenti slike horizontalno nastavljaju jedan na drugi. Pogodan je za prikazivanje i merenje promena u tkivima koja se brzo kreću. Power M-mod dopler (PMD) omogućava istovremeno prikazivanje signala sa različitih dubina i olakšava lokalizaciju pojedinih intrakranijalnih arterija, bez zvuka i spektralnih krivulja. Ova tehnologija omogućava sakupljanje (fokusiranje) signala sonde od 2 MHz na određenoj dubini i daje informacije sa 33 preseka (*sample volumes*), od dubine 24 do 88 mm. Na ekranu se pojavljuje crvena i plava boja u rasporedu koji liči na tok krvi, a boja zavisi od smera protoka (crvena ka sondi, plava od sonde). Embolus se registruje u vidu bele ili žute linije, i s obzirom da se pomera po dubinama, na ekranu se dobija fenomen razlivanja boje ili razmrljivanja slike do tada normalnog toka krvi (27,28,29). Softverski je uređeno da se artefakti na M-modu ne prikazuju. Kombinovana primena PMD zapisa i standarnih kriterijuma za detekciju MES doprinosi poboljšanju identifikacije MES i povećava pouzdanost metode (30).



*Slika 8.*



*Power M-mode doppler i embolusni signali (slika preuzeta iz Stroke 2004; 35:14-17)*

Dve glavne oblasti interesovanja neurosonologa tokom TCD otkrivanja MES (razlikovanja MES od pozadine) su diskriminacija realnih embolusa od artefakata (identifikacija mikroembolijskih signala) i određivanje veličine i karakteristike embolusa (klasifikacija mikroembolusa) (31).

Poslednjih godina se razvija tehnika TCD otkrivanja MES primenom dvojno frekventnog sistema (Embo-Dop multifrekventni sistem sa sondama od 2,0 i 2,5 MHz), sa težnjom da se bolje razlikuju čvrsti od gasovitih embolusa, naročito u situacijama kada se oni istovremeno pojavljuju (32). Multifrekventni TCD automatski detektuje cerebralne emboluse i odbacuje artefakte sa visokom osetljivošću i specifičnošću i pouzdano razlikuje solidne od gasovitih embolusa. Sa kliničkog aspekta veličina embolusa je od izuzetnog značaja. Iako je intenzitet embolijskih signala prema principima ultrazvučne fizike upravo proporcionalan veličini tromba, TCD ultrazvuk danas još uvek nije u stanju da kaže mnogo toga klinički relevantnog o veličini mikroembolusa (33).

### **Lažno pozitivni nalazi**

Novije generacije TCD aparata uz pomoć kompjuterskih programa (softvera), a koristeći multigate i Power M-mode modalitete, omogućavaju automatsku detekciju HITS-a, kao i klasifikaciju embolusa. HITS-ovi su najčešće obeleženi žutim, a artefaktni signali

plavim strelicama. Određen stepen lažno pozitivnih nalaza (pogrešne identifikacije MES) ipak može da postoji tako da konačnu diskriminaciju embolusnog signala u odnosu na artefakt uvek treba da vrši iskusni neurosonolog (34). Poštovanje opšteprihvaćenih kriterijuma za detekciju cerebralnih mikroembolusa i nepristrasnost ispitivača u tumačenju nalaza takođe utiče na rezultate. Manje strogi kriterijumi mogu dovesti do pojave više pozitivnih nalaza (35).

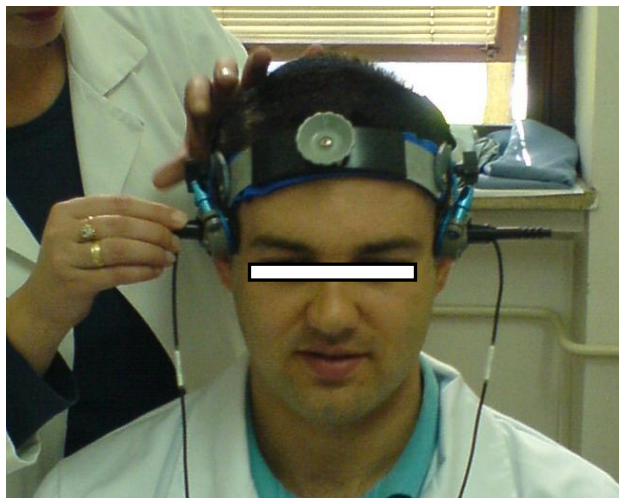
### ***1.2.3. Tehnika pregleda***

Pre samog monitoringa pojave mikroembolusnih signala, potrebno je načiniti ultrazvučni pregled ekstrakranijalnih i intrakranijalnih krvnih sudova. Dupleks skener karotidnih arterija će nam dati uvid u promene na zidu karotidnih arterija. Prethodno urađeni transkranijalni dopler arterija Willisovog poligona je potreban kako da bi se stekao uvid u prohodnost koštanih prozora i eventualno prisustvo intrakranijalnih stenoza.

Pre nego što se pristupi samom izvođenju monitoringa potrebno je pacijentu, ukoliko je to moguće, objasniti značaj mirovanja i ćutanja za vreme snimanja. Tokom snimanja pacijent se nalazi u ležećem položaju na leđima.

Nakon određivanja koštanih prozora kroz koji će biti insoniran ultrazvučni talas, bolesniku se namesti ram za fiksiranje ultrazvučnih sondi. Potom se fiksiraju dve sonde od 2 MHz.

*Slika 9.*



***Postavljanje rama za fiksiranje ultrazvučnih sondi***

Na aparatu se izabere mod za monitoring embolusa. Aparati novije generacije (*VIASIS Sonara Version 04*) imaju već podešene parametre za detekciju MES te omogućavaju automatsko brojanje MES i prikazivanje njihove snage u dB. Kada se pronade adekvatan signal obe ACM na dubini volumen uzorka od 45-55 mm (volumen uzorka treba da je manji od 10 mm) maksimalno se redukuje gain, a potom započne monitoring. Insonaciju u blizini karotidnog sifona treba izbegavati zbog lažno pozitivnih nalaza koji mogu nastati mehanički zbog turbulencije krvi.

Snimanje treba da traje 60 minuta ukoliko stanje pacijenta to dozvoljava, ne kraće od 30 minuta. Dužina monitoringa je različita i ona zavisi od pretpostavljenog izvora embolusa. Ukoliko imamo pacijenta sa implantiranom veštačkom srčanom valvulom, gde se očekuje detekcija velikog broja MES, dovoljno je skratiti monitoring na 30 minuta. Kod pacijenata sa stenozom karotidne arterije, atrijskom fibrilacijom (AF) ili drugim srčanim obolenjima, očekivana frekvencija embolusnih signala je mala, 1-2 embolusa tokom 60 minuta. Embolizacija nije kontinuiran proces, niti slučajna. Embolusi se mogu javiti i izvan vremenskog okvira monitoringa (36). Upravo iz tog razloga produženje monitoringa duže od jednog sata ili ponavljanje monitoringa sukcesivno tokom nekoliko dana značajno povećava procenat pacijenata sa detektovanim embolusima („embolus pozitivni“) pacijenti (18). Pacijenti kod kojih nismo registrovali MES (i nakon produženog ili ponavljanog monitoringa) se ne mogu definisati kao „embolus negativni“ pacijenti (18).

Za vreme snimanja neurosonolog treba da je kraj aparata, ali se rezultati mogu tumačiti i naknadno ponovnim pregledavanjem i preslušavanjem snimka (*on ili off-line* interpretacija audio-video zapisa).

Glavni nedostatak metode predstavlja nemogućnost detekcije temporalnih prozora u oko 10% naročito starijih pacijenata, a prisustvo lošeg akustičkog prozora otežava identifikaciju embolusa, tj. njihovo razlikovanje od artefakta. Prevažilaženje ovog problema je moguće korišćenjem transorbitalnog prilaza kao jedine alternativne metode detekcije (37).

### ***1.3. Detekcija embolusa i izvori embolizacije***

Identifikacija mikroembolusa nam može pomoći da razumemo etiologiju akutnog ishemijskog moždanog udara, predvidimo ishod i procenimo efikasnost sekundarne profilakse. Najveći značaj detekcije mikroembolijskih signala TCD-om je prepoznavanje pacijenata sa povećanim rizikom za embolijski moždani udar koji se tada mogu podvrgnuti odgovarajućoj terapijskoj proceduri (najoptimalnijoj medikamentoznoj anti-trombotičnoj terapiji ili karotidnoj endarterektomiji) (38,39).

Cerebralne embolizacije su kardiogene ili arterijsko-arterijske, te nam detekcija MES-a može ukazati na ishodište embolusa kod pacijenta sa akutnim ishemijskim moždanim udarom. Arterijski izvor embolusa mogu biti ateromatozne promene na karotidnim, ali i intracerebralnim arterijama, kao i disekcija karotidne arterije i tada se embolusi detektuju iznad istostrane ACM (40,41). Kardijalni embolusi se javljaju kod bolesnika sa atrijskom fibrilacijom, kod bolesti srčanih zalistaka, srčanih mana, trombotičnih i tumoroznih promena u srčanim šupljinama i drugim bolestima srca i najčešće se registruju bilateralno (42,43). Iznad obe ACM embolusi se mogu registrovati i kod ateromatoznih promena luka aorte. Ova diferencijacija može biti posebno relevantna kada su istovremeno prisutna oba potencijalna embolijska izvora.

Visok rizik za embolijski moždani udar se javlja i kod različitih hiperkoagulabilnih stanja. MES su detektovani u visokoj frekvenci kod bolesnika sa povišenim nivoom fibrinogena ( $>5\text{g/L}$ ) (43), mogu se registrovati i kod sistemskih bolesti (sistemski lupus eritematosus (SLE), Takajaši arteritis (*Takayasu arteritis*), Behčetova bolest (*M. Behcet*)) (44,45,46), antifosfolipidnog sindroma, bolesti srpastih ćelija, polycitemie rubre vere, moyamoya sindroma (47, 48, 49, 50).

Osim što se koristi u dijagnostičke svrhe, detekcija mikroembolusnih signala TCD-om, može biti korisna i za monitoring tokom raznih hirurških i invanzivnih dijagnostičkih i dijagnostičko terapijskih procedura (51,52) kao i za praćenje efekata farmakološkog i hirurškog lečenja.

Slika 10.



*Prikaz najčešćih embolijskih izvora i zabeležene prevalencije mikroembolijskih signala*

### **1.3.1. Arterijski izvori embolizacije**

#### **Aterosklerotska bolest karotidnih arterija**

Ateroskleroza je progresivna, difuzna, multisistemska, hronična, zapaljenska bolest kod koje postoji poremećaj vaskularnog, imunološkog i metaboličkog sistema, a koja zahvata velike i srednje arterije. Najčešći uzrok ishemijskog moždanog udara je svakako, aterosklerotska bolest karotidnih arterija. Aterosklerotske promene na zidu arterija koje dovode do postepenog suženja, a potom i do potpunog zatvaranja (okluzije) lumena arterije se nazivaju plakovi. I pre nego što nastane značajnije suženje (signifikantna stenoza) koje može uzrokovati i hemodinamske smetnje cirkulacije, promene na zidu karotidne arterije mogu dovesti do ishemijskog moždanog udara po tipu arterijsko - arterijske embolizacije.

Karakteristike plaka i osobine intime određuju njegov embologeni potencijal. Heterogenost plakova, naročito ukoliko je uslovljena intraplakalnom hemoragijom povezana je sa predikcijom hemisferalnih neuroloških ispada, tranzitornih ishemijskih ataka i infarktom mozga (53). Prskanjem endotela nad intraplakalnom hemoragijom nastaje egzulceracija sa sledstvenom embolizacijom degenerisanim hemoragičnim produktima. Egzulceracija nastaje i rupturom endotela ili fibrozne kape sa provaljivanjem i erupcijom lipoproteinskog i holesterolskog detritusa u krvnu struju. Mnoga istraživanja su pokazala da

je ulcerisani plak povezan sa povećanim rizikom za embolizaciju cerebralnih krvnih sudova (54). Na mestu disrupcije plaka najčešće zaostaje krater, kao dokaz ishodišta embolusa (55,56,57). Ovakvi plakovi su nestabilniji i samim tim potentniji izvor mikroembolusa, bez obzira na stepen stenozе.

Aktuelna ispitivanja inflamacije aterosklerotskih plakova kao faktora njihove destabilizacije kod pacijenata sa AIMU upotrebom *18 fluoro-2-deoxy-d-glucose* 18 FDG pozitron emisione kompjuterizovane tomografije (FDG-PET/CT) i TCD detekcije embolusa pokazalu su da MES značajno koreliraju sa karotidnom plak inflamacijom (58).

Izraz arterijsko arterijska embolizacija je širi pojam koja govori samo o tome da embolus potiče iz arterije. Mogu se razlikovati makroskopski i mikroskopski ateroembolusi. U zavisnosti od veličine ovih embolusa ispoljiće se različita klinička slika, ili će proći asimptomatski.

Makroskopski embolusi potiču iz arterijski tromboziranih aneurizmi ili sa egzulcerisane površine intime, a sastoje se od vidljivih fragmenata arteriosklerotičnog plaka ili krupnih delova tromba. Ovakvi embolusi blokiraju veće arterijske bifurkacije i daju simptome koji se teško razlikuju od embolija kardijalnog porekla. Mikroskopski embolusi se sastoje od fibrotrombocitnih agregata ili holesterolskih kristala odnosno lipoproteinskih detritusa. Mikroembolusi se zaustavljaju u arteriolama i kapilarima pa su neurološki efekti blagi, fokalni, tranzitorni ili ih nema. Upravo kod ovih pacijenata detekcija mikroembolusa može pokazati sav svoj potencijal. Brojni radovi su pokazali da su kod pacijenata sa signifikantnom simptomatskom stenozom karotidne arterije MES detektovani u znatno većem procentu, ali to i nije od tolikog značaja, s obzirom da bolesnici sa ovakvim stepenom stenozе već zahtevaju poseban nadzor i tretman (karotidna endarterektomija – KEA) (59). Za razliku od njih bolesnici sa asimptomatskom, a naročito nesignifikantnom stenozom nisu uvek kandidati za KEA, pa bi upravo nalaz MES nad istostranom karotidnom arterijom mogao da odredi dalji terapijski pristup. Prospektivna međunarodna opservaciona studija (*ACES – Asymptomatic Carotid Emboli Study*) započeta u julu 1999.g. i završena u avgustu 2007.g., a sprovedena u 26 centara obuhvatila je 467 pacijenta sa asimptomatskom karotidnom stenozom od najmanje 70%. Pacijenti su praćeni dve godine. Primarni cilj je bio pojava ipsilateralnog ishemijskog moždanog udara ili tranzitornog ishemijskog ataka kod bolesnika sa najmanje jednim embolijskim signalom detektovanim

TCD-om. MES su registrovani kod 77 pacijenata. Kod 32 bolesnika registrovan je primarni ishod (26 pacijenata je imalo ipsilateralni TIA, šest – ipsilateralni IMU). Karotidna endarterektomija (KEA) je načinjena kod 34 pacijenta (kod 16 pacijenata nakon istostranog tranzitornog ishemijskog ataka, kod jednog nakon IMU i kod 17 asimptomatskih pacijenata). Studija je potvrdila da detekcija embolusa kod pacijenata sa asimptomatskom karotidnom stenozom može biti korisna u identifikaciji pacijenata sa povećanim rizikom od IMU ili TIA. Procena prisustva embolusa može biti od značaja za odabir pacijenta koji bi imali korist od karotidne endarterektomije (60).

### **Intrakranijalne stenozе u slivu srednje moždane arterije**

Intrakranijalna stenozа je medicinski termin za teško *in situ* suženje cerebralnih arterija koje je retko. Više je zastupljena u azijskoj, latino i afro-američkoj populaciji. Izaziva 8-10% IMU godišnje u Severnoj Americi i 30-50% moždanih udara i više od 50% tranzitornih ishemijskih ataka u azijskoj populaciji (61). Otkrivanje intrakranijalne stenozе ACM je od izuzetnog značaja jer razlike u patofiziologiji MU u slivu srednje moždane arterije (arterijsko-arterijska, kardiogena embolizacija, tromboza *in situ*) zahtevaju različitu strategiju prevencije i lečenja. Najčešći mehanizam MU kod pacijenata sa intrakranijalnom stenozom je tromboza jedne od penetrantnih arterija sa nastankom subkortikalnih infarkta sličnih lakunarnim ili arterijsko-arterijska embolizacija distalno koja dovođi do nastanka više manjih infarkta duž border zona.

Prevalenca MES kod pacijenta sa intrakranijalnom stenozom je značajno niža u odnosu na prevalencu MES kod bolesnika sa stenozom karotidne arterije. Niža prevalenca se može objasniti tehničkim poteškoćama u obavljanju monitoringa u prisustvu intrakranijalne stenozе kao i u razlici morfologije plaka (62).

### **Disekcija karotidne arterije**

Disekcija ekstrakranijalnih karotidnih i vertebralnih arterija te njihovog intrakranijalnog segmenta, relativno je čest uzrok moždanog udara među mlađom populacijom, a najčešći u grupi neaterosklerotskih arteropatija. Ukoliko je disekcija subintimalna, hema-

tom može da sužava ili okludira krvni sud. Čest je i razvoj prizidne tromboze. Subadventicijalni tip disekcije ne narušava prolaznost lumena arterije primarno. U radovima starijeg datuma nailazi se na stanovišta po kojima su za nastanak žarišne ishemije mozga, kod ekstrakranijalne disekcije karotidnih i vertebralnih arterija, podjednako odgovorni i hemodinmski i mehanizam tromboembolije. Novija ispitivanja bacaju drugo svetlo na ovaj problem. Rezultati dobijeni TCD monitoringom ACM kod disekcije unutrašnje karotidne arterije (ACI) doprineli su rasvetljavanju mehanizma nastanka fokalne ishemije mozga. U 59% obolelih registrovana je mikroembolizacija u istostranoj ACM (63). Infarkt mozga dijagnostikovao je u 70% bolesnika sa utvrđenom mikroembolizacijom prema svega 14% obolelih u kojih embolizacija nije dokazana (64). Embolusi su detektovani češće kod bolesnika sa žarišnom simptomatologijom u odnosu na pacijente sa lokalnim simptomima (62). Dobijeni rezultati sugerišu tromboembolijski mehanizam nastanka žarišne ishemije mozga kao češći i značajniji.

### **Ateromatozne promene luka aorte**

Na luku aorte se korišćenjem različitih tehnika dijagnostike (transezofagealna ehokardiografija (TEE), CT angio i MR angiografija) često mogu otkriti ateromatozni plakovi različitih dimenzija, mali (0,2-0,4 cm) ili veliki ( $\geq 0,5$  cm). Uz pomoć istih tehnika je moguće otkriti i ulceracije na plaku. Kod pacijenata sa perifernim ili cerebralnim embolijama se u većem broju slučajeva otkrivaju plakovi na aortnom luku koji prominiraju u lumen suda ili sa prisutnim ulceracijama. Rizik za embolizaciju je veći ako je plak veći od 4 mm. U značajnom procentu plak luka aorte se može smatrati uzrokom embolizma kod pacijenata sa kriptogenim moždanim udarom. Kod ovih pacijenata MES su detektovani u 14,3% slučajeva i registruju se bilateralno (65).

### **1.3.2. Kardijalni izvori embolizacije**

Kardioembolijska ishemijska bolest mozga nastaje začepljenjem krvnog suda mozga embolusom srčanog porekla. Embolusi su najčešće sastavljeni od agregata trombocita, no mogu biti sastavljeni i od tromba, masti, kalcijuma, bakterija, tumorskih ćelija.



Tri su osnovna mehanizma kardiogene tromboembolije: a) embolusi koji su posledica stvaranja intrakardijalnih tromba, b) stvaranje embolusnih fragmenata na abnormalnom endotelu srčanih zalistaka, c) prelaz sistemskih venskih tromba u arterijsku cirkulaciju.

Bolesti srca sa visokim rizikom za nastanak kardioembolijskog IMU su: atrijalna fibrilacija, mitralna stenoza, veštačka valvula, infarkt miokarda posebno ako je udružen sa muralnim trombom, atrijalni miksom, infektivni endokarditis, dilatativna kardiomiopatija, marantički endokarditis.

Bolesti srca sa manjim rizikom od embolizacije su: prolaps mitralne valvule, teška mitralna kalcifikacija, prolazni foramen ovale (*patent foramen ovale* – PFO), atrijalna septalna aneurizma (ASA), kalcifikovana aortna stenoza, akinetski deo zida leve komore.

U razvijenim zemljama embolizam iz srca izaziva oko jedne petine IMU i TIA.

### **Atrijalna fibrilacija**

Atrijalna fibrilacija je najčešći poremećaj srčanog ritma (66), a posledica je haotičnog odašiljanja impulsa iz ektopičnih izvora u srčanoj pretkomori što dovodi do nekoordinirane atrijske aktivacije i poremećene mehaničke funkcije sa smanjenom delotvornošću srčane pumpe. Kao rezultat usporenog toka i staze krvi u toku AF postoje povoljni uslovi za stvaranje tromba u levoj pretkomori. Smatra se da se trombotične mase u levoj pretkomori mogu formirati već nakon 48 sati od nastanka AF. Atrijalna fibrilacija je nezavistan faktor rizika za nastanak moždanog udara u 20% slučajeva i čini oko 50% svih uzroka kardioembolizacije. Rizik od embolije u pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom je najviši tokom prvih meseci nakon inicijalne dijagnoze. Trajanje atrijalne fibrilacije nije u korelaciji sa rizikom, paroksizmalna atrijalna fibrilacija je jednakog rizika kao i permanentna. Nereumatska atrijalna fibrilacija sa trombom koji se formirao u levom atrijumu je daleko najčešći uzrok kardioembolijskog moždanog udara.

Kod bolesnika sa fibrilacijom pretkomora koji su doživeli TIA ili moždani udar utvrđena je korelacija sa registrovanim MES na TCD-u za razliku od pacijenata sa asimptomatskom atrijalnom fibrilacijom. Mikroembolusi su kod AF registrovani u proseku od 21-30% (67, 68).

## **Veštačke valvule**

Tromboembolizacija je česta komplikacija kod pacijenata sa veštačkim srčanim zaliscima. Reumatska bolest je najčešći uzrok oštećenja srčanih zalistaka koje vremenom iziskuje implantaciju bilo mehaničkih bilo bioprotetičkih zalistaka. Pacijenti sa mehaničkim valvulama (posebno mitralnog ušća) nose veći rizik od trombo-embolizma (15-18 puta) od pacijenata sa biološkim valvulama ili valvulama aortnog ušća (64, 65). Za sve protetičke valvule, ukupni rizik od embolizma je oko 2% godišnje, pod uslovom da su pacijenti na antikoagulantnoj terapiji (69).

Veliki broj studija ukazuje na visok procenat pacijenta sa veštačkom valvulom kod kojih su detektovani mikroembolusi (50%-90%) (70). Pet dana nakon implantacije, MES se detektuju kod 75% bolesnika, u proseku 10 MES na sat, godinu dana kasnije 90% bolesnika ima u proseku 55 MES na sat (71). Njihov klinički značaj nije signifikantan. HITS-ovi su većeg intenziteta i dužeg trajanja nego kod stenozе ACI ili AF i slični su vazdušnim embolusima (72). Javljaju se zbog nastanka mikrokavitacije tj. vrtloženja krvi oko mehaničke valvule koja zavisi od koncentracije i rastvorljivosti krvnih gasova (73). Dokazuju se aplikacijom 100% kiseonika tokom monitoringa kada se njihov broj drastično smanjuje. Inhalacija kiseonika dovodi do alveolarne denitrogenacije i ispiranja azota iz krvi što je praćeno smanjenjem broja MES (74). Većina ovih gasnih mehurića ima jako mali životni vek i rastvore se na putu do mozga.

Solidni embolusi su rezultat lokalne aktivacije koagulacionog sistema ili lokalnog porasta agregacije trombocita, oni su retki i predstavljaju komplikaciju antikoagulantne terapije. Njihovo otkrivanje ima značaja jer su upravo oni klinički relevantni. Solidni cerebralni embolusi su detektovani kod 35% pacijenata sa mehaničkim valvulama, a frekvencija je značajno veća kod pacijenta koji su doživeli ishemijski moždani udar unutar godinu dana od zamene valvule (43).

## **Akutni infarkt miokarda**

Moždani udar nakon akutnog infarkta miokarda je redak ali značajan klinički problem. Skoro 50 puta je veća učestalost MU kod bolesnika sa infarktom miokarda u prvih 30 dana u odnosu na opštu populaciju, potom sledi strmi pad na 3,1 put veću učestalost

kod ovih bolesnika u periodu posle 31 dana do godinu dana. Posle tog perioda učestalost MU kod bolesnika sa IM se izjednačava sa učestalošću u opštoj populaciji (75). Embolizam je uzrokovan formiranjem levog ventrikularnog muralnog tromba, ili je izvor embolizacije hronična aneurizma leve komore. U prospektivnim studijama koje su obuhvatile pacijente sa akutnim infarktom miokarda, značajno češće su MES detektovani kod pacijenata sa akutnim infarktom prednjeg zida, kao i kod pacijenata koji su tretirani streptokinazom (76,77).

### **Infektivni i marantički endokarditis**

Infektivni endokarditis je infekcija endotelijalne površine srca, pre svega srčanih zalistaka i unutrašnjih struktura srca. Njegova karakteristična lezija je vegetacija. Najčešće se javlja kod bolesnika sa postojanjem srčanih abnormalnosti kao što su urođene i stečene srčane mane, kalcifikacija mitralnog i aortnog ušća, postojanje protetičke valvule, kod narkomanije, gastrointestinalnih neoplazmi i nekih medicinskih intervencija (katerizacija, hemodijaliza). Prediktivni značaj za nastanka kardioembolizma ima broj i veličina valvularnih vegetacija. Rizik od embolijskog moždanog udara raste kod pacijenata sa pokretnim vegetacijama, većim od 10mm i kod pacijenata sa endokarditisom mitralne valvule (17%) u odnosu na endokarditis aortne valvule (9%) (78). Cerebralna embolizacija se javlja u 42-62% ovih bolesnika (79). Incidenca moždanog udara kod bolesnika sa infektivnim endokarditisom je najveća je u prvih 7-10 dana nakon početka bolesti. U 43% pacijenata se metodom TCD detekcije cerebralni mikroembolusi mogu evidentirati (80).

Nebakterijski, trombotični (marantični) endokarditis javlja se kod kaheksičnih i slabih pacijenata kao rezultat najčešće karcinoma i ponekad diseminovane intravaskularne koagulopatije, opekotina ili sepse, češće kod starijih bolesnika (81) i odlikuje se formiranjem malih sterilnih vegetacija (sastavljenih od fibrina i trombocita) na srčanim valvulama. Slične vegetacije sreću se kod sistemskog lupusa eritematodesa, fosfolipidnog sindroma, i kod deficijencije proteina C. Ove vegetacije se osipaju (krune) i mogu embolizacijom da izazovu IMU.

## **Dilatitivna miokardiopatija**

Za neishemične primarne kardiomiopatije koje su često familijarne je dobro poznato da ih komplikuje intrakardijalni tromb pa tako i embolizam. Kod pacijenata sa dilatativnom kongestivnom miokardiopatijom incidenca embolijskih komplikacija je od 1 do 4% godišnje (71), a u vezi je sa težinom globalne komorne disfunkcije i prisustvom atrijalne fibrilacije. Ova kombinacija dovodi do hronične intrakardijalne stagnacije i uslov je koji pogoduje cerebralnoj emboliji. U 9% slučajeva kod ovih bolesnika može se javiti IMU, a kod 1/3 pacijenata se detektuju MES (80).

## **Intrakardijalni tumori**

Kardijalni miksomu po histološkim karakteristikama pripadaju benignim tumorima ali zbog komplikacija koje mogu da izazovu, potencijalno su fatalni tumori srca. To su sporadični tumori koji se predominantno (2;1) javljaju kod žena, sa najčešćom (75%) lokalizacijom u levoj pretkomori. Kod 90% pacijenata se dijagnostikuju u periodu od 30-60 godine života. Klinički se manifestuju znacima sistemske embolizacije, intrakardijalne opstrukcije ili prisustvom opštih nespecifičnih simptoma. Embolizam je prisutan u 20-45% slučajeva kao prva klinička manifestacija. U najvećem broju slučajeva zahvaćene su cerebralne arterije te se bolest manifestuje neurološkim simptomima (ishemični moždani udar, sinkopa, glavobolja, psihičke smetnje, epileptički napadi). Cerebralni mikroembolusi se mogu detektovati, ali retko čak i u simptomatskoj fazi bolesti (82,83).

## **Prolazni foramen ovale (PFO)**

Foramen ovale je fiziološka struktura, nastala tokom razvoja intraatrijalne pregrade srca ploda. Ovaj fetalni kanal obezbeđuje protok direktnim intrakardijalnim šantom od desne ka levoj pretkomori omogućavajući da krv majke pristupi sistemske cirkulaciji deteta. Na rođenju prekidom placentarne cirkulacije dolazi do zatvaranja valvule foramina ovale. Ovaj proces se odigrava kod oko 70-80% populacije i osim na rođenju, smatra se fiziološkim u prve dve godine života. Nakon tog perioda njegovo prisustvo se

smatra patološkim i tada se označava kao prolazni foramen ovale. Rezultati autopsijskih i ehokardiografskih studija ukazuju da 15-35% opšte populacije ima PFO (84). Znatno veća učestalost PFO nađena je kod osoba sa kriptogenim MU (84). Kod osoba mlađih od 40 godina koji su doživeli MU, PFO je registrovan kod 40-50%, u odnosu na stariju populaciju kod kojih je bio zastupljen kod oko 10% (84, 85).

Teorija koja povezuje prolazni foramen ovale i ishemički moždani udar poznata je od kraja 19. veka kada je Konhejm (*J. Cohnheim*) prvi put povezao ova dva entiteta paradoksalnom embolizacijom (86). Paradoksalni embolizam se definiše kao arterijski embolizam bez dokazanog izvora embolusa u levoj cirkulaciji, kod pacijenta kod koga postoji desno levi srčani šant, a dokazan je izvor embolusa u venskoj cirkulaciji (duboka venska tromboza - DVT). Za nastanak paradoksalne embolizacije dakle, neophodno je da se isete tri uslova: postojanje defekta srčane pregrade, nastanak desno-levog šanta i prisustvo embolusa. Osim nezatvorenog foramena ovale i druge bolesti i stanja mogu biti značajne za nastanak paradoksalne embolizacije (postojanje komorskog defekta, prohodni duktus arteriosus, pulmonalna arterijsko-venska malformacija). Desno-levi šant nastaje promenom gradijenta pritiska pretkomora u korist desne pretkomore što omogućava prelaz embolusa iz venske u arterijsku mrežu, čime su stvoreni uslovi za nastanak sistemske, odnosno moždane embolizacije i posledičnog ishemijskog moždanog udara. Desno-levi šant može biti stalno prisutan kod postojanja plućne hipertenzije ili samo tranzitorno tokom Valsalva manevra. Valsalva manevar nastaje tokom forsiranog inspirijuma koji se fiziološki ostvaruje tokom kihanja, kašljanja, defekacije ili fizičke aktivnosti. Najčešći embolusi jesu trombotične mase poreklom iz dubokih vena donjih ekstremiteta i male karlice. U svega 10% bolesnika sa moždanim udarom se ustanovi DVT unutar 24h kada se treba tražiti eventualno njeno postojanje. Postotak je nizak s obzirom da je za moždani udar dovoljan embolus promera 1-2 mm, a metode dijagnostike (naročito flebografija vena male karlice) nisu uvek raspoložive. Ako su kod bolesnika prisutni svi navedeni kriterijumi, verovatnoća za paradoksalnu embolizaciju je velika. Drugi potencijalni mehanizam nastanka TIA ili MU kod bolesnika sa PFO jeste formiranje tromba (*in situ*) unutar samog tunelastog kanala foramena ovale, kao i prisustvo tromba u levoj pretkomori kao rezultat postojanje atrijalne fibrilacije kojoj su bolesnici sa abnormalnostima atrijalnog septuma sklони (87,88).

Za procenu rizika za mogući nastanak paradoksalne embolizacije mozga pored samog prisustva PFO bitna je i njegova veličina. Osobe sa PFO većim od 4 mm imaju veći rizik za moždani udar ili njegov recidiv od osoba kod kojih je PFO manji od 2 mm promera (89, 90, 91, 92).

Aneurizma atrijalnog septuma (ASA) je kongenitalna malformacija atrijalnog septuma koja se u vidu izbočenja vidi u nivou fose ovalis na pretkomorskom septumu. Ona se dijagnostikuje ehokardiografski i prihvaćena je kao faktor rizika za cerebralnu embolizaciju. Postoji hipoteza da izbočeni septum može poslužiti kao gnezdo za formiranje tromba, može biti induktor supraventrikularnih tahiaritmija i često je udružena sa prolapsom mitralne valvule (PMV). Prolazni foramen ovale i ASA se zajedno opisuju u oko 50-89% slučajeva. Udruženost PFO i ASA udvostručuje rizik od nastanka ishemijskog moždanog udara, a recidiv povećava za 4-8 puta (93).

Za nastanak embolusa posebno su značajna hiperkoagulabilna stanja, primarna ili sekundarna. To su najčešće trudnoća, puerperijum, upotreba oralnih kontraceptiva, teško opšte stanje, antifosfolipidni sindrom, lupus antikoagulans, deficit antitrombina III, deficit proteina C, deficit proteina S, rezistencija na aktivni protein C, poremećaji fibrinolitičkog sistema, disfibrinogenemije, deficit faktora XII. Prolazni foramen ovale je najčešće udružen sa mutacijom protrombinskog gena G20210A i faktorom V Leiden (94).

Brojne studije pokazuju povezanost PFO i migrene, posebno migrene sa aurom. Oko 50% osoba sa migrenom ima prolazni foramen ovale. Kod 8% pacijenta sa migrenom i prohodnim foramenom ovale nađeni su znaci ishemijskog moždanog udara na magnetnoj rezonanci (95).

Zlatni standard za postavljanje dijagnoze PFO je transezofagealna ehokardiografija (TEE). To je poluin vazivna dijagnostička metoda koja može da se koristi zajedno sa kontrastnim sredstvom i tada govorimo o kontrastnoj TEE koja omogućava bolju vizuelizaciju srčanih šupljina i patoloških komunikacija između njih (96). Metodom TEE se otprilike 3 puta više otkrivaju i drugi potencijalni izvori embolusa. Ona je superiornija za otkrivanje tromba u levoj pretkomori, valvularnih vegetacija, plakova u luku aorte. Iako predstavlja zlatni standard za dijagnostiku prolaznog foramena ovale uvođenje sonde u jednjak je neprijatno, a kod nekih bolesnika i nemoguće. Izvođenje TEE zahteva aktivnu saradnju pacijenta.

Značajna alternativa TEE je transkranijalni dopler sa kontrastom, neinvazivna, jeftina, jednostavna visokosenzitivna i visokospecifična dijagnostička metoda koja se koristi u otkrivanju prolaznog foramena ovale (97). TCD test sa "mehurićima" (*Bubble Test*) se zasniva na otkrivanju mikroembolijskih signala, u ovom slučaju gasnih čestica u spektru moždanih arterija, a nakon aplikacije intravenskog kontrasta. Kao kontrastno sredstvo koristi se Ehovist (*Echovist*), mada je u svakodnevnoj upotrebi široko rasprostranjena upotreba uzburkanog fiziološkog rastvora (84,85). Aplikovani kontrast putem venske krvi dospeva do desne srčane pretkomore i ukoliko postoji defekt pretkomorskog zida tj. PFO deo ovog kontrasta može preći i u levu polovinu srca, a potom i u sistemsku cirkulaciju. Mikromehurići koji, na taj način, dospeju u moždanu cirkulaciju, prolazeći kroz ACM daju jasan zvučni i vizuelni signal u dopler zapisu i bivaju detektovani kao ES (19).

Mikromehurići koji se transkranijalnim doplerom detektuju kao embolijski signali, pojavlju se u moždanoj cirkulaciji 10-ak sekundi nakon aplikacije uzburkanog fiziološkog rastvora. Brojanje ES treba da traje narednih 30-60 sekundi. Različita istraživanja su pokazala da je vreme pojave ES dosta individualno i da široko varira, te da se vreme pojave ES kod osoba sa PFO delimično podudara sa vremenom pojave kod osoba sa intrapulmonalnim šantom, što posebno dobija na značaju prilikom izvođenja Valsalva manevra. Zbog svega navedenog moramo reći da vreme pojave ES ne može napraviti razliku između kardijalnog i pulmonalnog desno-levog šanta, te je u nejasnim slučajevima potrebna dalja klinička evaluacija (84,85,89). Nakon sprovedenog buble testa za vreme spontanog disanja, posebno ako je test negativan, treba ponoviti istu proceduru uz Valsalva manevar koji značajno povećava senzitivnost metode. Ako su se ES pojavili za vreme spontanog disanja, njihov broj će sada biti znatno veći (84,90).

Broj ES srazmeran je veličini kardijalnog šanta i posredno se može koristiti za građiranje veličine PFO. Manje od 10 ES odgovara malom PFO, 10-20 umerenom, a više od 20 ili pojava mase ES, kada praktično nije moguće razlikovati pojedine ES odgovara velikom PFO (91,92,98). Za postavljanje dijagnoze desno-levog šanta dovoljno je postojanje 1 MES.

Iako su komplikacije ovog pregleda naizgled teorijski moguće (vazдушna embolija) opisani su samo pojedinačni cerebrovaskularni incidenti nakon upotrebe kontrasta, bilo za

vreme TCD buble testa ili kontrastne ehokardiografije (99).

Ograničenje metode je nemogućnost egzaktnog definisanja veličine PFO, nemogućnost sagledavanja morfologije interatrijalnog septuma (97). Prisustvo desno-levog šanta utvrđeno TCD-om ne znači i postojanje PFO. U 5% slučajeva radi se o arterijsko-venskoj plućnoj fistuli, u 1% slučajeva o atrijalnom septum defektu. Glavni nedostatak metode je i ovde odsustvo temporalnog prozora.

Potvrda PFO i verovatne paradoksalne embolizacije (uz prethodno eliminisanje drugih dijagnostičkih mogućnosti) kod bolesnika sa IMU je bitna ne samo zbog razjašnjenja patofiziološkog mehanizma nastanka moždanog udara, nego i zbog daljeg terapijskog tretmana takvog bolesnika, a u cilju prevencije ponovnog MU.

Kod bolesnika sa PFO se metodom TCD detekcije mogu otkriti i solidni embolusi.

#### ***1.4. Monitoring tokom invazivnih procedura***

Mikroembolusi su detektovani pri sledećim hiruškim intervencijama i dijagnostičkim procedurama: karotidna endarterektomija, cerebralna angioplastika i plasiranje stenta, cerebralna angiografija, koronarna kateterizacija, koronarna angioplastika, aortokoronarni bypass, kardioverzija strujom.

Karotidna endarterektomija je standardni modalitet lečenja ekstrakranijalne karotidne okluzivne bolesti usmeren prvenstveno ka prevenciji ishemičkog cerebrovaskularnog događaja. Na osnovu rezultata velikih studija (*NASCET – The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, ESCT – The European Carotid Surgery Trial, VA – Veterans Affairs Cooperative Study*) definisani su kriterijumi za karotidnu endarterektomiju kod simptomatskih bolesnika, uz uslov da je u centrima u kojima se izvodi, stepen perioperativnih komplikacija manji od 6% (100,101,102). KEA je indikovana kod pacijenata sa stenozom ipsilateralne karotidne arterije od 70-99%, sa skorašnjim ishemijskim događajem (< 180 dana), može se razmatrati i kod pacijenata sa stenozom od 50-69%, a ne preporučuje se ako je stenoza manja od 50% (103, 104). Najveću korist od intervencije imaju bolesnici sa blagim AIMU ili TIA u okviru dve nedelje od događaja (rana revaskularizacija) (105).

Prema NASCET studiji stopa perioperativnih komplikacija iznosi oko 6,5% (1,1% –



smrtni ishod, 0,9% - težak onesposobljavajući moždani udar, 4,5% - blaži moždani udar) (100). Prilikom karotidne rekonstrukcije tri su osnovne mogućnosti za nastanak intraoperativnog cerebrovaskularnog infarkta, a to su: cerebralna hipoperfuzija, cerebralna hiperperfuzija i intraoperativna embolizacija mozga aterosklerotičnim i trombotičnim materijalom ili vazduhom, a dešava se zbog loše hiruške tehnike.

Akutni ishemijski poremećaj moždanog protoka tokom izvođenja karotidne endarterektomije posledica je najčešće pokretanja embolusa za vreme intervencije. MES su detektovani tokom resekcije arterije, tokom postavljanja i uklanjanja intraluminalnog šanta, te nakon klemovanja arterije i oslobađanja klema (106).

Intraoperativni monitoring hemodinamskih dešavanja nad ACM i detekcija MES mogu biti prediktori postoperativnog ishoda. Spenser-ova studija sa 500 pacijenata je pokazala da su MES, detektovani za vreme operacije, uzrok cerebrovaskularnih komplikacija kod 54% pacijenata. Pojava perzistentnog neurološkog deficita se smanjila sa 7% (kod prvih 100 pacijenata) na 2% (kod preostalih 400) kada je operativna strategija korigovana zahvaljujući intraoperativnom TCD monitoringu (14). Takođe je utvrđeno da pacijenti sa klinički značajnom postoperativnom embolizacijom imaju 15 puta veći rizik za ipsilateralni MU ili TIA pri identifikaciji embolusa tokom 30 minuta unutar prvog postoperativnog sata (107).

Cervikalna karotidna angioplastika i plasiranje stenta (CAS) se najčešće primenjuju kod bolesnika sa kontraindikacijama za KEA, ako je stenoza nepristupačna i nakon restenoze posle KEA ili radijacije (103,108). Ranije je stav prema ovoj metodi bio neblagonaklon zbog rizika od distalne embolizacije, nastanka disekcije ili prskanja krvnog suda. Registrovana je 8 puta veća stopa MES tokom plasiranja stenta nego tokom karotidne endarterektomije (109). Metoda je unapređena uvođenjem distalne protekcije (balona), kako bi se sprečila mogućnost embolizacija. Upotrebom distalne protekcije procenat lošeg ishoda je smanjen sa 5,5% na 1,8% (51), a TCD monitoringom potvrđen je i manji broj MES-a.

Tokom intraarterijske cerebralne angiografije i angiografskih procedura registruju se i gasoviti i solidni embolusi. U uslovima kada se koriste široko rasprostranjeni konvencionalni TCD aparati koji ne mogu uvek da naprave jasnu distinkciju njihov klinički značaj je nejasan (51).

U poslednje dve decenije kardiohirurgija doživljava značajan progres, međutim postoperativni tranzitorni ili perzistentni neurološki deficit je i dalje prisutan u visokoj proporciji kod kardiohirurških pacijenata. Perioperativni moždani udar se javlja u 2-3% operisanih, a signifikantne kognitivne disfunkcije su prisutne kod 40-60% pacijenata u prvoj postoperativnoj nedelji (110). Neurološki deficit prisutan 8 nedelja nakon operacije se javlja kod 8,6% pacijenata kod kojih je detektovano manje od 200 embolusa tokom kardiohirurške intervencije i kod 43% pacijenata kod kojih je tokom operacije detektovano 1000 embolusa (111). Stoga je nadgledanje ACM pomoću TCD značajno prilikom izvođenja operacija na otvorenom srcu. Otkrivanje embolusa usmerava hirurga na preduzimanje odgovarajućih terapijskih mera radi zaštite mozga. Posebno je značajna mogućnost upotreba multifrekventnih TCD aparata koji mogu da razlikuju gasne od solidnih mehurića pa čak i one nastale grupisanjem trombocita na površini gasnih mehurića (112). Nove neuroimidžing metode: *DWI* - difuziono otežani imidžing, *PET* - pozitron emisiona tomografija kod ovih pacijenata pokazuju klinički nema polja moždane ishemije koja se dovode u korelaciju sa mikroembolizacijom (113).

### ***1.5. Monitoring efekata terapije***

Poznato je da 8-12% bolesnika umire u prvih 30 dana od inicijalnog akutnog ishemijskog moždanog udara, a da su pacijenti koji prežive u velikom riziku od nastanka novog vaskularnog događaja (114,115,116). Tokom prve godine (nakon AIMU) novi moždani udar ili TIA se javljaju u 12-13% bolesnika a zatim na godišnjem nivou 4-6%. Novije studije pokazuju da je najveća učestalost recidiva u prvim nedeljama i mesecima posle inicijalnog moždanog udara (104). Smanjenje učestalosti pojave novog moždanog udara u više od 50% obolelih je moguća uz primenu agresivne antitrombotičke terapije kao i uz korekciju faktora rizika. U zavisnosti od etiologije u cilju sekundarne prevencije koristi se različite terapijske procedure. Posle doživljenog AIMU pacijentima se uvodi antiagregaciona terapija. Postoje tri terapijske opcije: aspirin, klopidogrel ili kombinacija aspirina i dipiridamola, a izbor zavisi od individualnih osobina bolesnika (profil faktora rizika, tolerancija i dr.) (103,105,117). Rezultati *CAPRIE (Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events)* studije pokazali su da je klopidogrel blago efikasniji

od aspirina u sekundarnoj prevenciji zajedno posmatranih vaskularnih događaja (118). Preporučuje se kao lek prvog izbora u slučaju nepodnošenja aspirina i kod visokorizičnih pacijenata (119). Dosadašnje studije nisu pokazale prednost kombinacije klopidogrela i aspirina dok je rizik od krvarenja bio značajno veći (*MATCH – Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients with Recent Transient Ischemic Attacks or Ischemic Stroke*, *CHARISMA – Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and ischemic Stabilisation, Management, and Avoidance*) (119, 120). Oralna antikoagulantna terapija ima svoje mesto u sekundarnoj prevenciji pacijenata sa atrijskom fibrilacijom (INR 2-3), protetičkim valvulama (INR 2,5-3,5), reumatskom bolešću mitralne valvule i razvojem akutnog infarkta miokarda komplikovanog muralnim trombotom u levoj komori (103,121).

U mnogim studijama je rađena procena efikasnosti antiagregacione i antikoagulantne terapije na pojavu MES i one su dale različite rezultate.

Osnovu antitrombotične terapije čine inhibitori trombocita, a kako se mikroembolijski signali najčešće sastoje od trombocitnih agregata, njihovo praćenje može da se koristi kao surogat marker efikasnosti antitrombotične terapije. Pilot studija na malom broju bolesnika sa MU pokazala je da tirofiban (blokator trombocitnih GP IIb/IIIa receptora) značajno smanjuje broj ME i zonu infarkta nakon intravenske aplikacije sa reverzibilnim efektom po prestanku infuzije (122). Administracija intravenske i oralne acetilsalicilne kiseline (ASA) dovodi do brzog smanjenja učestalosti mikroembolusa ali bez dugotrajnog efekta (123).

Iako neke studije ukazuju na smanjenje broja detektovanih MES nakon uvođenja heparina ili ASA, statistički značajna povezanost nije potvrđena.

Jedino je *CARESS (Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis)* multicentrična, dvostruko slepa studija, pokazala superiornost kombinacije klopidogrela i aspirina nad samim aspirinom na redukciju broja MES kod pacijenata sa simptomatskom stenozom karotidne arterije većom od 50% (124). Slične rezultate je dala i *CLAIR studija (Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis)* (125). Dvojna antiagregaciona terapija može biti optimalan izbor barem u podgrupi visokorizičnih pacijenata koji se mogu identifikovati uz pomoć praćenja mikroembolusa. U

radu Imray-a i sar. je dokazano da dvojna antigregaciona terapija ordinirana pre karotidne endarterektomije redukuje postoperativnu cerebralnu mikroembolizaciju (126). Međutim dugoročan ishod ili optimalno trajanje dvojne antiagregacione terapije još uvek nije jasno definisano.

Prospektivne studije koje su obuhvatile pacijente sa visokostepenom stenozom karotidne arterije su pokazale da se rizik od MU smanjuje nakon KEA, nakon čega se takođe značajno smanjuje i detekcija embolijskih signala (14).

### ***1.6. Klinički značaj detekcije embolusa***

Iako je brojnim studijama pokazana povezanost cerebralne mikroembolizacije sa određenim kliničkim stanjima (MU ili TIA kod ipsilateralne karotidne stenozе, raznih srčanih oboljenja, neurološke komplikacije nakon angiografije, KEA, stentinga...), većina pacijenata kod kojih su detektovani MES bili su asimptomatski (127). Međutim, kod ovih pacijenata, histološke studije su pokazale da mikroembolusi dovode do gubitka enzimske aktivnosti endotelijalnih ćelija dovodeći do degeneracije kapilara i oštećenja mozga koje se manifestuje neuropsihološkim kognitivnim deficitom, a savremenim modalitetima neuroradiološkog ispitivanja (DWI-MRI, PET) otkriveno je postojanje klinički nemih polja moždane ishemije (*silent infarcts*) koja bi mogli biti uzrokovana mikroembolizacijom (113). Pacijenti sa asimptomatskim cerebralnim ME imaju značajan kognitivan deficit i dvostruko brže kognitivno pogoršanje u odnosu na embolus negativne pacijente te su sve češća ispitivanja koja povezuju spontane cerebralne mikroemboluse i demencije (128,129,130).

Posebno veliki napredak u kliničkoj primeni detekcije embolusa se očekuje daljim usavršavanjem tehnike za ambulatorni dugoročni (holter) TCD monitoring (>5h). Sadašnja tehnika koristi neportabilne, jedva prenosive aparate koji zahtevaju da bolesnik bude stacionaran i u položaju mirovanja tokom snimanja. Pregled je vremenski ograničen na maksimum sat vremena. "Zlatni standard" za identifikovanje cerebralnih ME je čovek te je sam pregled veoma mukotrpan i zahteva visok stepen saradnje sa pacijentom. Sistem za ambulantno praćenje podrazumeva mali, lako prenosivi aparat, sličan holter aparatu za EKG i krvni pritisak. To omogućava pacijentu da nastavi svoje aktivnosti bez prekida

snimanja. Ova tehnika podrazumeva punu automatizaciju ne samo u registrovanju i prepoznavanju MES nego i automatizaciju u obradi podataka čime se u značajnoj meri eliminiše mogućnost pristrasnosti ispitivača. Sam postupak će verovatno poboljšati prediktivnu vrednost snimanja za asimptomatske embolijske signale i biće od koristi kod pacijenta kod kojih su embolijski signali relativno retki, poput onih sa asimptomatskom karotidnom stenozom i atrijalnom fibrilacijom (131,132,36).

Američka akademija za neurologiju je 2004.g. objavila preporuke i indikacije za primenu TCD koje se zasnivaju na literaturi koja je objavljena u svetu na ovu temu. Kao korisna, odnosno prediktivna (indikacija tipa A, klasa II) ova metoda se koristi u dijagnostici desno-levog šanta srca, kao verovatno korisna (indikacija tipa B, klasa III) u periopeacionom nadzoru i kao verovatno korisna (indikacija B, klasa II-IV) u detekciji mikro-embolusnih signala (133).

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA, RADNE HIPOTEZE, NAUČNA I DRUŠTVENA OPRAVDANOST**

### ***2. 1. Ciljevi istraživanja i radne hipoteze***

#### ***Ciljevi istraživanja su:***

1. Odrediti prevalencu i frekvencu mikroembolijskih signala kod bolesnika sa akutnim ishemijskim cerebrovaskularnim događajem (TIA, IMU) tokom serijskog monitoringa
2. Utvrditi povezanost pojave MES u odnosu na etiologiju ishemijske epizode (podtip ishemijskog događaja prema TOAST klasifikaciji), kliničke manifestacije bolesti i neuroradiološki nalaz.
3. Proceniti efekat terapije (antiagregacione i antikoagulantne) na pojavu MES tokom serijskog monitoringa
4. Utvrditi da li detekcija MES kod bolesnika sa akutnim ishemijskim cerebralnim događajem može biti prediktor daljeg toka bolesti tj. ranog povratnog embolizma unutar tri meseca.

#### ***Postavljene su sledeće hipoteze:***

- Cerebralni mikroembolusi se mogu detektovati kod bolesnika sa pretpostavljenim faktorom rizika za cerebralni embolizam (tj. pretpostavljenim izvorom cerebralnih mikroembolusa).
- Detekcija MES-a kod bolesnika sa akutnim moždanim udarom korelira sa kliničkim nalazom i korisna je u predikciji daljeg toka bolesti.
- Antiagregaciona i antikoagulantna terapija dovode do smanjenja broja mikroembolusa tokom serijskog monitoringa.

## ***2. 2. Naučna i društvena opravdanost***

Naučna opravdanost proističe iz ranije navedene činjenice da je od svih neuroangioloških metoda jedino transkranijalnim doplerom moguće na egzaktn način registrovati moždane emboluse, što doprinosi razumevanju prirode, tj. etiologije ishemijskog moždanog poremećaja. Saznanje o embolijskoj prirodi i izvoru tromboembolizma kod simptomatskih pacijenata može biti od značaja za evaluaciju različitih terapijskih procedura (npr. PFO, nesignifikantna stenoza karotidne arterije, nestabilni plak). Iako detekcija MES i dalje predstavlja primarno istraživačku tehniku, ona zahvaljujući novim tehnološkim dostignućima sve važnije učešće uzima u kliničkoj praksi. Naše istraživanje treba da doprinese i standardizaciji opreme, metodologije i metoda za analizu i interpretaciju kako bi se postigao visok stepen senzitivnosti i specifičnosti nalaza u istraživačkom i kliničkom radu.

Društvena opravdanost u ovoj oblasti je još veća jer je ishemični moždani udar i nadalje, treći uzrok smrtnosti u svetu i prvi uzrok invalidnosti u nas i u svetu. Svedoci smo i činjenice da moždani udar nije više samo bolest starije populacije već i ljudi u naproductivnijim godinama života Sve to čini moždani udar velikim zdravstvenim, društvenim i ekonomskim problemom, te svako ispitivanje u ovoj oblasti ima neprocenjiv društveni interes i opravdanje, a naročito ukoliko se radi o ispitivanjima koja mogu imati uticaj na njegovu primarnu i sekundarnu prevenciju.

### **3. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA**

#### ***Uzorak***

Ispitivanje je sprovedeno na Klinici za neurologiju, Kliničkog centra Vojvodine u periodu od 2010 do 2014.g. Koncipirano je kao prospektivno ispitivanje u koje je uključeno 150 bolesnika oba pola, starijih od 18 godina, a koji su ispunjavali kliničke i radiološke kriterijume za dijagnozu ishemijskog cerebrovaskularnog događaja (ishemijskog moždanog udara ili tranzitornog ishemijskog ataka) u zoni vaskularizacije arterije cerebri medie (ACM).

U ispitivanje nisu uključeni:

1. bolesnici sa prethodnim klinički manifestnim ishemijskim moždanim udarom
2. bolesnici sa dokazanim neaterosklerotskim vaskulopatijama (osim disekcije)
3. bolesnici sa teškim komorbiditetom
4. bolesnici sa planiranom hitnom karotidnom intervencijom
5. bolesnici sa nemogućom detekcijom temporalnog ultrazvučnog prozora.

#### ***Metodologija***

Za potrebe ispitivanja kreiran je poseban protokol za unošenje podataka.

Zabeležene su demografske karakteristike bolesnika.

Dijagnoza ishemijskog vaskularnog događaja je postavljena na osnovu anamnestičkih podataka o postojanju kontralateralnog tranzitornog ili stacionarnog fokalnog neurološkog deficita ili ipsilateralnog prolaznog slepila, na osnovu neurološkog pregleda, a potvrđena je načinjenom kompjuterizovanom tomografijom – CT pregledom mozga i/ili magnetnom rezonancom mozga (MRI).

Pacijenti su po prijemu kompletno ispitani u smislu uzimanja detaljnih anamnestičkih podataka i podataka o faktorima rizika: anamneza o hipertenziji ili registrovan pritisak krvi  $>140/90$  mmHg, anamneza o dijabetesu ili registrovana glikemija  $>7.5$  mmol/l, anamneza o hiperholesterolemiji ili registrovana holesterolemija  $>5.5$  mmol/l, anamneza o pušenju (dužina pušačkog staža i broj cigareta na dan), anamneza o prethodnoj srčanoj bolesti (atrijalnoj fibrilaciji, angini pectoris, infarktu miokarda, dilatativnoj kardiomio-



patiji, bolesti srećanih zalistaka, veštačkim srčanim zaliscima...). Anamneza o prethodnom tranzitornom ishemijskom ataku (medicinska dokumentacija o neurološkoj disfunkciji kraćoj od 1h ili izjava obolelog o prolaznom neurološkom deficitu kraćem od 1h).

Načinjen je kompletan neurološki pregled sa skorovanjem neurološkog deficita. Korišćena je skala Nacionalnog instituta za neurološke poremećaje i moždani udar SAD (*The National Institutes of Health Stroke Scale - NIHSS*). Prema NIHSS registrovali smo četiri stepena neurološkog deficita: 0-4 blag, 5-15 umeren, 16-20 umereno težak, >20 težak neurološki deficit.

Stepen funkcionalne zavisnosti i invaliditeta procenjen je primenom modifikovane Rankinove skale (mRS) koja gradi težinu onesposobljenosti od 0 (nema simptoma) do 5 (najteži stepen – teška onesposobljenost koja zahteva neprekidnu negu).

Svim bolesnicima je uzeta krvi za biohemijske analize, lipidogram i koagulacioni status. Laboratorijski pregled je dopunjen laboratorijskim parametrima koji su određivani individualno u zavisnosti od etiologije ishemijske epizode (npr. laboratorijski skrining za primarna protrombozna stanja).

EKG je načinjen svim bolesnicima.

Neuroradiološki pregled je podrazumevao načinjen CT pregled mozga koji je u slučaju prvobitno negativnog nalaza ponovljen i/ili MRI pregled mozga.

Kao deo standarnog dijagnostičkog protokola kod svih bolesnika je načinjen ultrazvučni pregled krvnih sudova vrata i mozga. Načinjeni su dopler i/ili dupleks karotidnih arterija, TCD arterija vertebrobasilarnog sliva, TCD arterija Willisovog poligona.

Za razmatranje etiopatogenetske klasifikacije AIMU od značaja su bile i neurovaskularne dijagnostičke metode. MR angiografija je načinjena kod 77 bolesnika. CT angiografija kod 28 bolesnika.

Kod 40 bolesnika načinjen je TCD pregled sa kontrastom (bubble test).

Kod 39 bolesnika načinjena je transtorakalna ehokardiografija, od istih bolesnika kod 30 je načinjena i transezofagealna ehokardiografija.

Kod svih bolesnika je registrovana primena antikoagulantne ili antiagregacione terapije.

Anamnestički podaci, neurološki nalaz i sve navedene dijagnostičke procedure omogućile su podelu bolesnika prema etiologiji ishemijskog događaja, a na osnovu TOAST

klasifikacije (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) na: a) AIMU usled ateroskleroze velikih arterija, b) kardioembolijski AIMU, c) AIMU usled okluzije malih krvnih sudova, d) AIMU druge etiologije, e) AIMU neutvrđene etiologije.

Na osnovu ultrazvučnog ispitivanja karotidnih arterija nalaz na karotidama je definisan kao: uredan, stenoza <50%, stenoza od 50-69%, stenoza 70-90%, subokluzija, okluzija. Plak je definisan kao homogen, heterogen. Površina plaka je posmatrana kao ravna, neravna, ulcerisana.

U odnosu na kliničke manifestacije tokom analize podataka bolesnici su podeljeni u dve grupe: sa TIA-om, IMU.

U odnosu na CT/MRI imidžing definisane su tri grupe bolesnika: sa teritorijalnim infarktom, lakunarnim statusom i urednim nalazom.

### ***Transkranijalna detekcija (TCD) cerebralnih mikroembolusa***

Unutar 72h od početka ishemijskog vaskularnog događaja svim bolesnicima je načinjen TCD monitoring cerebralnih mikroembolusa. Pre započinjanja procedure detekcije pacijent je informisan o pregledu.

Detekcija cerebralnih mikroembolusa je vršena aparatom novije generacije (*VIASIS Sonara Version 04*) koji ima podešene parametre za detekciju MES te omogućava automatsko brojanje i prikazivanje njihove snage u dB. Uobičajena tehnika ispitivanja obuhvata transkranijalni pristup kroz temporalne prozore. Ultrazvučne sonde od 2 MHz su fiksirane pomoću posebno konstruisanog rama. Pri pronalasku adekvatnog ultrazvučnog signala obe ACM na odgovarajućoj dubini (45-55 mm) i nakon podešenih svih parametara za insoniranje izvršen je monitoring. Pregled je trajao 60 minuta. MES su registrovani tokom snimanja (on line analiza) analizom zvučnog i vizuelnog signala u doppler zapisu i/ili naknadnom interpretacijom (pregledavanjem i preslušavanjem) audio-video zapisa (off line analiza). Definitivno postojanje MES će biti potvrđeno nakon analize automatskog zapisa uz poštovanje standardnih kriterijuma za detektovanje MES:

Kratkotrajni signal (<100 ms), visokog intenziteta;

Detektuje se najviše na dve dubine;

Jednosmeran je;

Maksimum intenziteta signala daleko od nule;

Prati ga karakterističan akustički signal.

Kao MES (+) pacijenti su definisani oni kod kojih je detektovan minimum 1 mikro-embolusni signal.

MES (+) bolesnici su bili monitorisani nakon 7 dana i nakon tri meseca kada je načinjen i kontrolni neurološki pregledi. Bolesnici su na kontrolni pregled dolazili na unapred zakazani termin po otpustu ili po pozivu (telefonom). Registrovana je pojava i tip novog cerebrovaskularnog događaja unutar tri meseca. Kod pacijenata kod kojih je registrovan letalan ishod, zabeležen je i uzrok ukoliko je to bilo moguće. Informacije o letalnom ishodu dobijene su telefonskim putem od članova porodice pacijenata. Ishod je registrovan i kod MES (-) pacijenata (pacijenti kod kojih nismo registrovali MES).

*U uvodnom delu disertacije sve korišćene slike, osim slike pod rednim brojem 8 su iz lične kolekcije.*

## 4. OSNOVNE METODE STATISTIČKE OBRAD PODATAKA

Za statističku obradu podataka korišćen je programski paket *Statistical Package for Social Sciences – SPSS 21*. Analiza podataka je obuhvatila metode deskriptivne i inferencijalne statistike. Numerička obeležja su prikazana putem srednjih vrednosti (aritmetička sredina, medijana) i mera varijabiliteta (opseg vrednosti, standardna devijacija), a atributivna obeležja korišćenjem frekvencija i procenata. Komparacija vrednosti numeričkih obeležja za dva zavisna uzorka vršena je primenom Studentovog t- testa. Testiranje razlike frekvencija atributivnih obeležja vršeno je primenom  $\chi^2$  testa. Multivarijantna analiza je uključila primenu binarnog logističkog regresionog modela. U interpretaciji rezultata logističkog regresionog modela korišćen je odnos šansi (OR, *odds ratio*) zajedno sa 95% intervalom poverenja (CI, *confidence interval*). Statistički signifikantnim su smatrane vrednosti nivoa značajnosti p manje od 0.05.

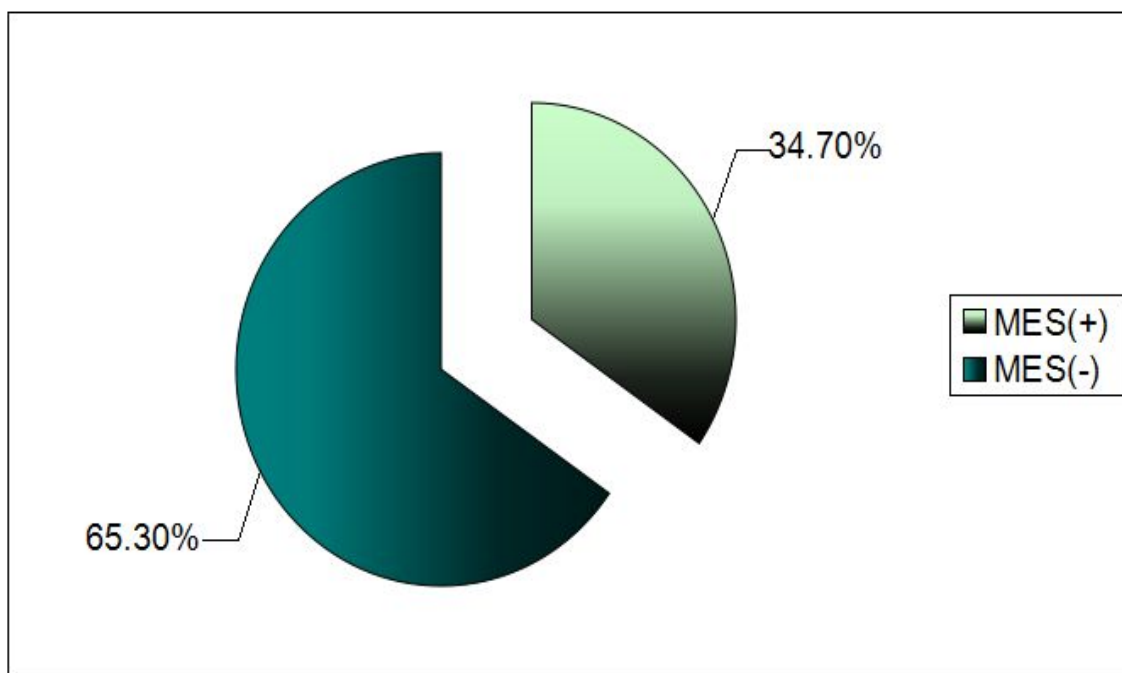
## 5. REZULTATI

Ispitivanu grupu je činilo 150 ispitanika, obolelih od akutnog ishemijskog cerebrovaskularnog događaja (ishemijskog moždanog udara i tranzitornog ishemijskog ataka) u zoni vaskularizacije a. cerebri medie (ACM), a lečenih na Klinici za neurologiju, Kliničkog centra Vojvodine u periodu od 2010 do 2014. godine. Pacijenti su odabrani metodom slučajnog izbora.

### 5.1. Prevalenca MES

U ispitivanom uzorku metodom transkranijalne detekcije kod 52 (34,7%) bolesnika je registrovana pojava cerebralnih mikroembolusa. Ovi ispitanici čine MES (+) grupu pacijenata. Kod 98 (65,3%) bolesnika nisu registrovani ES, oni čine MES (-) grupu pacijenata.

*Grafikon 1. Zabeležena prevalenca MES*



## 5.2. Pojava i frekvenca ES tokom serijskog monitoringa

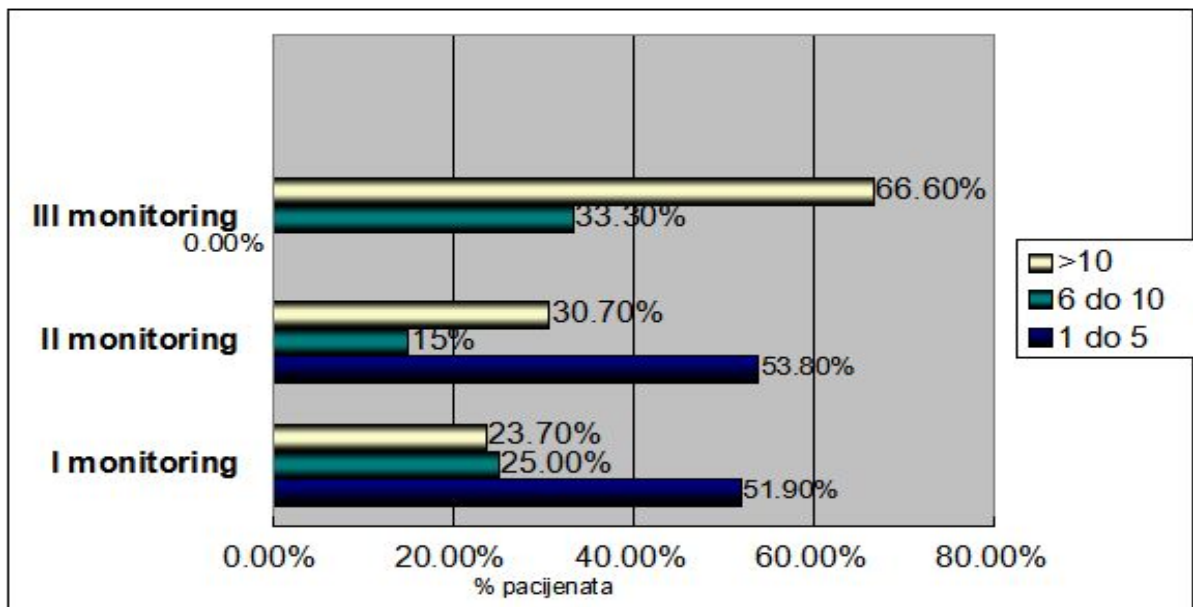
Tokom prvog monitoringa mikroemboluse registrujemo kod 52 bolesnika (34,7%). Drugim monitoringom nakon sedam dana (pregledani MES (+) bolesnici) emboluse registrujemo kod 13 (23%) bolesnika. Zapažamo da je kod 3/4 bolesnika došlo do iščezavanja pojave MES. Tokom trećeg monitoringa (nakon tri meseca) pregledano 47 MES (+) bolesnika, mikroemboluse registrujemo kod 3 bolesnika (6,3%). Kod 5 bolesnika tokom tromesečnog praćenja je zabeležen letalni ishod.

**Tabela 1. Pojava MES tokom serijskog monitoringa**

	I snimanje	II snimanje	III snimanje
Ukupan broj pacijenata	150 (100%)	52 (100%)	47 (100%)
MES (+) pacijenti	52 (34.7%)	13 (25%)	3 (6.3%)

Posmatrajući frekvencu (zabeleženi broj MES/h) embolijskih signala tokom sva tri monitoringa registrovana je procentualno najveća (51,9%, 53,8% ) zastupljenost retkih (1-5) embolusnih signala tokom prvog i drugog monitoringa i veća (66.6%) zastupljenost čestih (>10) MES tokom trećeg monitoringa (grafikon 2).

*Grafikon 2. Zabeležena frekvenca MES tokom serijskog monitoringa*



### ***5.3. MES i demografske karakteristike***

#### ***Pol***

Od 150 bolesnika u našem uzorku, 108 (72%) je bilo muškog pola, a 42 (28%) ženskog pola.

Cerebralne mikroemboluse smo registrovali kod 40 (37,0%) muškaraca i kod 12 (28,6%) žena. Podaci su prikazani u tabeli 2.

Nismo registrovali da pol statistički značajno utiče na pojavu mikroembolusa ( $p=0.328$ )

**Tabela 2. Pojava mikroembolusa u odnosu na pol**

<b>Pol</b>	<b>Detekcija mikroembolusa</b>		<b>Ukupno</b>
	<b>negativni</b>	<b>pozitivni</b>	
<b>Muškarci</b>	68	40	108
	63.0%	37.0%	100.0%
<b>Žene</b>	30	12	42
	71.4%	28.6%	100.0%
<b>Ukupno</b>	98	52	150
	65.3%	34.7%	100.0%

**$p=0.382$**

#### ***Starost***

Starosna dob naših pacijenata u celom uzorku je bila u rasponu od 18 do 84 godine. Prosečna starost bolesnika je bila 57,7 godina (SD=14,11).

U grupi bolesnika sa registrovanim MES prosečna starost je iznosila 61,00 godinu (SD=11.58).

Prosečna starost bolesnika kod kojih nismo registrovali cerebralne mikroemboluse bila je niža i iznosila 55,71 godinu (SD=14,98) (tabela 3).

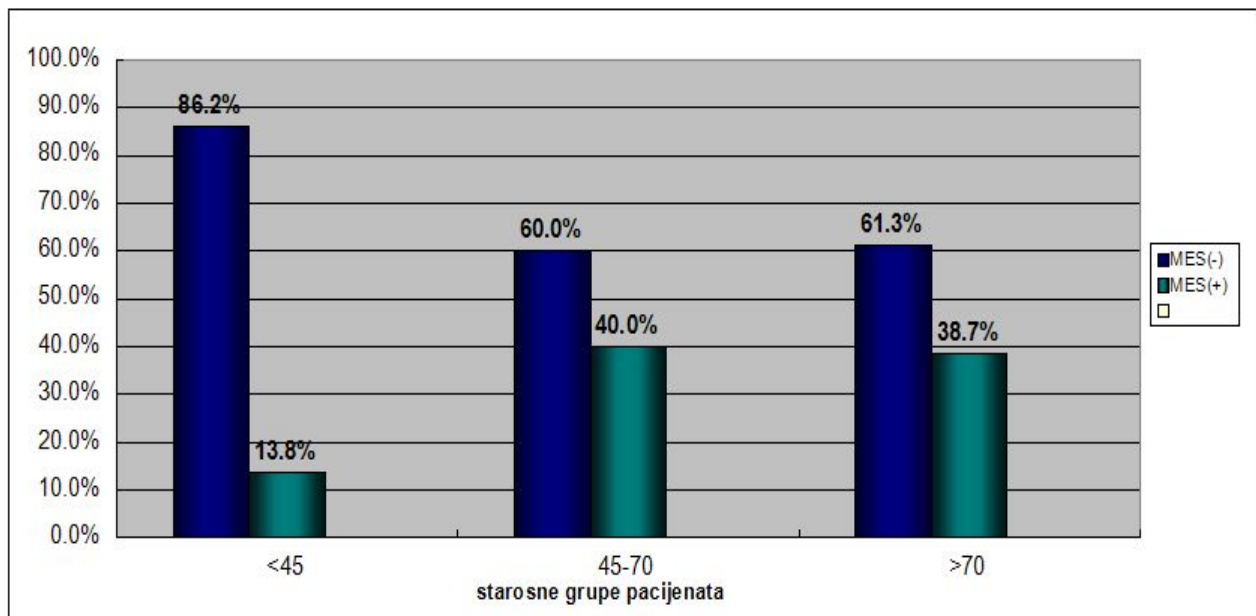
**Tabela 3. Pojava mikroembolusa i prosečna starost ispitanika**

Detekcija embolusa	$\bar{x}$	SD	Medijana	Minimum	Maksimum
MES(-)	55.71	14.987	58.00	18	83
MES(+)	<b>61.29</b>	<b>11.581</b>	<b>61.00</b>	<b>36</b>	<b>84</b>
<b>Ukupno</b>	57.65	14.115	59.00	18	84

$\bar{x}$  (mean)- srednja vrednost, SD - standardna devijacija

Posmatrajući distribuciju MES u odnosu na pojedine starosne kategorije registrujemo statistički značajnu razliku ( $\chi^2=6.933$ ,  $p=0.031$ ). Dok su kod mlađih pacijenata mikroembolusi registrovani kod svakog sedmog (13,8%), ovaj broj je značajno veći kod pacijenata starosti 45-70 godina (40,0%), odnosno starijih od 70 godina (38,7%) (grafikon 3).

*Grafikon 3. Pojava mikroembolusa u odnosu na starost ispitanika*



**p=0.031**



#### 5.4. MES i vaskularni faktori rizika

Zabeležili smo sledeću distribuciju vaskularnih faktora rizika u našem uzorku (150 bolesnika) i posmatrali smo pojavu mikroembolusa u odnosu na njih

**Tabela 4. Učestalost vaskularnih faktora rizika kod svih bolesnika u našem uzorku**

Faktori rizika	Cela grupa (N=150)	%
Hipertenzija	103	68.6
Dijabetes	36	24.0
Dislipidemija	104	69.3
Pušenje cigareta	72	48.0
IM	15	10.0
Atrijalna fibrilacija	17	11.3
Srčane bolesti:AP,CMP,bolest srčanih zalistaka	37	24.6
Prethodni TIA	15	10.0

#### *Arterijska hipertenzija*

Arterijska hipertenzija kao pojedinačno najčešći faktor rizika, u našem uzorku je prisutna kod 103 (68,6%) pacijenta. Kod 43 (41,7%) pacijenta se registruje prisustvo MES. Mikroembolusni signali su registrovani kod 9 (19,1%) pacijenata bez hipertenzije.

Utvrđen je statistički značajno veći broj detektovanih cerebralnih ME među pacijentima sa hipertenzijom u odnosu na pacijente bez hipertenzije (41,7% vs. 19,1%) ( $\chi^2 = 7.277$ ,  $p=0.007$ ).

**Tabela 5. Pojava mikroembolusa u odnosu na prisustvo hipertenzije**

Hipertenzija	Detekcija mikroembolusa		Ukupno
	negativni	pozitivni	
ne	38	9	47
	80.9%	19.1%	100.0%
da	60	43	103
	58.3%	41.7%	100.0%
Ukupno	98	52	150
	65.3%	34.7%	100.0%

**p=0.007**

### *Diabetes mellitus*

U celokupnom uzorku prisustvo dijabetesa smo registrovali kod 36 (24%) bolesnika.

Cerebralne ME smo registrovali kod 18 (50%) bolesnika. Kod svakog drugog pacijenta sa dijabetesom, detektovani su cerebralni ME, što je statistički značajno veći broj u odnosu na prisustvo MES kod pacijenata bez dijabetesa (50% vs. 29,8%) ( $\chi^2 = 4.917$ ,  $p=0.027$ ).

**Tabela 6. Pojava mikroembolusa u odnosu na prisustvo dijabetesa**

Dijabetes	Detekcija mikroembolusa		Ukupno
	negativni	pozitivni	
ne	80	34	114
	70.2%	<b>29.8%</b>	100.0%
da	18	18	36
	50.0%	<b>50.0%</b>	100.0%
Ukupno	98	52	150
	65.3%	34.7%	100.0%

**p=0.027**

### *Dislipidemija*

Kod 104 (69,3%) bolesnika registrovan je neki od poremećaja metabolizma masti.

MES smo registrovali kod 41 (39,4%) bolesnika sa dislipidemijom i kod 11 (23,9%) bolesnika bez dislipidemije.

Nismo registrovali da dislipidemija statistički značajno utiče na pojavu mikroembolusa ( $p=0.066$ ).

**Tabela 7. Pojava mikroembolusa u odnosu na prisustvo dislipidemije**

Dislipidemija	Detekcija mikroembolusa		Ukupno
	negativni	pozitivni	
ne	35	11	46
	76.1%	23.9%	100.0%
da	63	41	104
	60.6%	39.4%	100.0%
Ukupno	98	52	150
	65.3%	34.7%	100.0%

**p=0.06**

### ***Pušenje cigareta***

Pušenje cigareta smo registrovali kod 72 (48%) ispitanika.

Kod 27 (37,5%) pušača registrujemo cerebralne MES. U grupi nepušača kod 25 (32,1%) ispitanika registrujemo prisustvo MES.

Nismo registrovali statistički značajnu povezanost pušenja i pojave cerebralnih mikroembolusa ( $p=0.484$ ).

**Tabela 8. Pojava mikroembolusa u odnosu na pušački status pacijenata**

Pušenje	Detekcija mikroembolusa		Ukupno
	negativni	pozitivni	
ne	53	25	78
	67.9%	32.1%	100.0%
da	45	27	72
	62.5%	37.5%	100.0%
Ukupno	98	52	150
	65.3%	34.7%	100.0%

**$p=0.084$**

### ***Pojava MES i raniji infarkt miokarda***

Anamnestički su dobijeni podaci o postojanju ranijeg infarkta miokarda (mesec dana i duže) kod 15 (10%) pacijenata. Kod 3 (20%) pacijenta je registrovano prisustvo cerebralnih ME.

Nije utvrđena statistički značajna povezanost ranijeg infarkta miokarda i pojave cerebralnih mikroembolusa ( $p=0.208$ ).

**Tabela 9. Pojava mikroembolusa u odnosu na prethodni IM .**

IM	Detekcija mikroembolusa		Ukupno
	negativni	pozitivni	
ne	86	49	135
	63.7%	36.3%	100.0%
da	12	3	15
	80.0%	20.0%	100.0%
Ukupno	98	52	150
	65.3%	34.7%	100.0%

**$p=0.208$**

### *Pojava MES i raniji tranzitorni ishemijski ataci*

Prethodni tranzitorni ishemijski atak je registrovan kod 15 pacijenata (10%). Prvom AIMU tranzitorni ishemijski atak je prethodio u 11 slučajeva. Četiri pacijenta sa dijagnozom TIA na prijemu su prethodno imali učestale tranzitorne ishemijske atake.

Cerebralne ME smo registrovali kod više od polovine (53,3%) bolesnika sa ranijim TIA, ali statistički značajna povezanost prethodnog TIA i pojave cerebralnih ME nije utvrđena ( $p=0.09$ )

**Tabela 10. Pojava mikroembolusa u odnosu prethodni TIA.**

TIA	Detekcija mikroembolusa		Ukupno
	negativni	pozitivni	
ne	91	44	135
	67.4%	32.6%	100.0%
da	7	8	15
	46.7%	53.3%	100.0%
Ukupno	98	52	150
	65.3%	34.7%	100.0%

**$p=0.09$**

Univarijantnom parametarskom analizom registrovali smo da su starija životna dob, hipertenzija i dijabetes statistički značajno povezani sa pojavom MES u ispitivanom uzorku, dok pol, dislipidemija, pušenje, IM i prethodni TIA statistički značajno ne utiču na pojavu MES (tabela 11).

**Tabela 11. Prikaz učestalosti MES u odnosu na demografske karakteristike i faktore rizika.**

Karakteristike	MES(+) N	%	p
Broj pacijenata	52	34.7	
Muškarci	40	37.0	0.328
Žene	12	28.6	
Starost (srednja i SD)	61.29 (11.581)		<b>0.031</b>
Hipertenzija	43	41.7	<b>0.007</b>
Dijabetes	18	50.0	<b>0.027</b>
Dislipidemija	41	39.4	0.066
Pušenje	27	37.5	0.484
IM	3	20.0	0.208
Prethodna TIA	8	53.3	0.109

### 5.5. MES i etiologija ishemijske epizode

Prema kriterijumima TOAST klasifikacije, bolesnici u našem uzorku su razvrstani na sledeće etiološke podtipove (tabela 12).

**Tabela 12. Distribucija bolesnika prema etiološkom podtipu ishemijske epizode**

Etiološki podtip	N	%
Aterotrombotični	73	48.6
Kardioembolijski	49	32.6
Lakunarni	15	10.3
Ređeg izroka	2	1.3
Nepoznatog uzroka	11	7.3
Svi bolesnici	150	100

U našem uzorku najčešći tip AIMU prema TOAST klasifikaciji je bio moždani udar usled ateroskleroze velikih arterija - 48,6% slučajeva (karotidna okluzivna bolest je registrovana kod 71 bolesnika, intrakranijalna stenoza kod 2 bolesnika). Kardioembolijski moždani udar je registrovan u 32,6% slučajeva, moždani udar usled okluzije malih krvnih sudova (lakunarni infarkt) u 10,3% bolesnika. Akutni ishemijski MU druge ređe etiologije je imalo 1,3% bolesnika (disekcija unutrašnje karotidne arterije - dva bolesnika). U 7,3% slučajeva IMU je svrstan u grupu moždanih udara neutvrđene etiologije (kriptogeni MU).

Posmatrajući distribuciju pojave cerebralnih MES u odnosu na podtip IMU, najveći broj bolesnika sa registrovanim MES je zabeležen u populaciji bolesnika sa aterotrombotičnim moždanim udarom - 37 (50,7%).

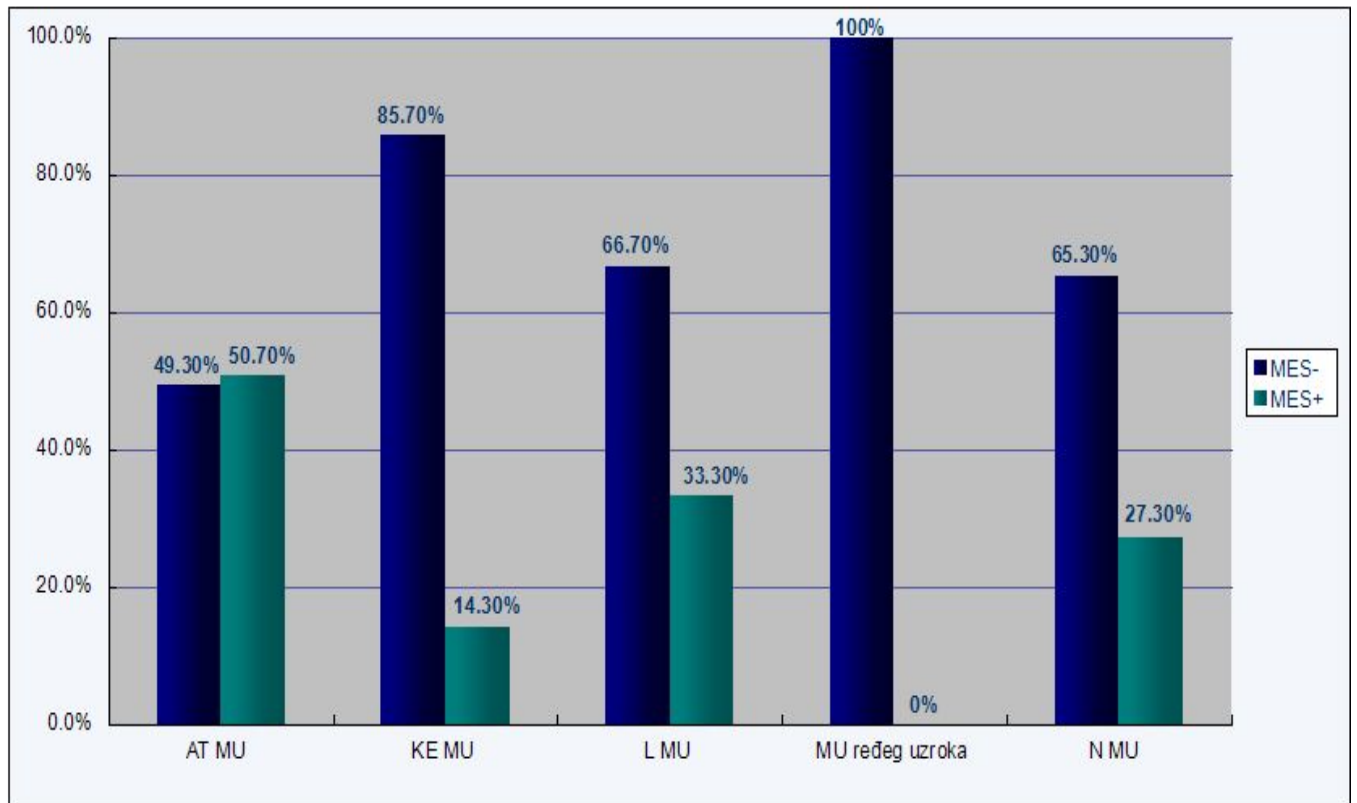
U kategoriji kardioembolijskog IMU 7 (14,3%) bolesnika je imalo registrovane mikroembolusne signale.

Kod 5 (33,3%) bolesnika sa lakunarnim MU smo registrovali cerebralne MES.

Kod bolesnika sa nepoznatim uzrokom IMU, 3 (27,3%) bolesnika su imala registrovane ES.

Ni jedan bolesnik sa MU ređeg poznatog uzroka nije imao registrovane MES (grafikon 4).

*Grafikon 4. Pojava mikroembolusa u odnosu na podtipove IMU*



**p<0.001**

Registrovali smo da se MES pojavljuju kod svakog drugog pacijenta sa atero-trombotičnim moždanim udarom (50%), što je značajno veći broj u odnosu na prisustvo MES kod bolesnika sa kardioembolijskim moždanim udarom ( $\chi^2 = 17.716$ ,  $p < 0.001$ ). Statistički značajna razlika u odnosu na ostale podtipove IMU nije utvrđena.

### ***Odnos frekvence MES i etioloških podtipova IMU***

Posmatrajući frekvencu embolusnih signala i etiološke podtipove IMU registrovali smo da je najveći procenat bolesnika sa aterotrombotičnim MU (56,7%) imao retke MES, dok je najveći procenat (42,8%) bolesnika sa kardioembolijskim MU imao česte (>10) MES .

Najveća frekvencija MES je zabeležena kod bolesnika sa mehaničkim valvulama i kod bolesnice sa prolaznim foramenom ovale kod koje se registruje pojava MES u “salvama”.

Distribucija frekvencije ES u odnosu na podtipove IMU je prikazana u tabeli 13.

**Tabela 13. Frekvencija MES u odnosu na etiološke podtipove ishemijske epizode**

Frekvencija MES	Etiološki podtipovi							
	Aterotrombotični		Kardioembolijski		Lakunarni		Neutvrđeni	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>1-5</b>	21	56.7	2	28.5	3	60.0	1	33,3
<b>6-10</b>	9	24.3	2	28.5	1	20.0	1	33,3
<b>&gt;10</b>	7	18.9	3	42.8	1	20.0	1	33,3
<b>Ukupno</b>	37	100.0	7	100.0	5	100.0	3	100.0

### ***5.6. Distribucija MES u odnosu na stranu***

Embolusne signale možemo da registrujemo jednostrano na simptomatskoj ili asimptomatskoj strani i možemo da ih registrujemo obostrano.

U našim merenjima 37 (71,16%) bolesnika je imalo registrovane MES na simptomatskoj strani. Kod 4 (7,7%) bolesnika smo mikroemboluse registrovali na asimptomatskoj strani.

Obostrano prisutne MES registrujemo kod 11 (21,15%) bolesnika.

U ispitivanom uzorku MES (+) pacijenata mikroembolusi su najčešće registrovani na simptomatskoj strani (71,16% vs. 21,15% vs. 7,7%).

Ukupno: simptomatska strana 37+11=48  
asimptomatska strana 4+11=15

**Tabela 14. Pojava mikroembolusa u odnosu na simptomatsku stranu**

<b>Distribucija MES</b>	<b>N</b>	<b>%<sup>1</sup></b>		
<b>Simptomatska</b>	<b>37</b>	<b>71.15</b>	48 ( 92,3%)	
<b>Obostrana</b>	<b>11</b>	<b>21.15</b>		15 (28,8%)
<b>Asimptomatska</b>	<b>4</b>	<b>7.70</b>		
Ukupno pozitivni	52	100.0		
Negativni	98			
Ukupno	150			

<sup>1</sup> Procenat računat u odnosu na ukupan broj pozitivnih mikroembolusa (52)

### ***Lokalizacija mikroembolusnih signala i embolusni izvori***

Lokalizacija pojave mikroembolusnih signala može da sugerise izvor embolizacije.

Kod 37 ispitanika smo cerebralne ME registrovali jednostrano na simptomatskoj strani. Kod 75,7% tako registrovanih embolijskih signala utvrđena je pojava aterosklerotske bolesti velikih krvnih sudova.

U značajno manjem procentu se jednostrano na simptomatskoj strani MES pojavljuju kod bolesnika sa kardijalnim izvorom embolusa, okluzijom malih krvnih sudova, moždanim udarom nepoznate etiologije (8,1% vs. 10,8% vs. 5,4%).

Bolest velikih krvnih sudova je registrovana kod tri četvrtine ispitanika sa MES registrovanim jednostrano na simptomatskoj strani, dok je kod ostalih pacijenata ovaj broj nešto niži. Međutim dobijena razlika nije statistički značajna ( $p=0.258$ ).

Na asimptomatskoj strani registrujemo MES kod dva bolesnika sa aterosklotičnim MU (oba bolesnika imaju obostranu karotidnu okluzivnu bolest), kod 1 bolesnika sa kardioembolijskim MU i kod jednog sa lakunarnim MU.

Pojava MES obostrano je registrovana kod 11 bolesnika. Tri bolesnika (27%) sa srčanim izvorima embolusa su imali obostrano prisutne MES. Bolest velikih krvnih sudova je imalo 7 (63%) bolesnika, jedan (9%) bolesnik je imao MU nepoznate etiologije.



**Tabela 15. Strana distribucije MES u odnosu na podtip IMU**

Strana	Podtipovi IMU								ukupno
	AT MU		KE MU		L MU		N MU		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
<b>Simptomatska</b>	28	75,7	3	8,1	4	10,8	2	5,4	100.0
<b>Asimptomatska</b>	2	50.0	1	25.0	1	25.0			100.0
<b>Obostrano</b>	7	63.0	3	27.0			1	9.0	100.0

### ***5.7. Pojava MES i karotidna okluzivna bolest***

Kolor duplex ultrasonografskim pregledom registrovali smo kod bolesnika sa atero-trombotičnim MU ili TIA stenozu (>50%) klinički relevantne (simptomatske) arterije kod 71 bolesnika. Kod 37 bolesnika registrovano je i suženje kontralateralne (asimptomatske karotide).

Pojavu cerebralnih mikroembolusa registrovali smo iznad 48% simptomatskih karotida. Mikroembolusi su registrovani i kod 24% asimptomatskih karotida.

**Tabela 16. Pojava mikroembolusa u odnosu na klinički relevantnu (simptomatsku) arteriju**

Stenoza krvnog suda	Detekcija mikroembolusa		Ukupno
	negativni	pozitivni	
<b>Simptomatska</b>	37	34	71
	52,1%	<b>47,9%</b>	100.0%
<b>Asimptomatska</b>	28	9	37
	75,7%	<b>24,3%</b>	100.0%
<b>Ukupno</b>	65	43	150
	60,2%	39,8%	100.0%

**p=0.018**

Registrovano je statistički značajno više embolusnih signala iznad simptomatske karotide (47,9% vs. 24,3%) ( $\chi^2 = 5.636$ ,  $p=0.018$ ).

### ***Pojava MES u odnosu na stepen stenozе krvnog suda***

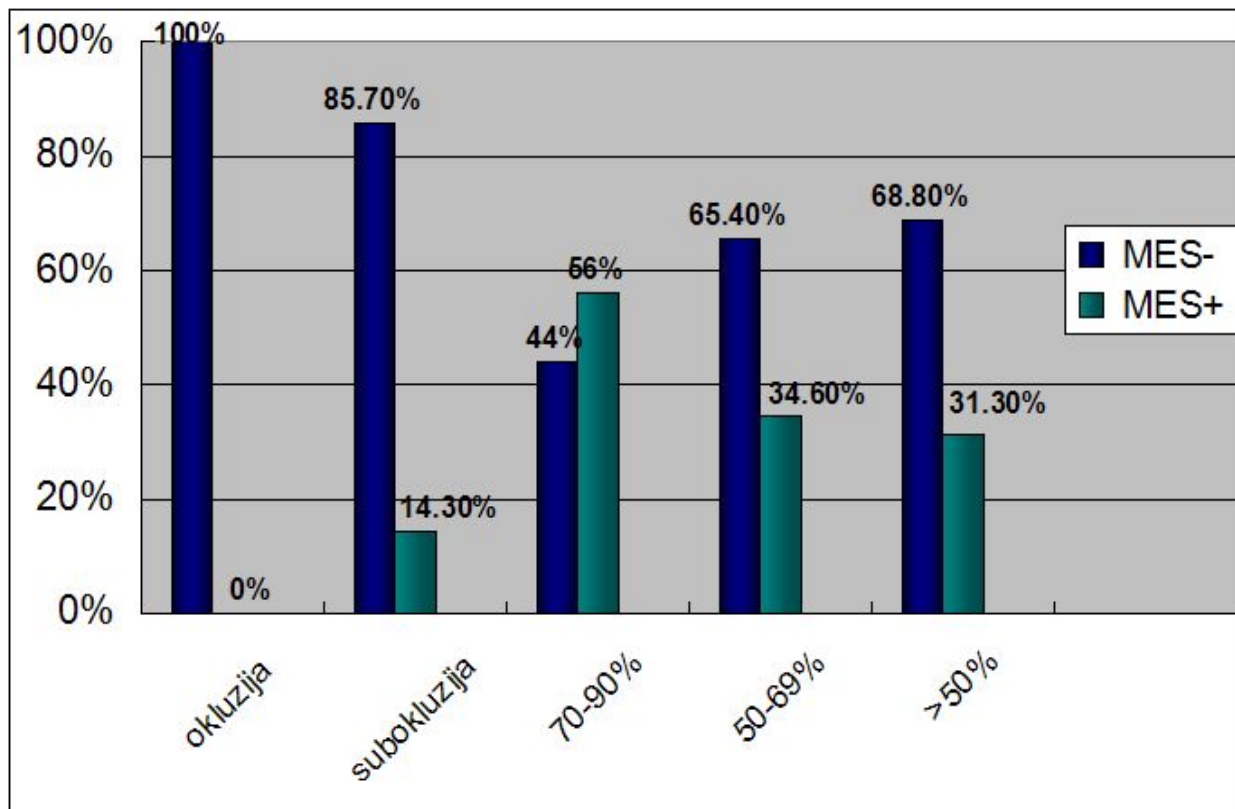
Ultrazvučnim pregledom krvnih sudova kod bolesnika sa postojanjem aterosklerotskih promena definisali smo stepen suženja krvnog suda. Procenili smo pojavu MES u odnosu na suženja <50%, stepen stenozе od 50-70%, 70-90%, subokluziju i okluziju krvnog suda.

Najveći procenat (56%) zabeleženih mikroembolusa registrovan je kod suženja od 70-90% gde se postiže i najveći stepen statističke značajnosti ( $\chi^2 = 14,107$ ,  $p=0.007$ ).

Značajan procenat (34,6%) MES se registruje i kod stenozа od 50-69%, kod stenozа <50% registrujemo 31,3% MES. Mikroembolusi se retko registruju kod subokluzija 14,3%. Kod okluzije nismo registrovali mikroembolusne signale.

Distribucija mikroembolusa u odnosu na stepene stenozе arterije prikazana je na grafikonu 5.

*Grafikon 5. Pojava mikroembolusa u odnosu na stepen suženja krvnog suda*



**p=0.007**

### ***Pojava MES i morfologija plaka***

Prema prisutnosti jedne ili više ehogenih komponenti ultrazvučno registrovane plakove na krvnim sudovima smo podelili na homogene 29 (26,8%) i heterogene 79 (73,1%).

Veće prisustvo mikroembolusnih signala registrovano je kod heterogenih plakova ali bez statistički značajne razlike u odnosu na homogene plakove (44,3% vs. 27,6%)  $p=0.116$ .

Distribucija mikroembolusnih signala u odnosu na morfologiju plaka prikazana je u tabeli 17.

**Tabela 17. Pojava mikroembolusa u odnosu na morfologiju plaka**

<b>Plak-morfologija</b>	<b>Detekcija mikroembolusa</b>		<b>Ukupno</b>
	<b>negativni</b>	<b>pozitivni</b>	
<b>Homogen</b>	21	8	29
	72,4%	27,6%	100.0%
<b>Heterogen</b>	44	35	79
	55,7%	44,3%	100.0%
<b>Ukupno</b>	65	43	108
	60,2%	39,8%	100.0%

$p=0.116$

### ***Pojava MES u odnosu na površinu plaka***

Prema ehogenim osobinama intime, plakove smo podelili na: plakove sa ravnom intimom, ulcerisanom i nepravilnom intimom.

Najveći prisustvo MES zabeleženo je kod bolesnika sa ulcerisanom intimom (5/6 bolesnika) - 83,3%, a potom kod bolesnika sa neravnom intimom (32/66) - 48,5%. MES registrovani su i kod bolesnika sa ravnom intimom (6/27) - 22,2%.

Registrovali smo da ulcerisani plak statistički značajno utiče na pojavu cerebralnih mikroembolusa ( $\chi^2=9,518$ ,  $p=0.009$ ).

**Tabela 18. Pojava mikroembolusa u odnosu na površinu plaka**

Plak - površina	Detekcija mikroembolusa		Ukupno
	negativni	pozitivni	
<b>Ravan</b>	21	6	27
	77,8%	22.2%	100.0%
<b>Neravan</b>	34	32	66
	51,5%	<b>48,5%</b>	100.0%
<b>Ulcerisan</b>	1	5	6
	16,7%	<b>83,3%</b>	100%
<b>Ukupno</b>	56	43	99
	56,6%	43,4%	100.0%

**p=0.009**

### **5.8. MES i srčani izvori embolizacije**

Prema TOAST klasifikaciji kardioembolijski MU je definisan kod 49 (32,6%) bolesnika. Kod 13 (26,5%) bolesnika je registrovano prisustvo atrijalne fibrilacije, kod 2 (4,0%) bolesnika veštački srčani zalisci. Ishemijsku bolest srca su imala 3 (6,1%) bolesnika, kod 2 bolesnika je registrovana dilatativna kardiomiopatija (4,0%). Kod jednog (2,0%) bolesnika registrovano je prisustvo intrakardijalnog tumora - mixoma. Jedan (2,0%) bolesnik je imao tromb leve komore. Kod 27 (55%) bolesnika smo registrovali prisustvo desno-levog srčanog šanta, tj. prolaznog foramena ovale (kod 7 bolesnika registrovana je i aneurizma atrijalnog septuma).

Mikroembolusne signale smo registrovali kod 7 bolesnika (14,3%).

**Tabela 19. Srčani srčani izvori embolizacije i pojava MES**

Srčani izvori embolizacije	n	MES (+) N / %
Atrijalna fibrilacija	13	0 / 0.0
Bolest srčanih zalistaka	2	2 / 100
Ishemijska bolest srca	3	0 / 0.0
Dilatativna kardiomiopatija	2	0 / 0.0
Mixom	1	1 / 100
Tromb leve komore	1	1 / 100
PFO	27	3 / 11.1
<b>Ukupno</b>	<b>49</b>	<b>7 / 14.3</b>

Kod 6 bolesnika je registrovana atrijalna fibrilacija tokom hospitalizacije. Sedam bolesnika je imalo ranije dijagnostikovanu atrijalnu fibrilaciju, 3 bolesnika su uzimala OAK terapiju, četiri bolesnika antiagregacionu. Ni jedan bolesnik nije imao registrovane MES.

Embolusne signale smo registrovali kod oba bolesnika sa veštačkim valvulama (mehaničke valvule mitralnog i aortnog ušća). MES su registrovani bilateralno kod jednog bolesnika sa karakteristikama vazdušnih, kod drugog sa karakteristikama solidnih. MES registrujemo kod bolesnice sa intrakardijalnim tumorom (mixom) - bilateralno. Kod bolesnice sa trombom leve komore registrujemo jedan MES na asimptomatskoj strani. Kod tri bolesnika sa PFO mikroembolusne signale solidnih karakteristika registrujemo na simptomatskoj strani (ni jedan bolesnik nije imao aneurizmu atrijalnog septuma).

### ***5.9. MES i kriptogeni moždani udar***

Kriptogeni MU registrujemo kod 11 (7,3%) bolesnika. Kod 5 (45%) bolesnika je u kasnijem toku ambulantno potvrđeno postojanje prolaznog foramena ovale (PFO). MES su registrovani kod 3 (27,2%) bolesnika sa moždanim udarom neutvrđene etiologije. Jedan bolesnik je imao prolazni foramen ovale. Kod preostala dva bolesnika etiologija ishemijskog moždanog udara je ostala neutvrđena.

### ***5.10. MES, kliničke manifestacije cerebrovaskularnog događaja na prijemu i radiološki nalaz***

Na prijemu kod 27 (18%) bolesnika registrujemo kliničke manifestacije tranzitornog ishemijskog ataka, a kod 123 (82%) bolesnika kliničke manifestacije IMU.

Mikroembolusne signale registrujemo kod 9 (33,3%) bolesnika sa tranzitornim ishemijskim atakom i kod 43 (35%) bolesnika sa ishemijskim moždanim udarom. Nije utvrđena statistički značajna razlika u detekciji MES u odnosu na kliničke manifestacije cerebrovaskularne bolesti na prijemu ( $p=0.872$ ).

**Tabela 20. Pojava mikroembolusa u odnosu na kliničke manifestacije ishemijskog CV događaja na prijemu**

CV događaj na prijemu	Detekcija mikroembolusa		Ukupno
	negativni	pozitivni	
TIA	18	9	27
	66.7%	33.3%	100.0%
IMU	80	43	123
	65.0%	35.0%	100.0%
Ukupno	98	52	150
	65.3%	34.7%	100.0%

**p=0.872**

### ***MES i radiološki nalaz***

Kod 33 (22%) bolesnika sprovedenim neuroradiološkim dijagnostičkim procedurama (CT mozga) nismo registrovali prisustvo sveže morfološke lezije.

Kod 28 bolesnika (18,6%) smo utvrdili prisustvo lakunarnih ishemijskih lezija.

Znake parcijalnog infarkta u zoni irigacije ACM smo registrovali kod 79 (52,6%) bolesnika. Deset bolesnika (6,6%) je imalo radiološke znake kompletnog infarkta u zoni irigacije ACM.

Posmatrana je pojava MES u odnosu na prisustvo morfološke lezije i veličinu infarkta.

Najveće prisustvo MES je zabeleženo kod bolesnika sa radiološkim znacima kompletnog infarkta u zoni distribucije ACM (50%). Značajno prisustvo MES se registruje kod bolesnika bez registrovane morfološke lezije (42,4%) i kod bolesnika sa lakunarnim infarktom (39,3%).

Nije utvrđena statistički značajna povezanost radioloških manifestacija (veličine infarkta) cerebrovaskularne bolesti i detektovanih mikroembolusa (p=0.284).

**Tabela 21. Detekcija mikroembolusa u odnosu na radiološki nalaz**

Radiološki nalaz	Detekcija mikroembolusa		Ukupno
	negativni	pozitivni	
Bez morfološke lezije	19	14	33
	57.6%	42.4%	100.0%
Lakunarni infarkt	17	11	28
	60.7%	39.3%	100.0%
Teritorijalni infarkt - kompletna ACM	5	5	10
	50.0%	50.0%	100.0%
Teritorijalni infarkt - parcijalna ACM	57	22	79
	72.2%	27.8%	100.0%
Ukupno	98	52	150
	65.3%	34.7%	100.0%

**p=0.284**

### ***5.11. MES, stepen neurološkog deficita i funkcionalna zavisnost***

Težina IMU na prijemu je procenjena primenom NIHSS skale.

U ispitivanom uzorku najveći broj bolesnika - 88 (58,6%) je imao blag neurološki deficit (NIHSS 1-4). Umeren neurološki deficit (NIHSS 5-15) je registrovan kod 44 (29,3%) bolesnika. Umereno težak neurološki deficit (NIHSS 16 -20) je registrovan kod 14 bolesnika (26, 9%) i kod 4 bolesnika (7,6%) je registrovan težak neurološki deficit (NIHSS >20).

Posmatrana je težina neurološkog deficita u odnosu na prisustvo mikroembolusnih signala.

Svaki treći bolesnik (34,0%) sa registrovanim ES je imao blag neurološki deficit, svaki drugi (40,9%) umeren, a svaki četvrti bolesnik umereno težak (21,4%) i težak neurološki deficit (25,05%) (tabela 22).

Nije utvrđena statistički značajna povezanost pojave mikroembolusa i stepena neurološkog deficita na prijemu (p=0.683).

**Tabela 22. Detekcija mikroembolusa u odnosu na vrednosti skale NIHSS na prijemu**

NIHSS na prijemu	Detekcija mikroembolusa na prijemu		Ukupno
	negativni	pozitivni	
0-4	58	30	88
	64.4%	34.0%	100.0%
5-15	26	18	44
	61.9%	40.9%	100.0%
16-20	11	3	14
	78.6%	21.45	100.0%
>20	3	1	4
	75.0%	25.05	100.0%
Ukupno	98	52	150
	65.3%	34.7%	100.0%

**p=0.683**

Prosečna težina funkcionalne zavisnosti i onesposobljenosti na prijemu je procenjena primenom modifikovane Rankin skale.

**Tabela 23. Prosečne vrednosti mRS skale u odnosu na detekciju mikroembolusa**

mRS	$\bar{x}$	SD	SE
negativni	2,42	1,29	0,18
pozitivni	2,54	1,50	0,152

$\bar{x}$  (mean)- srednja vrednost, SD - standardna devijacija, SE - standardna greška

Registrovana je nešto viša prosečna težina funkcionalne zavisnosti i onesposobljenosti kod bolesnika sa registrovanim MES ali bez statistički značajne razlike u odnosu na MES (-) grupu (p=0.632).

Posmatrali smo i stepen neurološkog deficita na prijemu (procenjen NIHSS skalom) u odnosu na intenzitet embolizacije (zabeležen frekvencom mikroembolusa).

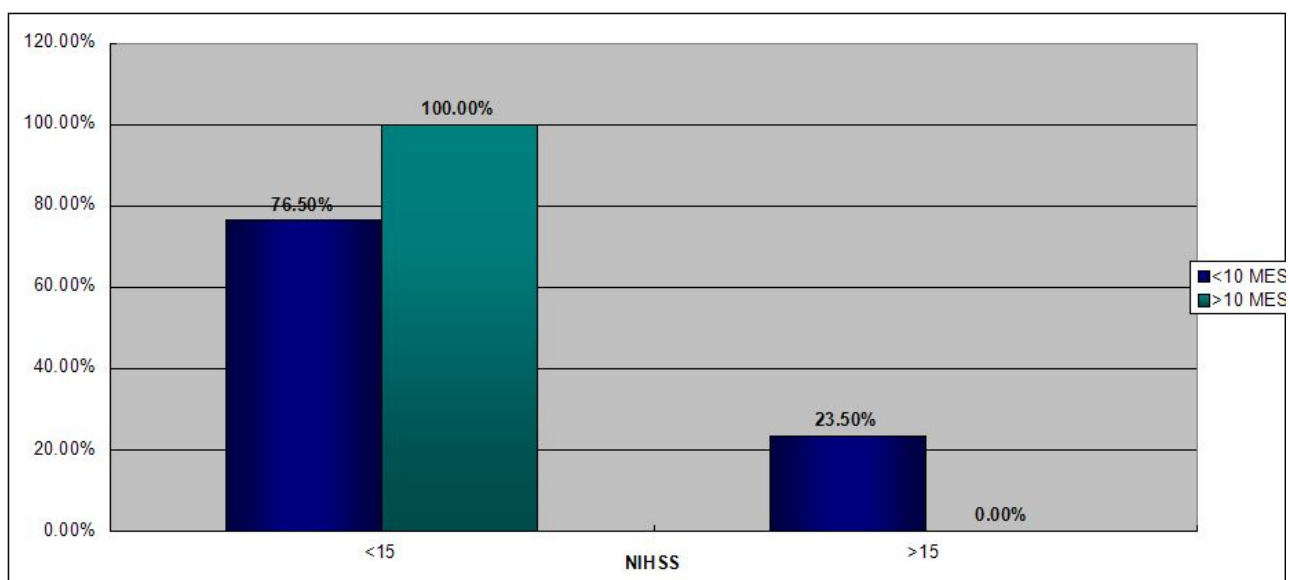
Neurološki deficit smo posmatrali kao lak i umeren (<15) odnosno umereno težak i težak (>15).



Posmatrali smo frekvencu MES kao (<10) i (>10).

Nismo utvrdili da postoji statistički značajna povezanost između intenziteta embolizacije i težine neurološkog deficita na prijemu procenjenog NIHSS skalom ( $p=0.580$ ).

Grafikon 6. Frekvencu MES u odnosu na NIHSS skalu



$P=0.580$

### 5.12. Analiza faktora rizika i drugih klinički relevantnih faktora i njihov prediktivni značaj na pojavu MES-a

U cilju određivanja povezanosti potencijalnih faktora rizika, drugih klinički relevantnih faktora i prisustva MES, kao i njihovog prediktivnog značaja na pojavu MES načinjena je multivarijantna regresiona analiza. Analizirani su: pol, starost, hipertenzija, dijabetes, podtipovi ishemijskog moždanog udara (ateroskleroza velikih krvnih sudova, kardioembolizacija), tip cerebrovaskularnog događaja na prijemu.

Kao značajan se izdvojio jedan prediktor pojave MES: aterosklerotska bolest velikih krvnih sudova tj. aterotrombotični moždani udar.

**Tabela 24.** Prediktivan značaj aterosklerotske bolesti velikih krvnih sudova na pojavu MES prema multivarijantnoj regresionoj analizi

Nezavisne promenljive	p3	OR4 (95%CI5)
PODTIPOVI IMU	<0.001	
kardiomboembolijski		1.000 (referentna kategorija)
aterotrombotični	0.000	6.020 (2.390, 15,160)
ostali	0.146	2.343 (0.744, 7.374)
Konstanta	<0.001	0.171

Utvrđeno je da pacijenti sa aterotrombotičnim moždanim udarom tj aterosklerozom velikih krvnih sudova imaju šest puta veću šansu za pojavu MES u odnosu na ostale pacijente (OR=6.020, 95% CI: 2.390-15.160).

Nije utvrđen prediktivni značaj hipertenzije, dijabetesa i starije životne dobi.

### ***5.13. MES i antitrombotička terapija***

Od 150 pacijenata u ispitivanoj grupi, 104 (69,3%) pacijenta nisu uzimala antitrombotičku terapiju pre dolaska u bolnicu. Neki oblik antiagregacione/antikoagulantne terapije je uzimalo 46 (30,6%) bolesnika.

MES smo zabeležili kod 31,7% bolesnika koji nisu uzimali terapiju.

Kod 44,7% bolesnika koji su uzimali antiagregacionu terapiju beležimo prisustvo MES.

Bolesnici koji su uzimali peroralnu antikoagulantnu terapiju su imali značajno manje prisustvo MES (25%) (tabela 25).

Prehodna terapija (antiagregaciona/antikoagulantna) nije statistički značajno uticala na pojavu /smanjenje MES (p=0.297).

**Tabela 25. Pojava mikroembolusa u odnosu na prethodnu terapiju**

Prethodna terapija	Detekcija mikroembolusa		Ukupno
	negativni	pozitivni	
Bez terapije	71	33	104
	68.3%	31,7%	100.0%
Antiagregaciona terapija	21	17	38
	55.3%	44.7%	100.0%
POAK terapija	6	2	8
	75,0%	25,0%	100.0%
Ukupno	98	52	150
	65,3%	34,7%	100,0%

**p=0.297**

U tabeli 26 je prikazna distribucija pojave mikroembolusnih signala u odnosu na pojedine oblike antitrombotičke terapije.

Od 33 bolesnika koja su uzimala aspirin, MES su zabeleženi kod 45,5%. Kod 2 (50%) od 4 bolesnika koja su uzimala clopidogrel je registrovano prisustvo MES. Bolesnik koji je uzimao dvojnju antiagregacionu terapiju (aspirin/clopidogrel) nije imao ES.

**Tabela 26. Pojava mikroembolusa u odnosu na pojedine oblike antitrombotičke terapije**

Prethodna terapija	Detekcija mikroembolusa		Ukupno
	negativni	pozitivni	
Bez terapije	71	33	104
	68.3%	31.7%	100.0%
POAK terapija	6	2	8
	75.0%	25.0%	100.0%
ASA	18	15	33
	54.5%	45.5%	100.0%
Klopidogrel	2	2	4
	50.0%	50.0%	100.0%
ASA+Clopidogrel	1	0	1
	100.0%	0.0%	100.0%
Ukupno	98	52	150
	65.3%	34.7%	100.0%

### ***MES i antitrombotička terapija ordinirana na prijemu***

U cilju sekundarne prevencije na prijemu bolesnici u zavisnosti od etiologije dobijaju odgovarajuću antitagregacionu/antikoagulantnu terapiju.

Kod 116 bolesnika je ordinirana antiagregaciona terapija: aspirin je ordiniran kod 51 bolesnika (34%), klopidogrel je dobilo 59 (39,3%) bolesnika, kombinaciju aspirina i klopidogrela 6 (4%) bolesnika.

Peroralna antikoagulantna terapija ili terapijske doze niskomolekularnog heparina je ordinirana kod 34 (22,6%) bolesnika.

Posmatrali smo pojavu MES u odnosu na terapiju ordiniranu na prijemu (tabela 27).

MES su registrovani kod 6 (17.6%) bolesnika sa antikoagulantnom terapijom i kod 46 (39.7%) sa antiagregacionom terapijom. Registrovano je statistički značajno manje prisustvo mikroembolusa među pacijentima sa peroralnom antikoagulantnom terapijom u odnosu na pacijente sa antiagregacionom terapijom 17.6% vs. 39.7% ( $\chi^2=5.623$ ,  $p=0.018$ )

**Tabela 27. Pojava mikroembolusa u odnosu na antitrombotičku terapiju ordiniranu na prijemu**

<b>Sadašnja antitrombotička terapija</b>	<b>Detekcija mikroembolusa</b>		<b>Ukupno</b>
	<b>negativni</b>	<b>pozitivni</b>	
Antikoagulantna terapija	28	6	34
	82.4%	<b>17.6%</b>	100.0%
Antiagregaciona terapija	70	46	116
	60.3%	<b>39.7%</b>	100.0%
<b>Ukupno</b>	98	52	150
	65.3%	34.7%	100.0%

**p=0.018**

Distribucija ES u odnosu na pojedine oblike antiagregacione i antikoagulantne terapije prikazana je u tabeli 28.

**Tabela 28. Pojava mikroembolusa u odnosu na terapiju ordiniranu na prijemu**

Sadašnja terapija	Detekcija mikroembolusa		Ukupno
	negativni	pozitivni	
POAK terapija	28	6	34
	82.4%	17.6%	100.0%
ASA	34	17	51
	66.7%	33.3%	100.0%
Klopidogrel	33	26	59
	55.9%	44.1%	100.0%
ASA+Klopidogrel	3	3	6
	50.0%	50.0%	100.0%
Ukupno	98	52	150
	65.35	34.7%	100.0%

Efekat ordinirane terapije može se posmatrati i sa aspekta iščezavanja MES tokom serijskog monitoringa i smanjenja njihove frekvence.

Embolusni signali perzistiraju tokom drugog monitoringa kod 5 (8,4%) bolesnika sa clopidogrelom, 4 (11,7%) bolesnika sa AK terapijom, 3 (5,8%) bolesnika sa aspirinom i kod 1 bolesnika (16,6%) sa dvojnog antiagregacionom terapijom.

Tokom trećeg monitoringa MES se održavaju kod dva (66.6%) bolesnika sa peroralnom antikoagulantnom terapijom (veštačke valvule) i kod jednog (33.3%) bolesnika sa clopidogrelom (aterosklerozom velikih krvnih sudova).

Pet pacijenata (3,3%) u celokupnom uzorku (od 150) je podvrgnuto fibrinolitičkoj terapiji intravenskom primenom rekombinantnog tkivnog aktivatora plazminogena (rtPA). Mikroembolusne signale registrujemo kod dva (40%) bolesnika.

Pet pacijenata (9,6%) iz grupe MES (+) je podvrgnuto karotidnoj endarterektomije tokom tromesečnog praćenja. Na kontrolnom trećem monitoringu ni jedan pacijent nije imao registrovane MES.

U svim prethodno registrovanim zapažanjima zbog malog uzorka statistička analiza nije vršena.

## 5.14. MES i ishod cerebrovaskularnog događaja

### *Nepovoljan ishod*

Tokom tromesečnog praćenja svih bolesnika, zabeležili smo nepovoljan ishod ukoliko je kod pacijenta došlo do letalnog ishoda ili ukoliko je kod pacijenta zabeležen recidiv IMU ili TIA.

Nepovoljan ishod registrujemo kod 13 (25%) bolesnika sa prisutnim mikroembolusima.

U grupi MES (-) bolesnika nepovoljan ishod registrujemo kod 12 (12,2%) (tabela 29).

Kod skoro svakog četvrtog pacijenta sa registrovanim MES javlja se nepovoljan ishod, što je statistički značajno više ( $\chi^2 = 5.729$ ,  $p = 0.017$ ) u odnosu na svakog osmog pacijenta bez registrovanih MES.

**Tabela 29. Pojava nepovoljnog ishoda u odnosu na prisustvo ES**

Nepovoljan ishod	Detekcija mikroembolusa		Ukupno
	negativni	pozitivni	
ne	86	39	127
	87.7%	75.0%	84.7%
da	12	13	25
	12.2%	25%	15.3%
Ukupno	98	52	150
	100.0%	100.0%	100.0%

**p=0.017**

### *Recidiv MU ili TIA*

Ponovljeni vaskularni događaj (recidiv MU ili TIA) je imalo ukupno 14 (9,3%) bolesnika.

Kod 9 (17,3%) bolesnika sa registrovanim cerebralnim MES registrujemo pojavu po-

novljenog vaskularnog događaja (recidiva ishemijskog moždanog udara ili tranzitornog ishemijskog ataka).

Kod bolesnika kod kojih nismo registrovali cerebralne mikroemboluse ponovljeni vaskularni događaj se desio u 5 slučajeva (5,1%) (tabela 30).

Postoji značajna razlika u pojavi novog vaskularnog događaja (recidiva) u odnosu na detekciju MES kod pacijenata ( $\chi^2=5.981$ ,  $p=0.014$ ).

**Tabela 30. Prisustvo ponovljenog vaskularnog događaja u odnosu na detekciju embolusa**

Novi CV događaj (recidiv IMU, TIA)	Detekcija mikroembolusa		Ukupno
	negativni	pozitivni	
ne	93	43	136
	<b>94.9%</b>	<b>82.7%</b>	90.7
da	5	9	14
	<b>5.1%</b>	<b>17.3%</b>	9.3%
Ukupno	98	52	150
	100.0%	100.0%	100.0%

**p=0.014**

### *Letalitet pacijenata*

U celokupnom uzorku kod 11 (7,4%) bolesnika registrujemo letalni ishod.

Jedan bolesnik je umro u toku hospitalizacije (0,6%). Tokom tromesečnog praćenja letalni ishod je zabeležen kod preostalih pacijenata (91%).

U kategoriji MES (+) umrlo je 5 (9,6%) pacijenata, a u kategoriji MES (-) umrlo je 6 (6,2%) pacijenata.

Iako je registrovana veća pojava letalnog ishoda kod bolesnika sa registrovanim ES, statistički značajna povezanost nije utvrđena ( $p=0.445$ ).

**Tabela 31. Smrtni ishod unutar tri meseca u odnosu na detekciju mikroembolusa**

Smrtni ishod	Detekcija mikroembolusa		Ukupno
	negativni	pozitivni	
ne	92	47	139
	93.8%	90.4%	92.6%
da	6	5	11
	6.2%	9.6%	7.4%
Ukupno	98	52	150
	100.0%	100.0%	100.0%

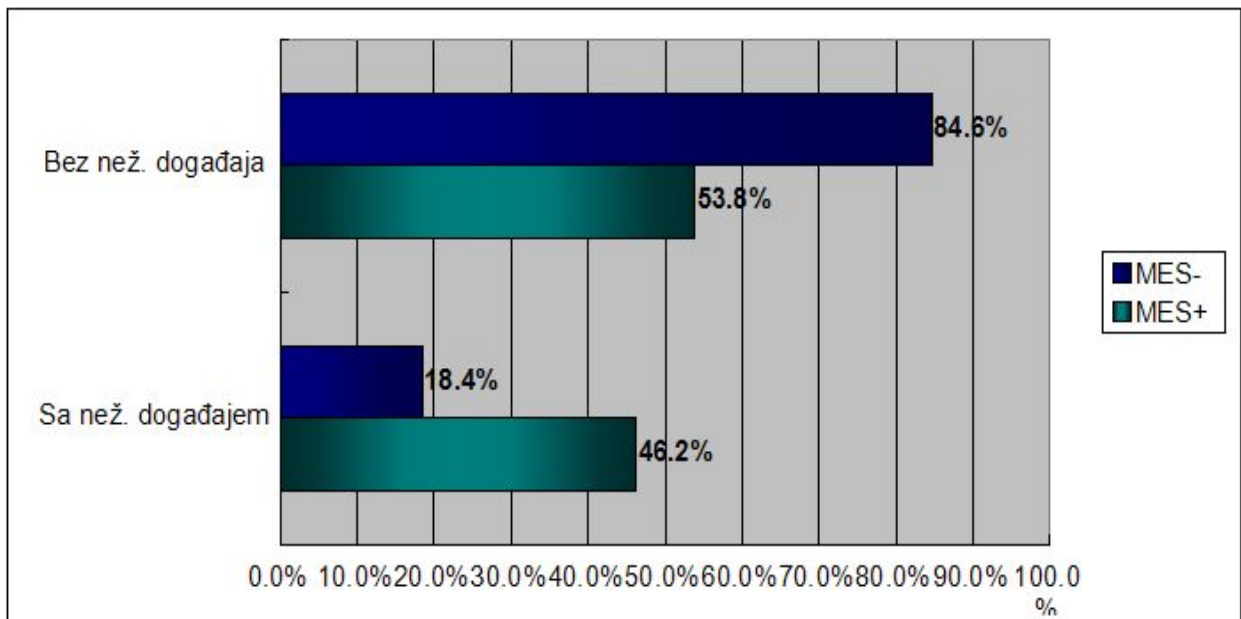
*p=0.445*

***Serijski monitoring ES i nepovoljan ishod***

Nepovoljan ishod registrujemo kod 6 (46%) bolesnika od 13 MES (+) tokom drugog monitoringa. Kod 7 (18%) bolesnika od 38 MES (-) tokom drugog monitoringa beležimo nepovoljan ishod.

Kod skoro svakog drugog bolesnika sa registrovanim ME tokom drugog monitoringa se registruje nepovoljni ishod i kod svakog petog kod koga su MES iščezli i ta razlika je statistički značajna ( $\chi^2 = 3,922, p=0.048$ ).

*Grafikon 7. Nepovoljan ishod u odnosu na pojavu MES tokom II monitoringa*



*p=0.048*



### 5.15. Prediktivni značaj MES na pojavu recidiva MU ili TIA

Pojava recidiva MU ili TIA je analizirana u odnosu na pol, starost, faktore rizika (pušenje cigareta, dijabetes, arterijska hipertenzija, dislipidemija, srčana oboljenja...), etiološki tip ishemijskog moždanog udara i detekciju mikroembulusa.

Utvrđena je statistički značajna povezanost starosti, dijabetesa, bolesti srca i registrovanih MES sa ponovljenim vaskularnim incidentom (recidiv IMU ili TIA).

**Tabela 32.** Faktori (varijable) statistički značajno povezani sa recidivom MU

Varijable	Univarijantna analiza
God. života (>70 .g.)	$\chi^2 = 8,150$ , p=0.017
Dijabetes	$\chi^2 = 5.723$ , p=0.017
Srčana oboljenja	$\chi^2 = 5.333$ , p=0.021
MES (+) pacijenti	$\chi^2 = 5.981$ , p=0.014

Multivarijantnom logističkom regresionom analizom, kao značajni prediktori ponovljenog cerebrovaskularnog događaja su izdvojena sledeća obeležja: srčana oboljenja i pojava MES.

**Tabela 33.** Prediktivni značaj mikroembolusa na pojavu recidiva IMU ili TIA

Nezavisne promenljive	p <sup>3</sup>	OR <sup>4</sup> (95%CI <sup>5</sup> )
MES (+) pacijenti	0.029	3.691 (1.145, 11.899)
Srčana oboljenja	0.040	3.329 (1.054, 10.519)
Konstanta	<0.001	0.036

<sup>3</sup> nivo značajnosti za *Wald*-ov test, <sup>4</sup>*odds ratio* (odnos šansi), <sup>5</sup> interval poverenja

Utvrđeno je da pacijenti sa detektovanim MES imaju 3.7 puta veću šansu za pojavu ponovljenog cerebrovaskularnog događaja (OR=3.691, 95% CI: 1.145, 11.899) u odnosu na pacijente kod kojih nisu registrovani MES.

### ***Letalni ishod***

Pored prisustva MES procenjivali smo i uticaj starosti, pola, faktora rizika, težine neurološkog deficita i veličine infarkta na pojavu smrtnog ishoda. Registrovali smo da se smrtni ishod statistički značajno češće javlja kod bolesnika starijeg životnog doba, dijabetičara, pušača cigareta i kod bolesnika sa težim neurološkim deficitom (NIHSS >15).

**Tabela 34.** Prediktivni značaj pojedinih klinički značajnih faktora (varijabli) na smrtni ishod

varijable	Univarijantna analiza
<b>God. života (&gt;70g)</b>	$\chi^2 = 28.261$ , $p = 0.007$ .
<b>Dijabetes</b>	$\chi^2 = 5.894$ , $p = 0.014$ .
<b>Pušenje</b>	$\chi^2 = 11.106$ , $p = 0.001$ .
<b>NIHSS &gt;15</b>	$\chi^2 = 16.290$ , $p = 0.001$ .
<b>MES (+)</b>	$p = 0.445$

Multivarijantna logistička regresiona analiza utvrđuje prediktivni značaj starosti (OR=1.199, 95% CI: 1.075,1.338), dijabetesa (OR=7.116, 95% CI: 1.239-40.873) i težine neurološkog deficita (NIHSS) (NIHSS 5-15 OR= 8.770, 95% CI:1.131, 67.976) i (NIHSS>15; OR=10.537) na pojavu letalnog ishoda.

Prediktivni značaj prisustva MES na pojavu letalnog ishoda nije potvrđen.

## 6. DISKUSIJA

Poznato je da embolus može izazvati moždani udar još iz perioda 17.veka, ali osim povremene vizuelizacije holesterolskih plakova u cirkulaciji retine dijagnoza embolijskog moždanog udara je uglavnom bila indirektna i postavljala se tek nakon dokazivanja odgovarajućeg embolijskog izvora. Izvori embolusa mogu biti u srcu, luku aorte, karotidnim, vertebralnim, intrakranijalnim arterijama (134). Embolusi mogu da potiču iz perifernih venskih sudova dospevajući u mozak kroz prolazni foramen ovale ili arterijsko venski plućni malformat (135). Otkrivanje embolusnog izvora podrazumeva korišćenje čitavog niza različitih dijagnostičkih procedura. Sumnja da su moždani udar ili TIA embolijske prirode predstavlja jednu od indikacija za otkrivanje mikroembolusa. Otkrivanje embolusa u cerebralnoj cirkulaciji na egzaktan način moguće je samo upotrebom transkranijalnog doplera.

### 6.1. Prevalenca MES

U našem uzorku od 150 pacijenata sa neselektivnim ishemijskim cerebrovaskularnim događajem kod 52 pacijenta je otkriveno prisustvo cerebralnih MES što čini 34,7%. Detekcija je vršena u prvih 72h od vremena nastanka IMU ili TIA. Vremenski okvir je definisan, dosta je širok i kao takav je izabran zbog pretpostavljenih poteškoća vezanih za problem detekcije u samoj akutnoj fazi bolesti. Veliki broj pacijenta se ne hospitalizuje na vreme, akutna faza bolesti podrazumeva sprovođenje čitavog niza drugih neophodnih dijagnostičko terapijskih procedura koje imaju prioritet i zahtevaju vreme. Bolesnici sa velikim embolijskim infarktima u ovoj fazi bolesti vrlo često pokazuju znake psiho-organske izmenjenosti što značajno otežava i u velikom broju slučajeva onemogućava izvođenje samog pregleda koji zahteva saradnju. Ovi razlozi su doveli do toga da značajan broj pacijenata nije mogao biti obrađen te naše istraživanje nije moglo da obuhvati uzastopno hospitalizovane pacijente.

Procenjena prevalenca mikroembolijskih signala u opštoj populaciji, a na osnovu malih kontrolnih grupa različitih studija iznosi 1-5% (136). Prevalenca MES u akutnoj fazi

(<24h) ishemijskog moždanog udara zbog objektivnih poteškoća izvođenja pregleda definisana je u malom broju studija. Sliwka, Idicula, Iguchi, Delcker sa sar. u svojim studijama određuju prevalencu koja se kreće između 19-49% (137,138,139,140). Grosset sa sar. nasuprot drugih autora beleži visoku prevalencu (70%) MES u akutnoj fazi MU (unutar 48h) (141). Slične rezultate beleži i Tegeler sa sar (89%) (142). Objašnjenje se može naći u različitosti strukture grupe ispitanika. Ovi autori u svom uzorku imaju značajnu prevalencu bolesnika sa signifikantnom karotidnom stenozom i veštačkim srčanim valvulama kod kojih se registruje izrazito visok procenat embolijskih signala.

Praćenje izvan perioda od 24h pokazuje nižu prevalencu, koja se kreće od 6% u najvećoj studiji sa 653 pacijenta do 32% (143). Ova heterogenost rezultata svakako je posledica i razlike u vremenu monitoringa. Ispitivanja su rađena unutar 48h, 72h pa čak i unutar 7 dana od momenta nastanka CV događaja. Forteza sa sar. analizirajući izabrani uzorak pacijenata sa simptomatskom karotidnom stenozom registruje veću pojavu MES kod pacijenata koje je pregledao unutar 4 dana, u poređenju sa pacijentima koje je pregledao unutar 12 dana (144). Takoda sa sar. registruje značajan pad učestalosti MES kod 29 bolesnika sa većom udaljenošću od cerebrovaskularnog događaja (praćenje od 1. dana do 28. dana) (145). Prevalenca od 9% zabeležana je u studiji gde je monitoring vršen 4 nedelje nakon akutnog moždanog udara (146).

U svim radovima zabeležena je obrnuta proporcionalnost između registrovanih MES i vremena koje je prošlo od momenta nastanka IMU. Što je taj interval kraći to je dijagnostička vrednost samog ispitivanja veća.

Ovim istraživanjem smo želeli da procenimo i optimalnu mogućnost primene i dijagnostičku korist metode u svakodnevnoj kliničkoj upotrebi. Na osnovu naših rezultata koji su u skladu sa rezultatima i mišljenjem drugih autora (143) smatramo da srednji interval za monitoring od 5 dana kod svih bolesnika uključujući i one sa tranzitornim ishemijskim atakom odražava realnost svakodnevne kliničke prakse, sa preporukom da se pregled radi što bliže vremenu nastanka cerebrovaskularnog događaja ukoliko je to moguće.

Metodologija našeg istraživanja nije podrazumevala serijski monitoring svih bolesnika ispitivane grupe. Serijski smo pratili samo bolesnike sa registrovanim MES prilikom prvog monitoringa. Smatramo to nedostatkom jer su studije pokazale da serijski

monitoring značajno povećava broj ME pozitivnih pacijenata i da TCD ispitivanje treba ponoviti nekoliko puta, čak i kod pacijenata bez registrovanih MES tokom inicijalnog ispitivanja (137). Del Sette i sar. u grupi od 60 bolesnika registruje ukupno 12% ME pozitivnih pacijenata, u prvih 72h – 44%, u dodatnih 24h – 88% i posle nedelju dana još 11% (147). Implikacija pojave MES u ranijim stadijumima bolesti može biti različita od one u kasnijim fazama. Rani embolusi govore za aktivnu embolizaciju koja se može uspešno kontrolisati antiagregacionom i antikoagulantnom terapijom. Pojava MES u kasnijim fazama bolesti i pored preduzetih terapijskih mera govori u prilog ozbiljnosti embolizacije sa postojanjem visokog rizika za nastanak ponovnog IMU (35).

Predviđeno vreme za monitoring u našem istraživanju iznosilo je 60 minuta. Studije koje su prijavile niže prevalence ES u akutnoj fazi moždanog udara su monitoring sprovodile u kraćem vremenskom periodu (20-30 minuta). Monitoring period od 30 minuta može biti prekratak da otkrije MES, ali je često prihvaćen kao optimalno kompromisno rešenje uzimajući u obzir specifičnosti akutne faze ishemijskog moždanog udara kada pacijent pokazuje mali stepen tolerisanja i saradnje prilikom monitoringa. Kaposzta i sar. u svojoj studiji beleže povećanje broja registrovanih MES sa 12% na 16% kada je vreme monitoringa produženo sa 30 na 45 min (148). Mackinnon (36) registruje grupisanje MES prilikom izvođenja dugoročne insonacije u 24 bolesnika. Pri produženju snimanja sa 1 na 8 sati udeo MES pozitivnih pacijenata se povećao sa 9% na 75% kod simptomatske stenoze karotidne arterije i sa 4% na 26% kod onih sa asimptomatskom stenozom. Serijsko ispitivanje kao i produženi monitoring svakako bi mogli povećati senzitivnost metode.

U našem istraživanju registrujemo smanjenje učestalosti ES tokom serijskog monitoringa. Kod 3/4 bolesnika zapažamo iščezavanje ES sedam dana nakon prvog monitoringa. ES se održavaju kod 3 pacijenta nakon tri meseca. Redukcija pojave MES tokom vremena koja je zabeležena je očekivana i može odgovarati ranije definisanoj vremenski uslovljenoj pojavi MES i smirivanju aktivne embolizacije.

Posmatrajući frekvencu embolijskih signala tokom sva tri monitoringa registrovana je procentualno najveća zastupljenost retkih (1-5) embolusnih signala tokom prvog i drugog monitoringa i veća zastupljenost čestih (>10) tokom trećeg monitoringa.

Veća frekvencija ES tokom trećeg monitoringa je rezultat održavanja embolizacije

kod bolesnika sa veštačkim valvulama.

Posmatrajući frekvencu ES u odnosu na etiologiju IMU registrovali smo da su bolesnici sa aterotrombotičnim MU u više od polovine slučajeva imali retke MES (21/38), dok su bolesnici sa kardioembolijskim MU u više od 50% slučajeva imali veću frekvencu ES (4/7). Ovakvo zapažanje odgovara literaturnim podacima i činjenici da se retki ES registruju češće kod karotidne okluzivne bolesti, a frekventni kod mehaničkih valvula (70). Kimura sa saradnicima u svom radu na 28 bolesnika registruje MES kod 10 bolesnika (35%). Proizvoljno je podelio MES (+) grupu na pacijente sa retkim ES (<10/30min) i na grupu pacijenata sa čestim ES (>10/30min). Nije utvrdio statistički značajnu razliku u učestalosti arterijske bolesti između ove dve grupe pacijenata (149).

Kod 12 (8%) bolesnika iz grupe MES (+) registrujemo prisustvo i atipičnih ili nespecifičnih ES koji nisu zadovoljavali jedan od definisanih kriterijuma identifikacije embolusa (automatskom detekcijom definisani kao HITS-ovi). Najčešće je to bio zvučni fenomen. Ovi embolusni signali su prilikom on-line analize registrovani kao atipični ili su prepoznati kao takvi i uzeti u obzir za istraživanje naknadnom off-line analizom. U većini studija rutinski su izbačeni ME signali niskog intenziteta. Ali i među ovim signalima se mogu naći realni MES. Pojava i registrovanje ovakvih signala realno povećava šansu za pronalaženjem ME signala visokog intenziteta. Telman sa saradnicima registruje statistički značajnu povezanost između kasnije pojave ME signala visokog intenziteta kod bolesnika sa ranije registrovanim ES niskog intenziteta i zaključuje da treba obratiti pažnju na MES niskog intenziteta kao moguće markere klinički značajne embolizacije (150).

## ***6.2. Pojava MES, demografske karakteristike i faktori rizika***

U našem uzorku bolesnika sa akutnim ishemijskim cerebrovaskularnim događajem veća je zastupljenost osobe muškog pola (72%:28%). Mikroemboluse smo registrovali kod 40 (37.0%) muškaraca i kod 12 (28.6%) žena. Nismo registrovali da pol statistički značajno utiče na pojavu MES.

Veća zastupljenost muškaraca u našem uzorku posledica je pre svega veće incidence IMU kod muškaraca koja je zabeležana u različitim bolničkim istraživanjima (151), kao i

činjenice da je muški pol prediktor aterotrombotičnog ishemijskog moždanog udara koji prednjači u našem uzorku. Bartman sa saradnicima istražujući pojavu MES kod bolesnika samo sa karotidnom okluzivnom bolešću registruje statistički značajno češću pojavu MES kod osoba muškog pola (OR = 16.9, 95% CI 1.1-259; p = 0.04) (152). Primećujemo da u istraživanjima koja obuhvataju pacijente sa neselektivnim moždanim udarom ne postoji statistički značajna korelacija pola i pojave MES (143,35).

U uzorku od 150 bolesnika prosečna starost je bila 57,7 godina, najmlađi bolesnik je imao 18 godina, a najstariji 84 godine. U grupi MES (+) bolesnika prosečna starost je nešto veća i iznosila je 61,00. Najniža je prosečna starost bolesnika u MES (-) grupi i iznosi 55,71 godinu.

Bartman, Gao i Valton sa sar. beleže prosečnu životnu dob ispitanika sa registrovanim cerebralnim MES koja se kreće od 64,3 : 65,8 : 67,5 godina (152, 153,154). Naši ispitanici su u proseku nešto malo mlađi od ispitanika u istraživanjima drugih autora što sa jedne strane može da bude rezultat nižeg prosečnog životnog veka stanovništva na ovim prostorima, ali i razlike u strukturi ispitanika (155). U našem radu pored bolesnika sa aterotromboznim i kardioembolijskim moždanim udarom koji su u proseku nešto stariji, prisutni su u značajnom broju i bolesnici sa lakunarnim moždanim udarom i MU nepoznate etiologije i ređeg poznatog uzroka koji imaju nižu prosečnu starost (156).

Posmatrajući distribuciju bolesnika prema pojedinim starosnim kategorijama, registrovali smo statistički značajnu razliku u detekciji MES u odnosu na starost pacijenta ( $\chi^2 = 6.933$ , p=0.031). Dok su kod mlađih pacijenata pozitivni mikroembulusi registrovani kod svakog sedmog (13,8%), ovaj broj je značajno veći kod pacijenata starosti 45-70 godina (40,0%), odnosno starijih od 70 godina (38,7%). U kategoriji mlađih bolesnika u našem istraživanju se uglavnom nalaze bolesnici sa MU nepoznatog ili ređeg poznatog uzroka kod koji se MES ređe registruju. Bolesnici sa aterotromboznim MU kao embolijski najpotentniji pripadaju starosnoj kategoriji od 45-70 godina i kategoriji starijih od 70 godina, te na taj način možemo objasniti pojavu pozitivne korelacije starije životne dobi i MES. Gao sa sar. u svome istraživanju beleži pojavu pozitivnih cerebralnih MES kod 60.5% bolesnika starijih od 65 godina života (153).

Analizirajući konvencionalne faktore rizika za CVB i pojavu MES utvrđeno je značajno veće prisustvo cerebralnih ME među pacijentima sa hipertenzijom (41,7% vs.

19,1%) ( $\chi^2 = 7.277$ ,  $p = 0.007$ ). U našem ispitivanom uzorku kao i u svim dostupnim bolničkim i populacionim istraživanjima hipertenzija je pojedinačno najučestaliji faktor rizika koji predisponira nastanku svih IMU, pre svega lakunarnom ali i aterotromboznom. U našem istraživanju se registruje u 68,6% slučajeva, što je više nego u mnogim populacionim istraživanjima (157).

Naši rezultati pokazuju i visoku učestalost mikroembolusnih signala kod pacijenata sa dijabetesom. Kod svakog drugog pacijenata (50%), detektovani su cerebralni ME, što je značajno veći broj u odnosu na prisustvo MES kod pacijenata bez dijabetesa (29.8%) ( $\chi^2 = 4.917$ ,  $p = 0.027$ ).

Kod svakog drugog, trećeg bolesnika sa dislipidemijom registrujemo prisustvo MES, i kod svakog četvrtog bez registrovanog poremećaja metabolizma masti, ova razlika međutim nije statistički značajna.

Del Setta u svome radu registruje statistički značajnu povezanost faktora rizika (starost, hipertenzija, dislipidemija, pušenje cigareta ) i pojave MES (147). Drugi autori u svojim istraživanjima ne beleže statistički značajan uticaj faktora rizika na pojavu MES (153,158,154).

Rezultati multivarijantne analize u našem istraživanju ne potvrđuju prediktivni značaj hipertenzije, dijabetesa i starije životne dobi na pojavu ES.

Ovakva kontradiktornost u rezultatima svakako je posledica sa jedne strane različite strukture ispitanika i etiološkog uzroka IMU, a sa druge strane bolje ili lošije kontrole korektibilnih faktora rizika za IMU u određenoj populaciji.

Analizirajući prisustvo ranijeg IM i pojavu cerebralnih MES nismo uočili statistički značajnu povezanost. Ni jedan naš pacijent nije imao akutni infarkt miokarda unutar četiri nedelje pre nastanka cerebrovaskularne epizode niti tokom hospitalizacije kada je mogućnost cerebralne embolizacije pa i registrovanja MES najveća (159). Kod tri bolesnika registrujemo prisustvo MES, kod sva tri bolesnika hronična ishemijska bolest srca koegzistira sa drugim mogućim izvorom embolizacije a to je signifikantna karotidna okluzivna bolest na simptomatskoj strani, što je govorilo u prilog najverovatnije arterijsko-arterijske embolizacije.

Posmatrajući pojavu cerebralnih ME u odnosu na prethodni tranzitorni ishemijski atak, zabeležili smo kod nešto malo više od polovine ispitanika sa prethodnim TIA 8/15



(53.3%) prisustvo cerebralnih ME, međutim statistička značajnost rezultata ne postoji. Takav podatak beleže i drugi autori u svojim studijama sa neselektivnim MU (143). Kaposzta u svom radu takođe ne navodi statistički značajnu povezanost prethodne epizode TIA ali ni prethodne epizode IMU i pojave MES (148). Tong sa sar. beleži češću pojavu prethodne epizode cerebrovaskularnog događaja (TIA ili IMU) kod bolesnika sa aterotromboznim MU ali bez statističke značajnosti. Pacijenti koji su imali više registrovanih ES su imali i češće pojavu ranijih epizoda cerebrovaskularnog događaja (35). U našem ispitivanom uzorku prethodni TIA registrujemo kod 12 bolesnika sa aterotrombotičnim MU, 7 od 8 (87%) bolesnika sa registrovanim cerebralnim MES pripada tom etiološkom podtipu. TIA je nezavistan faktor rizika za IMU, a većina istraživača ukazuje na povezanost TIA i aterotrombotičnog MU. Rizik od MU je najveći neposredno nakon TIA i opada sa vremenom te se u tom smislu može posmatrati i pojava registrovanih MES.

### ***6.3. MES i podtipovi ishemijskog moždanog udara***

Visoka zastupljenost MES registrovana je u populaciji bolesnika sa aterotrombotičnim moždanim udarom (50.7%). Neočekivano visoko prisustvo zabeleženo je i kod bolesnika sa lakunarnim MU (33,3%). U kategoriji kardioembolijskog IMU, 14,3% bolesnika je imalo registrovane MES. Kod bolesnika sa nepoznatim uzrokom IMU cerebralne mikroemboluse registrujemo kod 27,3% ispitanika. ES ne registrujemo kod bolesnika sa ređim uzrokom IMU. U našem istraživanju MES su registrovani kod svakog drugog pacijenta sa aterotromboznim moždanim udarom što je značajno veći broj u odnosu na prisustvo MES kod bolesnika sa kardioembolijskim MU (14.3%) ( $\chi^2 = 17.716$ ,  $p < 0.001$ ).

TOAST klasifikacija je najčešće korišćen klasifikacioni sistem koji u najvećoj meri može da definiše etiologiju ishemijskog moždanog udara. Posmatrajući TOAST klasifikaciju, MES se registruju pre svega kod pacijenata sa embolijskom etiologijom MU ili TIA (aterotrombotični MU, kardioembolijski MU). Pregled studija sprovedenih u akutnoj fazi MU pokazuje da su embolusi prisutni kod pacijenata kod kojih je embolijski izvor prisutan. U rezultatima nekih istraživanja se beleži prisustvo MES i kod bolesnika sa neembolijskim MU (lakunarni MU) iako značajno manje nego u drugim etiološkim

podtipovima (160,161,139). U najvećem broju studija, MES nisu zabeleženi kod bolesnika sa lakunarnim moždanim udarom, uključujući i najveću studiju Poperta i saradnika (143). U radu Idicule i sar. 1/3 pacijenata sa embolijskim izvorom embolusa ima registrovane MES i samo 1/8 pacijenata sa neembolijskom etiologijom. Od 10 pacijenata sa registrovanim MES, 8 (80%) pacijenata ima aterosklerotsku bolest velikih krvnih sudova ili neki od kardijalnih izvora embolizacije (138). U našem istraživanju od 52 pacijenta sa registrovanim MES, 44 pacijenta imaju aterotrombotični ili kardio-embolijski MU što korelira sa literaturnim podacima. Međutim zabeležena prevalenca MES kod kardioembolijskog MU (izuzimajući mehaničke valvule) je prema literaturnim podacima znatno niža nego kod bolesnika sa aterotromboznim moždanim udarom što je u skladu sa našim zabeleženim rezultatima.

Rezultati multivarijantne regresione analize izdvajaju aterotrombotični MU tj. aterosklerotsku bolest velikih krvnih sudova kao jedini prediktor pojave ME. Slične rezultate u svom radu beleži i Koennecki sa sar (160).

U ranijim istraživanjima Lunda sa sar. i Poperta sa sar. prevalenca MES kod pacijenata sa MU embolijske etiologije bila je 10% i 43%, u odnosu na pacijente sa neembolijskim MU gde je iznosila 2,9% i 19%. Prevalenca MES kod bolesnika sa lakunarnim MU iznosila je 0% i 17,6%. (161,143). Slične rezultate u svom radu navodi i Tong sa sar. On registruje ukupno 11% MES kod 38 pacijenata sa IMU. U grupi bolesnika sa pretpostavljenim snažnim embolijskim izvorom (karotidna stenoza >70%, atrijska fibrilacija, protetičke srčane valvule, sveži IM, dilatativna kardiomiopatija) registruje 17% MES. U grupi bolesnika sa embolijskim izvorom nejasnog kliničkog značaja (PFO, ASA, hronični tromb leve komore, okluzija karotidne arterije) registruje 10% MES, a u grupi bolesnika bez poznatog embolijskog faktora rizika ne registruje MES (35).

Relativno visoko prisustvo ES u grupi bolesnika sa lakunarnim MU u našem uzorku koje ne odgovara literaturnim podacima je posledica malog broja bolesnika sa lakunarnim MU i registrovanim prisustvom potencijalnih embolijskih izvora kod tri bolesnika.

Kod bolesnice sa ranije verifikovanom recidivirajućom plućnom tromboembolijom (PTE), nakon lakunarnog IMU ambulantno registrujemo nakon mesec dana akutni koronarni događaj, potom i TIA. Bolesnica ima sve konvencionalne faktore rizika za

CVB (arterijsku hipertenziju, dislipidemiju, diabetes mellitus, pušenje, hereditet), registrovanu obostranu nesignifikantnu karotidnu aterosklerotsku bolest, ali i ambulantno registrovanu primarnu trombofiliju. Prisustvo egzulcerisanog aterosklerotskog plaka sa nesignifikantnim stepenom stenozе kod drugog bolesnika može biti izvor ES. Kod trećeg pacijenta registrujemo prisustvo heterogenog plaka neravne površine bez hemodinamski značajne stenozе. Kod dva pacijenta nismo registrovali prisustvo potencijalnog embolijskog izvora.

Embolusi iz pretpostavljenog embolijskog izvora mogu završiti i u perforantnim arterijama čime se može objasniti prisustvo MES i kod lakunarnog infarkta. Prema literaturnim podacima embolija je uzrok lakunarnog infarkta u 18-25% slučajeva (162,163).

Priroda MES kod bolesnika sa neembolijskim MU i dalje je nejasna. Telman sa saradnicima u svom radu pretpostavlja da oni predstavljaju prolaznu pojavu koja se odnosi na reološke osobine krvi ili razložene trombe. On registruje razlike u karakteristikama ES (u intenzitetu i dužini trajanja) kod bolesnika sa neembolijskim MU i bolesnika sa asimptomatskom stenozom karotidne arterije kao pretpostavljenim embolijskim izvorom i zaključuje da ovakvi nalazi govore u prilog najverovatnije različitih mehanizama odnosno različitog porekla nastanka MES kod pojedinih etioloških podtipova (164).

Iako specifičnost MES u određivanju embolijske etiologije nije u potpunosti jasna, prisustvo MES snažno sugerise mogućnost postojanje embolijskog izvora. Dalja diferencijacija bi bila moguća utvrđivanjem lokalizacije embolusa.

U našem uzorku MES (+) bolesnika, kod 37 (71,5%) cerebralne ME registrujemo jednostrano na simptomatskoj strani. Kod tri četvrtine (75,7%) bolesnika sa takvom prezentacijom MES dijagnostikovana je bolest velikih krvnih sudova. Kod 4 (7,70%) bolesnika smo registrovali ME jednostrano na asimptomatskoj strani. Kod 11 (21,1%) pacijenata MES registrujemo bilateralno.

U našem uzorku beleži se značajno više registrovanih ES na simptomatskoj strani bez obzira na etiološki podtip. Pojava ES na asimptomatskoj strani, računajući i bilateralno registrovane MES kod naših bolesnika sa aterotromboznim MU se može objasniti u velikom procentu prisustvom obostrane aterosklerotske bolesti velikih krvnih

sudova. Slične rezultate u svom radu beleži i Idicula sa sar. (138), registrujući prevalencu MES na ipsilateralnoj strani (95CI) 20 (7-33)%, na kontralateralnoj strani (95CI) 10 (11-39)%, obostrano (95CI) 25 (8-29)%. Zuromski u svojim rezultatima kod bolesnika sa obostranim stenozama registruje više embolijskih signala sa simptomatske strane (35,7:7,1) (158,165). Značajna razlika u detekciji ES između simptomatske i asimptomatske strane može sugerisati značaj ES u nastanku aktuelnog cerebrovaskularnog događaja.

U literaturnim podacima MES se češće registruju na simptomatskoj strani kod pacijenta sa visokim stepenom karotidne stenozе, disekcije karotidne arterije, intrakranijalne stenozе, dok se bilateralno češće registruju kod pacijenata sa kardijalnim izvorom embolusa (153, 166,167,168, 169). Popert i Sadiković u svojim istraživanjima međutim dolaze do zaključka da sama metoda može sugerisati, ali ne može napraviti jasnu distinkciju između embolusa karotidne i kardijalne etiologije bez obzira na lokalizaciju na šta ukazuju i naši rezultati (143).

#### **6.4. MES i karotidna okluzivna bolest**

Prevalenca MES je visoka kod pacijenata sa karotidnom stenozom. Ta prevalenca se u različitim istraživanjima kretala od 20-90%. U većini istraživanja je registrovana prevalenca veća od 30% kod bolesnika sa simptomatskom karotidnom stenozom (40). Velike razlike u prisustvu mikroembolusa u istraživanjima mogu se pripisati razlici u vremenu detekcije u odnosu na ishemijski događaj, eventualnom korišćenju antitrombotične terapije neposredno i u vreme detekcije i u samoj homogenosti uzorka.

U našem istraživanju mikroembolusne signale registrujemo statistički značajno češće iznad simptomatske u odnosu na asimptomatsku karotidnu arteriju (47,9% vs. 24,3%) ( $\chi^2=5.636$ ,  $p=0.018$ ), što odgovara literaturnim podacima (40, 62, 55).

Istraživanja vezana za asimptomatsku i simptomatsku stenozu jasno pokazuju značajno više MES iznad simptomatske u odnosu na asimptomatsku stenozu. Zbirne analize pokazuju da je taj odnos 43% prema 10% u studijama sa velikim uzorcima (62). Tokom 1 sata monitoringa iznad ipsilateralne ACM, MES mogu biti detektovani i do 50% iznad simptomatske karotidne arterije, u odnosu na asimptomatsku gde se registruju

10-17,5%. Kod simptomatske karotidne stenoze pored veće učestalosti, registruje se i značajno veća frekvencija MES (55).

Prisustvo klinički "nemih" cirkulišućih MES iznad asimptomatske stenoze može biti izvor dodatnih informacija o njenom mogućem embolijskom potencijalu i može biti od izuzetnog značaja za planiranje daljeg tretmana.

Zapaženo je da je prevalencija MES veća u pacijenata sa umerenim ili težim stepenom stenoze u odnosu na one blage (170,171,153).

U našim rezultatima registruje se povećanje učestalosti mikroembolijskih signala sa porastom stepena stenoze. Najveće prisustvo (56%) embolijskih signala registrovano je kod stenoza od 70-90%. Kod stenoza od 50-69% mikroembolusni signali se registruju u 34,6% slučajeva.

Neki autori u svojim radovima registruju povezanost između pojave MES i povišene brzine strujanja krvi (BSK) ili turbulencije u području stenoze odnosno poststenotično, smatrajući da takav režim protoka krvi može mehanički dovesti do stvaranja mikroembolusa. Goertler sa saradnicima zapaža da sa redukcijom brzine protoka kod stenoza većih od 90% dolazi i do redukcije broja ES (172).

U našem istraživanju se registruje pad (14,3%) u pojavi ES sa porastom stepena stenoze iznad 90%. Kod okluzije nismo registrovali prisustvo MES.

### ***MES i karakteristike plaka***

Veliki deo IMU su MU tromboembolijske prirode, poreklom iz aterosklerotskog plaka, najčešće karotidne bifurkacije. Takvi moždani udari se efikasno mogu sprečiti karotidnom endarterektomijom. U aktuelnoj kliničkoj praksi selekcija pacijenata za revascularizaciju pre svega podrazumeva identifikaciju simptomatske bolesti a zatim i najčešće procenu ozbiljnosti stepena stenoze. Izolovano posmatrano stepen stenoze ne može biti najbolji prediktor rizika od MU.

Prevalencija MES se značajno povećava kod postojanja komplikovanih aterosklerotskih plakova. Iako ne postoji uniformnost u rezultatima (55), većina studija pokazuje da je nekoliko ultrazvučnih karakteristika plaka kao što su: ulceracija (169), nepravilnost (170), neravna površina tromba (169), heterogenost plaka (170), eholucentnost i hipo-

ehogenost (173) u vezi sa povećanim brojem MES.

U našim rezultatima nije zabeležena statistički značajna povezanost morfologije plaka i pojave MES, iako je zabeležena veća učestalost ES kod heterogenog plaka u odnosu na homogeni (44.3% vs. 27.6%,  $p=0.116$ ).

Slične rezultate u svom radu beleži i Bartman sa sar (152). Telman sa saradnicima u svojoj studiji pokazuje značajno veće prisustvo MES kod pacijenata sa MU i simptomatskom stenozom u odnosu na TIA i asimptomatsku stenozu. Međutim u njegovom istraživanju stepen stenozе i karakteristike plaka nisu signifikantno povezani sa prisustvom i brojem ES (174).

Posmatrajući prisustvo MES u odnosu na ehogene osobine intime zabeležili smo statistički značajno veće prisustvo MES kod bolesnika sa ulcerisanom intimom ( $p=0.009$ ). Slične rezultate beležimo u literaturi (169, 170).

Potencijalni izbor pacijenata za KEA se može poboljšati ako se podaci o stepenu stenozе i morfologiji plaka upotpune plak nestabilnim markerima kao što su cerebralni MES.

Kod pet pacijenata iz našeg uzorka sa registrovanim cerebralnim MES i visokostepenom simptomatskom stenozom je načinjena karotidna endarterektomija unutar tri meseca. Kod jednog pacijenta bez registrovanih MES endarterektomija je načinjena u tom periodu.

U poslednje vreme se istražuju morfološke i molekularne karakteristike plaka koje su povezane sa povećanim rizikom od MU. Sve je jasnije da je ateroskleroza inflamatorna bolest, a ne samo rezultat proste akumulacije lipida. Oštećenje krvnog suda i pridruženi inflamatorni odgovor na oštećenje, esencijalne su komponente ateroskleroze sa još uvek neidentifikovanim okidačem. Mustafa sa sar. u svom istraživanju na pacijentima sa simptomatskom karotidnom stenozom dokazuje povezanost detektovanih MES i in vivo registrovanih parametara plak inflamacije. Prisustvo MES se smatra indirektnim pokazateljem inflamacije i nestabilnosti plaka (175)

### **6.5. MES i srčani izvor embolusa**

Odnos prevalence MES kod srčanog u odnosu na arterijski embolizam u različitim studijama iznosi 3,5% : 20% (Popert i sar.), 17% : 20% (Serena i sar.), 4% : 50% (Kaposzta i sar.), 6,2% : 17,1% (Daffertshofer i sar.) (143,176,148,146). Embolusi srčanog porekla se najčešće registruju bilateralno. Bilateralni embolizam sugerira prisustvo kardijalnog izvora embolusa, ali ne mora uvek biti prisutan, 50% je šansa da se tokom detekcije koja je ograničenog kratkog trajanja embolusi registruju obostrano, što se objašnjava činjenicom da embolizacija nije kontinuiran proces. To je dinamičan proces i ima određen stepen vremenske promenljivosti. U mnogim situacijama kao što je prisustvo AF gde je očekivan broj ES mali može se desiti da se mikroembolusi u ograničenom vremenskom periodu i ne registruju (naročito u uslovima primene rutinskih neportabilnih aparata) (177, 178).

Najveća prevalenca MES kada je u pitanju kardioembolizam se registruje kod mehaničkih srčanih valvula i iznosi oko 60%, dok se kod bioloških ona kreće oko 10%. (69). Slivka sa saradnicima u svome istraživanju registruje 9% ES kod bioloških valvula naspram 92% kod mehaničkih (179). Veliku razliku u stopi embolizacije između tipova veštačke valvule registruje i Tong (180). Visoka frekvencija ES kod mehaničke valvule i njihove karakteristike (snažni, dugog trajanja) ukazuje na prisustvo pre svega vazdušnih embolusa arteficialno nastalih čija je klinička relevantnost mala. Mogli bi oni po svojim ultrazvučnim osobinama odgovarati i izrazito velikim solidnim embolusima ili embolusima sastavljenim od različitih ehogenih materijala. Međutim u najvećem broju slučajeva izostanak korelacije sa kliničkim događajem govori u prilog gasnih (180). U radu M. Skjelland mikroembolusi su zabeleženi samo kod bolesnika sa mehaničkim valvulama 56%, karakteristike solidnih je imalo 12% bolesnika (43). Prisustvo solidnih embolusa bila je jedina varijabla koja je povezana sa cerebrovaskularnim događajem. Solidni embolusi čine jednu trećinu cerebralnih embolusa nakon mehaničke zamene valvule i mogu se detektovati u periodu od 5. dana do 3. meseca nakon operacije. U kojoj meri prisustvo vazdušnih embolusa utiče na kliničke manifestacije zahteva otkrivanje suptilnih neuroloških ispada i neuropsihološko procenjivanje.

U našem radu kod oba bolesnika sa veštačkim valvulama registrujemo MES. Kod bolesnika sa IMU, registrujemo MES pre svega solidnih karakteristika. Radi se o bole-

sniku kod koga je izvršena zamena mitralnog zaliska mesec dana pre nastanka cerebrovaskularnog događaja. Kod drugog bolesnika registrujemo samo MES karakteristika vazdušnih. Bolesnik je imao mehaničku valvulu aortnog ušća i kliničke manifestacije TIA. Kod oba bolesnika tokom drugog i trećeg monitoringa registrujemo prisustvo MES u značajnoj frekvenci (tokom trećeg monitoringa oba pacijenta imaju ES karakteristika vazdušnih).

Među srčanim bolestima relevantnim za cerebralni embolizam poseban značaj ima aatrijalna fibrilacija zbog učestalosti i visokog rizika koji nosi. Aatrijalna fibrilacija je pojedinačno najfrekventniji uzrok kardioembolijskog MU. Međutim pojava MES kod bolesnika sa aatrijalnom fibrilacijom je značajno niža nego kod bolesnika sa stenozom karotide. Prevalenca je veća kod bolesnika sa simptomatskom AF (29%) u odnosu na one sa asimptomatskom AF gde iznosi 10% (67). Del Sette u svojim radovima ne beleži razliku u prevalenci MES u odnosu na njeno kliničko ispoljavanje (147). Češća je pojava MES kod valvularne (42%) nego kod nevalvularne AF (14%) (181).

U našem istraživanju kod jednog bolesnika registrujemo istovremeno prisustvo AF i obostrane karotidne okluzivne bolesti. Prisustvo MES jednostrano na simptomatskoj strani nas je između ostalog opredelilo da ga klasifikujemo kao aterotrombotični IMU.

Kod 13 bolesnika aatrijalnu fibrilaciju smatramo etiološkim uzročnikom IMU. Ni jedan bolesnik nije imao registrovane ES.

Slične rezultate u svom radu beleži i Tong. Kod 13 bolesnika sa AF ne registruje MES, ne registruje ih ni kod dva bolesnika sa hroničnim trombom leve komore. Mikroemboluse registruje kod 2/3 bolesnika sa veštačkim valvulama, kod 1/2 bolesnika sa karotidnom stenozom i kod 1 bolesnika sa PFO (35).

Klinički i prognostički značaj MES kod pacijenata sa AF i protetičkim valvulama nije jasan. Samo nekoliko studija je pokazalo da antikoagulantna terapija može smanjiti učestalost ME kod pacijenata sa AF (68). Teško je na osnovu samo prisustva ili odsustva ES izabrati između antikoagulantne i antitrombocitne terapije. Međutim samo prisustvo MES može sugerisati primenu bilo kog oblika antitrombotične terapije bez obzira na tromboembolijski događaj.

MES se mogu detektovati i kod pacijenata sa skorašnjim IM. Nadareshvili sa saradnicima registruje MES kod 17/100 pacijenata unutar 72 časa od akutnog koronarnog



dogadaja (159). Meseguer i sar. prateći pacijente unutar 14 meseci od akutnog koronarnog događaja registruju 3,4% MES. MES se češće registruju kod pacijenata sa trombom u levoj komori, akinezijom zida leve komore, niskom ejectionom frakcijom na ehokardiografiji (182).

U našem ispitivanom uzorku nije bilo bolesnika sa svežim infarktom miokarda. Mikroembolusne signale registrujemo kod bolesnice koju najpre definišemo kao kriptogeni moždani udar, a nakon otkrivanja tromba u levoj komori kao MU kardioembolijske etiologije. Prisustvo 1 MES sa asimptomatske strane u odsustvu bolesti velikih krvnih sudova ekstra i intrakranijalno upućivao je na kardijalni izvor embolizacije. Nije otkrivena etiologija prisustva tromba u levoj komori, a ishemijski moždani udar je bio prva klinička manifestacija bolesti.

Intrakardijalni tumori spadaju u srčane bolesti sa visokim embolijskim potencijalom. U našem ispitivanom uzorku, MES smo registrovali kod bolesnice čija je etiologija nastanka ishemijskog moždanog udara bila nejasna. TCD detekcijom registrovan je veći broj MES iznad obe ACM. Radilo se o snažnim embolusima, dužeg trajanja čije je bilateralno prisustvo sugerisalo kardijalni izvor embolizacije. Daljom obradom (transorakalna ehokardiografija - TTE i TEE) kod bolesnice je registrovan miksom leve pretkomore izrazito embolijskog potencijala u veličini koja je pretila životno da je ugrozi. Nakon operativnog zahvata MES nisu registrovani.

Telman sa sar. prikazuje slučaj bolesnice kod koje u akutnoj fazi bolesti u dva navrata monitoringom ne registruje MES. To ukazuje na spontanu pojavu, a ne na trajno prisustvo embolizacije čak i u akutnoj fazi bolesti (183). Tendencija miksoma da spontano proizvodi višestruke embolije naglašava potrebu za hiruškom ekscizijom kao jedinom merom primarne i sekundarne prevencije od MU.

U dostupnim istraživanjima i literaturnim podacima zabeležena prevalenca MES kod srčanih bolesti je veoma varijabilna što je svakako rezultat heterogenosti potencijalnih srčanih embolijskih izvora, a nedostatak velikih studija je rezultirao i nepostojanjem dovoljno informacija o značaju ES kao prediktora daljeg ishoda kod ovih pacijenata (184).

## ***6.6. Pojava MES i kriptogeni moždani udar***

Etiologija jedne trećine ishemijskih moždanih udara ostaje nepoznata. Radi se o kriptogenim moždanim udarima kod kojih dijagnozu ne možemo postaviti i pored kompletne evaluacije, zbog nekompletne načinjene evaluacije ili zbog postojanja dva ili više uzroka IMU zbog čega se ne možemo odlučiti za definitivnu dijagnozu. Kod pacijenata mlađih od 55 godina života češće se registruje kriptogeni MU u poređenju sa starijom populacijom gde kao uzroci dominiraju atrijalna fibrilacija i ateroskleroza (185,186).

Napredak u tehnikama snimanja i bolje razumevanje patofiziologije MU doveli su do preispitivanja dela etiologije kriptogenog moždanog udara. Postoji ubedljiv dokaz da je većina kriptogenih moždanih udara tromboembolijske prirode, ostatak čine vaskulopatije i koagulopatije. Smatra se da tromb potiče iz različitih potencijalnih embolijskih izvora. To su najčešće srčani izvori manjeg ili prikrivenog embolijskog potencijala, vene putem paradoksalne embolizacije, neokluzivne aterosklerotske promene aorte, karotidnih i cerebralnih arterija (187,188). Govorimo o posebnom entitetu kriptogenog moždanog udara kod koga nismo utvrdili postojanje značajne proksimalne karotidne stenoze i velikog kardijalnog embolijskog izvora, a morfološki odgovara ne-lakunarnom. Ovaj embolijski MU nepoznate etiologije sugerše primenu antikoagulantne terapije kao verovatno efikasnije (189). Dijagnostički protokol kod ovih bolesnika podrazumeva primenu TEE, 24h holter - EKG, CT, MR angiografiju luka aorte, duplex vena DE, testove koagulacije. U pokušaju postavljanja dijagnoze posebno mesto zauzima primena TCD sa kontrastom - bubble testa i TCD monitoringa cerebralnih ME.

PFO se može dijagnostikovati kod 40-50% pacijenata sa kriptogenim MU. U nekim studijama se taj procenat kreće od 22-88%. Međutim samo prisustvo PFO kod ovih bolesnika nije dovoljno da se postavi dijagnoza paradoksalne embolizacije, odnosno da se prisustvo PFO poveže sa nastankom IMU (190). Samo nekoliko studija se bavilo postupkom otkrivanja solidnih embolusa kod pacijenata sa prisutnim PFO. Shariat sa sar. registruje u svojoj studiji na 62 bolesnika sa PFO i 34 bez PFO nesignifikantno veću incidencu MES kod bolesnika sa PFO ( 27,4% : 17,6%). Zabeležena frekvenca MES kod pacijenata sa PFO je signifikantno veća nego kod pacijenata bez PFO. MES su signifikantno povišeni u grupi pacijenta sa udruženim PFO i ASA (191). Droste sa sarad-

nicima u svojoj studiji beleži slične rezultate i registruje MES kod 3/14 pacijenata sa PFO (21%) (192).

Kod 4 od 28 bolesnika u našem istraživanju sa prolaznim foramenom ovale registrovali smo prisustvo i solidnih MES (14,2%).

U našem uzorku registrovano je 11 (21%) bolesnika sa IMU nepoznate etiologije pri otpustu, kod 3 (27,3%) smo registrovali pojavu cerebralnih MES (kod 2 pacijenta najverovatnija embolijska etiologija je ostala nerazjašnjena, a kod treće pacijentkinje post-hospitalno je utvrđeno postojanje PFO i ASA). U uzorku od 150 pacijenata udeo MES (+) pacijenata sa kriptogenim moždanim udarom iznosi 2%.

Droste sa sar. u svom istraživanju takođe registruje samo 2,7% MES (+) bolesnika sa MU nepoznate etiologije (192).

Iako registrovana relativno niska prevalenca MES u ovoj etiološkoj podgrupi, smatramo da upotreba TCD detekcije kao metode skrininga upravo kod ovih pacijenata može imati veliki klinički značaj u traganju za skrivenim embolijskim izvorima i može sugerisati dalji odabir odgovarajućih dijagnostičkih procedura i najoptimalnije terapijske strategije.

### ***6.7. MES, kliničke manifestacije CV događaja na prijemu i radiološki nalaz***

U našem ispitivanom uzorku među bolesnicima sa TIA, devet (33,3%) je imalo registrovane cerebralne MES. Četrdeset i tri bolesnika sa IMU (35%) je imalo registrovane MES.

Slične rezultate u svom radu beleži i Jovanović sa saradnicima (193). Kod 10 pacijenata (35,7%) od 28 sa TIA registruje MES, kao i kod 4 (26,6%) od 15 bolesnika sa IMU. Isti autor na 150 pacijenata sa TIA i 50 kontrolnih pacijenata beleži pojavu MES kod 22,7% pacijenta od cele grupe i kod 68,1% bolesnika sa TIA embolijske etiologije (194).

U radu Gucuyener i sar. MES su registrovani u većem procentu (39,1%) kod pacijenata sa MU (TACI/PACI), u odnosu na bolesnike sa lakunarnim infarktom (26,0%) ili tranzitornim ishemijskim atakom (27%), ali bez statistički značajne razlike (167).

Sa aspekta radiološke klasifikacije postoji značajna razlika između tipova infarkta i

distribucije embolusnih signala prema literaturi. Najveći broj MES je zabeležen kod pacijenata sa teritorijalnim infarktima (39,9%), potom kod lakunarnih infarkta (26,7%) i kod pacijenata sa urednim nalazom (26,7%). Iako su MES registrovani kod bolesnika sa lakunarnim infarktom i kod bolesnika bez ishemijske lezije rezultati nisu bili statistički značajni (11).

U našim rezultatima se ne registruje statistički značajna razlika u pojavi MES u odnosu na prisustvo i veličinu mofološke lezije ( $p=0.284$ ). Velika učestalost bolesnika sa urednim neuroradiološkim nalazom posledica je pojave tranzitornog ishemijskog ataka kao kliničke manifestacije cerebrovaskularne bolesti i postavljene kliničke dijagnoze ishemijskog moždanog udara (bez radiološke potvrde). A prisustvo lakunarnih ishemijskih lezija zabeleženo je kod bolesnika sa potencijalnim srčanim izvorima embolizacije i karotidnom okluzivnom bolešću u značajnoj meri.

Ono što je važno istaći je činjenica da se mikroembolusi izuzetno retko, samo u pojedinačnim slučajevima, mogu povezati sa kliničkim znacima i prisustvom cerebralne ishemije. Objašnjenje je jednostavno, mikroembolusi su čestice veličine od 20-100 mikrometara i kao takvi retko predstavljaju emboliju dovoljnu da izazove kritičnu stenozu čak i distalnih arterijskih segmenata malog kalibra (146).

U našim rezultatima nije zabeležena značajna razlika u ispoljavanju stepena neurološkog deficita u odnosu na pojavu MES. Posmatrajući stepen neurološkog deficita meren NIHSS skalom na prijemu možemo reći da je najveći broj bolesnika imao blag i umeren neurološki deficit, bez statistički značajne razlike. Gao sa saradnicima u svom istraživanju beleži da je 25% bolesnika sa MES imalo blag neurološki deficit, 55% umeren neurološki deficit, a 17% težak neurološki deficit (153).

Nije zabeležena ni korelacija između frekvence embolijskih signala (<10, >10) i težine neurološkog deficita na prijemu (NIHSS). Kimura u svom istraživanju ne registruje korelaciju između frekvence embolijskih signala (<10, >10) i DWI pozitivnih lezija na MRI pregledu endokranijuma (149).

## ***6.8. Efekat terapije na pojavu MES***

Mali broj studija se bavi efektom antitrombotičke terapije ordinirane pre i neposredno nakon nastanka cerebrovaskularnog događaja na pojavu ES.

U našem istraživanju od 150 bolesnika, 104 (69,3%) nisu uzimala antitrombotičku terapiju pre dolaska u bolnicu. Kod 31,7% bolesnika je registrovana pojava cerebralnih MES. U grupi bolesnika koji su uzimali aspirin 45% bolesnika je imalo cerebralne MES. Mali broj bolesnika je uzimao clopidogrel svega 4, kod 2 bolesnika (50%) smo registrovali MES što nema statistički značaj. Pacijent koji je uzimao aspirin i clopidogrel nije imao registrovane MES. Devet bolesnika je uzimalo peroralnu antikoagulantnu terapiju, kod 3 (33,3%) bolesnika smo registrovali prisustvo MES. Nismo našli statistički značajnu razliku u pojavi cerebralnih MES u odnosu na prethodno kontinuirano korišćenu antitrombotičku terapiju.

Kaposzta sa sar. i Tong sa sar. u svojim rezultatima ne registruju statistički značajnu povezanost prethodne terapije (antiagregacione ili antikoagulantne) sa pojavom ES (148, 180).

Relativno visok procenat ES kod bolesnika koji su uzimali terapiju može nam ukazivati na "malignost" registrovanih MES što bi podrazumevalo planiranje agresivnijeg tretmana ovih bolesnika u smislu adekvatnog odabira antitrombotičkog leka ili pak planiranja hiruške intervencije.

Sa druge strane možemo razmišljati i o otpornosti registrovanih mikroembolusa na terapiju kao rezultat rezistencije na aspirin koju Dason sa sar. registruje upravo kod bolesnika sa prisutnim MES i simptomatskom stenozom karotidne arterije sugerišući prilagođavanje antiagregacione terapije u cilju smanjenja stope ME i ishemijskih vaskularnih događaja (195).

Različiti rezultati se registruju i u pogledu neposrednog tretmana na pojavu MES. Hashemilar registruje redukciju pojave i broja MES nakon uvođenja antitrombocitne terapije bez statistički značajne razlike u efektu aspirina i clopidogrela (u grupi pacijenata lečenih aspirinom registruje 30% bolesnika sa MES, u grupi pacijenata lečenih clopidogrelom registruje 20% pacijenata sa MES) (196).

U našem istraživanju svi pacijenti tokom prvog TCD monitoringa imaju neki oblik antitrombotičke terapije. Ne možemo isključiti mogućnost da smo izolovali podgrupu

pacijenata sa MES koji perzistiraju uprkos nastavljenoj terapiji što kod tih pacijenata ukazuje na veći rizik od mogućeg ponovljenog embolizma.

Peroralna antikoagulantna terapija ordinirana je u kombinaciji sa terapijskim dozama niskomolekularnog heparina kod 31 bolesnika, kod 6 (17,6%) bolesnika registrujemo cerebralne ME. Utvrđen je statistički značajno manji broj registrovanih MES među pacijentima sa peroralnom antikoagulantnom terapijom u odnosu na pacijente sa antiagregacionom terapijom (19,4% vs. 38,5%).

Slivka sa saradnicima (137) u svome radu na 78 bolesnika sa akutnim moždanim udarom, ES registruje kod 40 bolesnika. Prateći efekat antikoagulantne terapije kod bolesnika sa akutnim ishemijskim moždanim udarom tokom lečenja registruje manju učestalost ES kod pacijenata sa terapijom (32,4%) u odnosu na pacijente koji nisu dobili terapiju (46,3%).

U našem ispitivanom uzorku pet pacijenata je podvrgnuto trombolitičkom tretmanu (3,3%), kod 2 (40%) smo registrovali pojavu MES. Idicula u svom radu na 40 pacijenata registruje 24 (60%) pacijenta koja su bila podvrgnuta trombolitičkom tretmanu i beleži veću prevalencu MES kod tromboliziranih (29,2% vs. 18,8%). Pretpostavlja se da bi MES kod tromboliziranih pacijenata mogli biti i fragmenti tromba registrovani distalno. Jasan zaključak se nije mogao izvući u ovom istraživanju jer rezultat nije imao statistički značaj (138).

Ni jedan naš bolesnik nije imao registrovane mikroemboluse nakon sprovedene karotidne endarterektomije tokom trećeg kontrolnog monitoringa što odgovara literaturnim podacima (14).

Efekat ordinirane terapije bi smo mogli posmatrati i sa aspekta iščezavanja MES tokom serijskog monitoringa i smanjenja njihove frekvence. Rezultat bi mogao biti efekat antitrombotičke terapije ali ga moramo posmatrati sa rezervom zbog činjenice da je embolizacija vremenski uslovljena i da to zapravo može biti njen prirodni tok u odnosu na cerebrovaskularni događaj.

Embolusni signali perzistiraju tokom drugog monitoringa kod pet bolesnika sa clopidogrelom, četiri bolesnika sa antikoagulantnom terapijom, tri bolesnika sa aspirinom i kod jednog bolesnika sa dvojnog antiagregacionom terapijom. Tokom trećeg monitoringa MES se održavaju kod dva bolesnika sa veštačkim valvulama (POAK terapija) i

kod jednog bolesnika sa aterosklerozom velikih krvnih sudova (clopidogrel). Rezultati nisu statistički obrađivani zbog malog uzorka.

U literaturi su zabeležena i ispitivanja autora koji registruju smanjenje frekvence ME samo nakon korekcije faktora rizika, štetnih navika i upotrebe statina kod pacijenata sa asimptomatskom karotidnom stenozom sugerišući da bi efekat od agresivnijeg tretmana i revaskularizacije imali oni pacijenti kod kojih perzistira pojava ES (197).

### ***6.9. MES i predviđanje ishoda nakon MU***

Nedovoljan broj studija obrađuje značaj cerebralnih ME u predviđanju ishoda i daljeg ponavljanja vaskularnih događaja nakon IMU. Najčešće zbog malog uzorka nije analiziran nezavisni doprinos MES nastanku ranog ishemijskog recidiva ili ukoliko je rađen, period praćenja pacijenata je bio duži. Većina sprovedenih studija ipak pokazuje da cerebralni ME jesu nezavistan prediktor budućih cerebrovaskularnih događaja (recidiv MU, TIA) (142,154,153,60,138), naročito kod aterijskih izvora embolizacije (karotidna bolest). Zbog niske prevalencije embolijskih signala kod srčanih bolesti i malog broja sprovedenih studija u najvećoj meri nije analiziran prediktivni značaj MES srčanog porekla (198).

Kod pacijenata sa simptomatskom stenozom karotide, čak i u prisustvu antitrombotične terapije pojava ponavljanja nekog ishemijskog događaja u okviru prvog meseca je opisana u 10-15% pacijenata sa prisutnim MES (199,154), a prisustvo MES kod pacijenata sa IMU je prepoznato kao prediktor ranog ishemijskog recidiva sa devetostrukim povećanjem rizika u odsustvu antitrombotične terapije (200). U radu Valtona i saradnika se prati pojava ranog recidiva u grupi od 32 pacijenta sa karotidnom okluzivnom bolešću. Kod 6 pacijenata je registrovano prisustvo cerebralnih MES. Tri pacijenta (50%) su imala ponovljeni vaskularni incident (TIA ili IMU) u zoni vaskularizacije iste arterije. Jedan pacijent bez registrovanih cerebralnih ME je imao recidiv MU (154). Tong sa saradnicima registruje da pacijenti sa prisutnim MES takođe imaju češću pojavu novog neurološkog deficita (35). Iz njegovih podataka kao i iz rada Valtona teško je proceniti da li je prisustvo MES nezavistan faktor ili je ishod vezan za osnovno zdravstveno stanje pacijenta. Gao sa saradnicima u svojoj studiji pokazuje pozitivnu korelaciju MES kao

nezavisne varijable i ponovljenog vaskularnog događaja kod bolesnika sa intrakranijalnom stenozom u periodu praćenja od tri godine, registrujući više od polovine ponovljenih događaja u prvih mesec dana (153).

U našem ispitivanom uzorku ponovljeni vaskularni incident (IMU, TIA) desio se kod 9 (17,3%) bolesnika sa prisutnim MES. Prvi ispitanik je imao dva etiološki moguća izvora embolusa, od ranije verifikovanu AF (na POAK terapiji) i obostranu signifikantnu stenozu karotide. MES su zabeleženi iznad simptomatske strane. U drugom praćenju bez detektovanih ES. Nakon mesec dana registrujemo ponovljen IMU u istom vaskularizacionom području. Postavljena je indikacija za karotidnu endarterektomiju simptomatske karotide.

Drugi ispitanik bez do sada registrovanih faktora rizika za CVB, urednog ultrazvučnog pregleda krvnih sudova, bez poremećaja srčanog ritma, shvaćen kao MU nepoznatog uzroka. Bilateralno su registrovani solidni MES, tokom drugog monitoringa prisutni. MRI endokranijuma registruje multiple embolijske infarkte. I pored svih sprovedenih dijagnostičkih procedura (cerebralna MR venografija, Duplex vena donjih ekstremiteta, TTE, TEE, MRI luka aorte, CT angiografija pluća, markeri trombofilije) etiologija je ostala nerazjašnjena. Kontrolnim MRI pregledom registrovan je svež kortikalni infarkt.

Ponovljeni vaskularni incident (TIA i akutni koronarni događaj) registrujemo i kod prethodno opisane bolesnice sa mutacijom za protrombin G20210A. Iako se radi o protrombinskoj mutaciji koja utiče na pojavu venskih tromboza, utvrđena je u nekim istraživanjima i snažna povezanost sa IM ali ne i sa MU. U korelaciji nepostojanja PFO kod bolesnice, pojavu ES i IMU ne možemo vezati za nezavistan uticaj registrovanog genetskog polimorfizma (201,202).

Kod četvrtog pacijenta registrujemo bilateralnu signifikantnu stenozu karotidne arterije i obostrano registrovane MES. Ponovljeni vaskularni incident mesec dana nakon prvog, javlja se u zoni vaskularizacije prethodno asimptomatske karotidne arterije. Načinjena je planirana KEA.

Kod dva pacijenta sa signifikantnim stenozama obe karotidne arterije i registrovanim MES iznad simptomatske strane, registrujemo ponovljeni TIA odnosno IMU. Kod oba bolesnika je postavljena indikacija za KEA.

Kod sedme pacijentkinje ponovljeni ishemijski događaj verifikovan novim DWI



pozitivnim lezijama na MRI pregledu endokranijuma se registruje tokom hospitalizacije. Načinjenim TCD bubble testom u utvrđeno je postojanje PFO. Tokom TCD monitoringa registrovane su salve MES. Registrovano je i postojanje stare DVT. Nakon uvedene peroralne antikoagulantne terapije, bolesnica je bez registrovanih MES i bez novih incidenata.

Kod osme bolesnice registrujemo ponovljen vaskularni incident po isteku trećeg meseca planiranog za praćenje. Pri drugoj hospitalizaciji utvrđeno je postojanje PFO i ASA. Kod jednog bolesnika ponovljen vaskularni događaj je rezultirao fatalnim ishodom. Četiri (44%) od navedenih pacijenata sa ponovljenim ishemijskim događajem je imalo registrovane cerebralne ME i tokom drugog monitoringa.

Goertler sa saradnicima u svom radu na 86 pacijenata, otkriva MES kod 44 pacijenta. Kod 25 pacijenata ES otkriva i tokom drugog monitoringa. Šest ponovljenih vaskularnih događaja registruje samo u ovoj grupi bolesnika i jedan u grupi bolesnika bez registrovanih MES i zaključuje da je ne samo pojava, već i upornost ponavljanja embolijskih signala nezavisni prediktor višekratnog TIA ili IMU (95%CI, 3.5 do 333;  $p < 0.003$ ) (203).

Rezultati multivarijantne regresione analize u našim istraživanjima takođe registruju pojavu MES kao nezavisan prediktivni faktor novog cerebrovaskularnog događaja. Pacijenti sa detektovanim MES imaju 3.7 puta veću šansu za pojavu ponovljenog cerebrovaskularnog događaja (OR=3.691, 95% CI: 1.145, 11.899) u odnosu na pacijente kod kojih nisu registrovani ES.

Do sada je analiziran uticaj velikog broja različitih faktora na rizik od smrtnog ishoda nakon akutnog ishemijskog moždanog udara. Za neke od njih kao što su godine života i težina AIMU postoji konsenzus o negativnom uticaju na preživljavanje, dok za mnoge druge ne postoje jasni stavovi (204,205). Rizik od letalnog ishoda značajno je uslovljen i tipom MU. Najveći letalitet imaju kardioembolijski i MU usled ateroskleroze velikih krvnih sudova (206,207). Rezultati ranijih epidemioloških studija poput Framinghamske, ukazivali su da je smrtni ishod značajno češći kod osoba muškog pola, što u većini novijih studija nije dokazano (208).

U našem uzorku u periodu tromesečnog praćenja umrlo je ukupno 11 pacijenata. Pet (9,6%) pacijenata iz grupe MES (+) i šest (6,1%) iz grupe MES (-) što nije statistički značajno ( $p=0.445$ ). Rezultati najpre univarijantne, a potom i multivarijantne analize u

našem istraživanju kao prediktore letalnog ishoda izdvajaju stariju životnu dob pacijenata, prisustvo dijabetesa i težinu neurološkog deficita (NIHSS >15). Prediktivni značaj prisustva MES na pojavu letalnog ishoda nije potvrđen.

Idicula u svojoj studiji pokazuje trend ka većoj smrtnosti kod MES pozitivnih pacijenata, ali nakon pridruživanja drugih relevantnih faktora za fatalan ishod (starost, NIHSS, pol) nije utvrđena statistički značajna povezanost (138).

Spense sa sar. u svom istraživanju registruje statistički značajnu povezanost pojave ME i predikcije kardiovaskularnog događaja, MU, smrti i nakon korekcije faktora kao što su starost, pol, pušenje, visok pritisak, dislipidemija (197).

Ako analiziramo pojavu nepovoljnog ishoda i ES tokom serijskog monitoringa (održavanja ES tokom 2. monitoringa) možemo reći da je od 13 bolesnika kod šest (46%) registrovana pojava nepovoljnog ishoda. Dva bolesnika su podvrgnuta operaciji (kardiohiruška operacija miksoma i KEA). Kod bolesnika kod kojih je došlo do iščezavanja MES tokom drugog pregleda nepovoljni ishod je registrovan kod 7/38 (18%) bolesnika. Statistički značajno češće se nepovoljan ishod registruje kod bolesnika sa registrovanim MES tokom drugog monitoringa ( $p=0.048$ ). Slične rezultate u svom radu registruje i Iguchi zaključujući da mikroembolusi koji se mogu registrovati sedam dana nakon početka IMU predstavljaju značajnije prediktore recidiva MU (209).

U našem istraživanju nije bilo značajne razlike u stepenu funkcionalne zavisnosti zabeležene na prijemu u odnosu na prisustvo MES. Funkcionalni ishod ili invaliditet nakon MU ne razlikuje se u odnosu na prisustvo ili odsustvo MES ni u literaturnim podacima (140). Idicula sa saradnicima u svom istraživanju pokazuje da postoji povezanost između MES i lošeg funkcionalnog oporavka, ali nakon korekcije sa faktorima od značaja (pol, životna dob, NIHSS) utvrđeno je da ta povezanost nije statistički značajna (138). Postoji mali broj dokaza o uticaju prisustva MES na loš funkcionalni ishod ili invaliditet.

Prisustvo i broj MES registrovan TCD-om ne treba da bude jedina varijabla povezana sa recidivom MU. Choi sa saradnicima u svom istraživanju dokazuje da Power-M mod dopler može pomoći u određivanju kvaliteta MES i diferenciranju podgrupe pacijenata sa malignim MES izračunavajući relativni energetska indeks. Ovi signali su većeg intenziteta (relativni energetska indeks  $\geq 1$ ) i u korelaciji su sa većim osnovnim infarktima (DWI lezije), intraluminalnim trombima, ulcerisanim plakom (CT angiografija)

i lošijim ishodom (mRs). Posmatrajući karotidnu okluzivnu bolest pretpostavka je da je najveći broj MES koji potiče od karotidne stenoze manji od veličine penetrantne arterije (benigni MES). Stenoza sa komplikovanim plakom emituje češće maligne emboluse koji mogu završiti u velikim cirkumferentnim arterijama. Iako studija nije pokazala povezanost malignih MES i ponovljenih vaskularnih događaja u statistički značajnoj meri definisanje rizične podgrupe pacijenata na ovaj način bi takođe podrazumevalo agresivniji terapijski pristup (210).

## 7. ZAVRŠNI KOMENATAR

Rezultati pokazuju da prevalenca asimptomatske mikroembolizacije kod bolesnika sa akutnim moždanim udarom varira između različitih podvrsta moždanog udara, a da sama tehnika može pružiti korisne informacije za identifikaciju i lokalizaciju različitih embolijskih izvora individualno za svakog pacijenta.

Heterogenost rezultata i rezultata autora drugih studija o značaju detekcije mikroembolusa u akutnom moždanom udaru i predikciji embolusa na ponovljeni vaskularni događaj je nametnula potrebu da se uspostavi optimalni protokol monitoringa sa dovoljno dugačkim vremenskim prozorom kako bi metoda imala svoje mesto i veći benefit u rutinskom kliničkom radu.

Za sada, metoda je primarno istraživačka vezana za procenu specifičnih problema izabranih bolesnika sa pretpostavljenim embolijskim moždanim udarom.

Mnogo se očekuje od daljeg usavršavanja aparata za dugoročni ("holter") TCD monitoring (do 8h) koji će u određenoj meri neutralisati efekte vremenske varijabilnosti mikroembolizacije, pomoći u otkrivanju retkih embolijskih signala i poboljšati prediktivnu vrednost snimanja za asimptomatske embolijske signale. Usavršavanje multifrekventnog Embo Dop ultrazvučnog sistema omogućiće napredak u razlikovanju embolusnih čestica i definisanju njihove veličine.

## 8. ZAKLJUČCI

1. Zabeležena prevalenca mikroembolijskih signala u akutnom ishemijskom moždanom udaru iznosi 34,7%. Serijskim monitoringom se registruje smanjenje prevalence i frekvence embolijskih signala.
2. Starija životna dob, hipertenzija i dijabetes statistički značajno su povezani sa pojavom mikroembolusnih signala.
3. Najveća zastupljenost mikroembolusa registrovana je u aterotrombotičnom podtipu ishemijskog moždanog udara.
4. Utvrđen je prediktivni značaj aterosklerotske bolesti velikih krvnih sudova na pojavu MES.
5. Registrovana je statistički značajno češća pojava MES kod simptomatske karotidne stenoze, visokog stepena (70-90%), neravne i ulcerisane površine plaka.
6. Nije utvrđena statistički značajna povezanost pojave MES, kliničkih manifestacija bolesti i neuroradiološkog nalaza.
7. Nije registrovan uticaj antitrombotičke terapije na pojavu mikroembolusnih signala.
8. Zabeležena je veća stopa recidiva IMU i TIA kod bolesnika sa registrovanim cerebralnim mikroembolusima.
9. Utvrđen je prediktivni značaj MES na pojavu recidiva IMU ali ne i prediktivni značaj na pojavu letalnog ishoda
10. Mikroembolusi kao markeri aktivne embolizacije mogu se registrovati primenom transkranijalnog doplera u akutnoj fazi moždanog udara u određenoj meri.
11. Detekcija mikroembolusa u akutnoj fazi IMU može biti od koristi u utvrđivanju embolijske etiologije ishemijskog moždanog udara, naročito aterotrombotičnog.
12. Registrovanje mikroembolusa kod bolesnika sa simptomatskom stenozom karotidne arterije od značaja je za odabir pravovremenih terapijskih mera.
13. Otkrivanje mikroembolusa kod bolesnika sa asimptomatskom stenozom karotidne arterije značajno je za identifikaciju potencijalno rizičnih pacijenata koji zahtevaju praćenje i odgovarajući tretman.

- 14.** Detekcija cerebralnih mikroembolusa može pomoći u identifikaciji pacijenata sa retkim izvorima embolizacije naročito kod bolesnika sa kriptogenim moždanim udarom.
  
- 15.** Serijski TCD monitoring može pomoći u otkrivanju “kasnih embolusa” koji pokazuju veću stopu recidiva IMU.

## 9. LITERATURA

1. Živković M, Šternić N, Kostić V. Ishemička bolest mozga. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 2000.
2. Atlas of heart disease and stroke, WHO 2004. [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/cvd\\_atlas\\_15\\_burden\\_stroke.pdf](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf) (Mackay J, Mensah G: The Atlas of Heart Disease and Stroke. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2004) *Circulation* 2014;128.
3. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, Redgrave JN, Bull LM, Welch SJ, Cuthbertson FC, Binney LE, Gutnikov SA, Anslow P, Banning AP, Mant D, Mehta Z: Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2005;366:1773-1783.
4. World Health Organisation (1978). *Cerebrovascular Disorders (Offset Publications)*. Geneva: World Health Organization. ISBN 9241700432. OCLC 4757533.
5. Di Carlo A. Human and economic burden of stroke. *Age Ageing* 2009;38:4-5.
6. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2009;40(6):2276-93.
7. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
8. Jansen C, Moll FL, Vermeulen FE, van Haelst JM, Ackerstaff RG. Continuous transcranial Doppler ultrasonography and electroencephalography during carotid endarterectomy: a multimodal monitoring system to detect intraoperative ischemia. *Ann Vase Surg* 1993;7 (1):95-101.
9. Hutchinson S, Riding G, Coull S, McCollum Ch. Are Spontaneous Cerebral Microemboli Consistent in Carotid Disease? *Stroke* 2002;33:685.
10. Lopez AD and Murray CJL. The Global burden of disease. *Nature Medicine* 1998;4:1241-1243.
11. Skjelland M, Krohg-Sorensen K, Tennoe B, Brucher R, Russel D. Cerebral microemboli and Brain Injury During Carotid Artery Endarterectomy and Stenting. *Stroke* 2009;40:230.
12. Brucher R, Russel D. Background and principles. In: Tegeler CH, Babikian VL, Gomez CR. *Neurosonology* St Louis: Mosby 1996;231-4.

13. Abbott A.L, Chambers B.R, Stork J.L. Levi C.R, Bladin C.F. Donnan G.A. Embolic signals and prediction of ipsilateral stroke or transient ischaemic attack in asymptomatic carotid stenosis. A multicenter prospective cohort study. *Stroke* 2005;36(6):1128-33.
14. Spencer MP. Transcranial Doppler monitoring and causes of stroke from carotid endarterectomy. *Stroke* 1997;28(4):685-91.
15. Aaslid R, Markwalder T, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocities in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982;57:769-774.
16. Spencer MP, Lawrence GH, Thomas GI, Sauvage LR. The use of ultrasonics in the determination of arterial atheroembolism during open heart surgery. *Ann thorac surg* 1969;8:489-97.
17. Spencer MP, Thomas GI, Nicholls SC, Sauvage LR. Detection of middle cerebral artery emboli during carotid endarterectomy using transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* 1990;21(3):415-23.
18. Basic identification criteria of Doppler microembolic signals. International Cerebral Hemodynamics Society. The International Cerebral Hemodynamics Society Consensus. *Stroke* 1995;26:1123.
19. 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;29:725-729.
20. Doppler C, quoted by DN White. Johann Christian Doppler and his effects - a brief history. *Ultrasound Med. Biol* 1982;8:583-591.
21. Droste DW, Ringelstein EB. Review: Detection of high intensity transient signals (HITS): How and why? *European Journal of Ultrasound* 1998;7:23-29.
22. Droste DW, Markus HS, Nassiri D, Brown MM. The effect of velocity on the appearance of embolic signals studied in transcranial Doppler models. *Stroke* 1994;25:986-991.
23. Markus HS, Loh A, Brown MB. Computerized detection of cerebral emboli and discrimination from artifact using Doppler ultrasound. *Stroke* 1993;24:1667-72.
24. Chung EML, Fan L, Naylor AR, Evans DH. Characteristics of Doppler embolic signals observed following carotid endarterectomy. *Ultrasound Med Biol* 2006;32(7):1011-1023.
25. Russell D, Brucher R. Online automatic discrimination between solid and gaseous cerebral microemboli with the first multifrequency transcranial Doppler. *Stroke* 2002;33:1975-1980.



26. Russel D. Embolus detection: now and the future. *Cerebrovaskular Diseases* 2007;23(1):1-76.
27. Darbellay G, et al. Solid or Gaseous Circulating Brain Emboli: Are They Separable by Transcranial Ultrasound? *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2004;24:860-868.
28. Moehring MA, Spencer MP. Power M-mode Doppler (PMD) for observing cerebral blood flow and tracking emboli. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2002;28(1):49-57.
29. Saqqu M, Dean N, Schebel M, Hill MD, Salam A, Shuaib A, Demchuk AM. Improved Detection of Microbubble Signals Using Power M-Mode Doppler. *Stroke* 2004;35:14.
30. Choi Y, Saqqu M, Asil T, Jin A, Stewart E, Stephenson C, Ibrahim M, Roy J, Boulanger JM, Coutts S, Khan F, Demchuk AM. A combined power m-mode and single gate transcranial doppler ultrasound microemboli signal criteria for improving emboli detection and reliability. *J Neuroimaging* 2010;20(4):359-67.
31. Darbellay GA, Duff R, Vesin JM, Despland PA, Droste DW, Molina C, Serena J, Sztajzel R, Ruchat P, Karapanayiotides T, Kalangos A, Bogousslavsky J, Ringelstein EB, Devuyst G. Solid or gaseous circulating brain emboli: are they separable by transcranial ultrasound? *J Cereb Blood Flow Metab* 2004;24(8):860-8
32. Markus, H.S. and Punter, M. Can transcranial Doppler discriminate between solid and gaseous microemboli? Assessment of a dual-frequency transducer system. *Stroke* 2005;36(8):1731-4.
33. Martin MJ, Chung EM, Ramnarine KV, Goodall AH, Naylor AR, Evans DH. Thrombus size and Doppler embolic signal intensity. *Cerebrovasc Dis* 2009;28(4):397-405.
34. Casty M. Automated detection of microemboli in transcranial Doppler signals]. *Ultraschall Med* 1994;15(5):253-8
35. Tong DC. Transcranial Doppler–Detected Microemboli in Patients With Acute Stroke. *Stroke* 1995;26:1588-1592.
36. MacKinnon, AD, R Aaslid et al. Ambulatory transcranial Doppler cerebralembolic signal detection in symptomatic and asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2005;36(8):1726-30.
37. Saedon M, Dilshad A, Tiivas C, Virdee D, Hutchinson CE, Singer DR, Imray CH. Prospective validation study of transorbital Doppler ultrasound imaging for the detection of transient cerebral microemboli. *Br J Surg* 2014;101(12):1551-5.
38. Pattinson KT., Imray CHE, Markus HS. and MacKinnon A. Transcranial Doppler and carotid artery disease strokes: More than just risk stratification. *Response: Stroke* 2005;36(11):2340-41.

39. Ackerman RH. Ultrasound detection of embolic signals and stroke risk. *Journal Watch Neurology* 2005;(908):3-3.
40. Markus H, MacKinnon A. Asymptomatic embolization detected by doppler ultrasound predicts stroke risk in symptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 2005;36:971.
41. Jaipersad AS., Tiivas C., Walton G., Imray CHE. A novel treatment for embolising carotid dissection. *Case Reports International Journal of surgery* 2012; 3(1):19-21.
42. Tinkler K, Cullinane M, Kaposzta Z, Markus HS. Asymptomatic embolisation in non-valvular atrial fibrillation and its relationship to anticoagulation therapy. *Eur J Ultrasound* 2002;15(1-2):21-7.
43. Skjelland M, Michelsen A, Brosstad F, Svenneving J, Brucher R, Russel D. Solid cerebral microemboli and cerebrovascular symptoms in patients with prosthetic heart valves. *Stroke* 2008;9:1159.
44. Vuković V. Korelacija transkranijalnog doplera sa kliničkim statusom i parametrima koagulacije u otkrivanju moždanih embolusa. MS thesis. Zagreb: School of Medicine. University of Zagreb, 2002.
45. Dahl A, Omdal R, Waterloo K, Joakimsen O, Jacobsen E.A, Koldingsnes W, Mellgren S. I. Detection of cerebral embolic signals in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2006;77(6):774-779.
46. Kumral E, Evyapan D, Aksu K, Keser G, Kabasakal Y, Balkir K. Mikroembolus detection in patients with Takayasu arteritis. *Stroke* 2002;33:712-6.
47. Kumral E, Evyapan D, Oksel F, Keser G, Ali Bereketoglu M, Balkir K. Transcranial Doppler detection of microembolic signals in patients with Behcet's disease. *Journal of Neurology* 1999;246(7):592-595.
48. Specker C, Perniok A, Brauckmann U, Siebler M, Schneider M. Detection of cerebral microemboli in APS-introducing a novel investigation method and implications of analogies with carotid artery disease. *Lupus* 1998;7(2):75-80.
49. Segura T. et al. Cerebral embolism in a patient with polycythemia rubra vera. *European Journal of Neurology* 2000;7(1):87-90.
50. Chen J, Duan L, Xu WH, Han YQ, Cui LY, Gao S. Microembolic signals predict cerebral ischaemic events in patients with moyamoya disease. *Eur J Neurol* 2014;21(5):785-90.
51. Skjelland M, Krohg-Sørensen K, Tennøe B, Bakke SJ, Brucher R, Russell D. Cerebral Microemboli and Brain Injury During Carotid Artery Endarterectomy and Stenting. *Stroke* 2009;40:230.

52. Ribo M, Molina CA, Alvarez B, Rubiera M, Alvarez-Sabin J, Matas M. Transcranial Doppler Monitoring of Transcervical Carotid Stenting With Flow Reversal Protection. *Stroke* 2006;37:2846.
53. Bluth EI. Evaluation and characterisation of carotid plaque. *Semin Ultrasound CT MR* 1997;18:57-65.
54. Streiffeler JY, Benavente AJ, Fox AJ. The accuracy of angiographic detection of carotid plaque ulceration. Result from the Nascet study. *Stroke* 1991;22:149.
55. Vuković V, Demarin V, Huzjan-Lovrenčić A, Podobnik-Šarkanji S. Analysis of cerebral microemboli in relationship to carotid stenosis and plaque type. *Cerebrovasc Dis* 1998;8(4):101.
56. Verhoeven BAN, de Vries JPPM, Pasterkamp G, Ackerstaff RGA, Schoneveld AH, Velema E, de Kleijn DPV, Moll FL. Carotid atherosclerotic plaque characteristics are associated with microembolization during carotid endarterectomy and procedural outcome. *Stroke* 2005;36:1735.
57. Sitzer M, Muller W, Siebler M. Plaque ulceration and lumen thrombus are the main sources of cerebral microemboli in high-grade internal carotid artery stenosis. *Stroke* 1995;26:1231-3.
58. Moustafa RR, Izquierdo-Garcia D, Fryer TD, Graves MJ, Rudd JHF, Gillard JH, Weissberg PL, Baron JC, Warburton EA. Pilot Study Carotid Plaque Inflammation Is Associated With Cerebral Microembolism in Patients With Recent Transient Ischemic Attack or Stroke. *Lancet Neurol* 2010;9(7):663-671.
59. 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.
60. Markus HS, King A, Shipley M, Topakian R, Cullinane M, Reihill S, Bornstein NM, Schaafsma A. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study *Lancet Neurol* 2010;9(7):663-671.
61. Suri MF, Johnston SC. Epidemiology of intracranial stenosis. *Lancet Neurol* 2010;9(7):663-671.
62. Ritter MA, Dittrich R. et al. Prevalence and prognostic impact of microembolic signals in arterial sources of embolism. "A systematic review of the literature." *J Neurol* 2008;255(7): 953-61.
63. Srinivasan J, Newwe D. W, Sturzenegger M, Mayberg M.R, Winn H. R. Transcranial doppler in the evaluation of internal carotid artery dissection. *Stroke* 1996;27(7):1226-1230.

64. Molina C.A, Alvarez-Sabin J, Schonewwile W, Montaner J, Rovira A, Abilleira S, Codina A. Cerebral microembolism in acute spontaneous internal carotid artery dissection. *Neurology* 2000;55:1738-1741.
65. Viguier A, Pavy le Traon A, Massabuau P, Valton L, Larrue V. Asymptomatic cerebral embolic signals in patients with acute cerebral aschemia and severe aortic arch atherosclerosis. *J Neurol.* 2001;248:768-71.
66. Wyse DG, Halperin JL. Atrial fibrillation: a perspective. *Circulation* 2004;109:3089-3095.
67. Kumral E, Balkir K, Uzuner N, Evyapan D, Nalbangil S. Microembolic signal detection in patient with symptomatic and asymptomatic lone atrial fibrillation. *Cerebrovascular Dis* 2000;12(3):192-6.
68. Tinkler K, Cullinane M. Kaposzta Z, Markus HS. Asymptomatic embolisation in non-valvular atrial fibrillation and its relationship to anticoagulation therapy. *Eur J Ultrasound* 2002;15(1-2):21-7
69. Eicke BM, Barth V, et al. Cardiac microembolism: prevalence and clinical outcome." *J Neurol Sci* 1996;136(1-2):143-7.
70. Wolf GL, Choudhary BP, Abu-Omar Y, Taggart DP. Solid and gaseous cerebral microembolization after biologic and mechanical aortic valve replacement: investigation with multirange and multifrequency transcranial Doppler ultrasound. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135(3):512-20.
71. Dalinin V, Lingaas P.S, Hatteland K, Svenneving J.I. Carotid Doppler microembolic signals in patients one year after valve surgery. *Perfusion* 2003;18(6):333-337.
72. Demarin V, Rundek T. Clinical relevance of cerebral emboli detection in patients with nonvalvular atrial fibrillation and prosthetic heart valves. *Neurology* 1997;48:153.
73. D Alfonso A, Milano AD, Cadecesa R et al. High-intensity transcranial doppler signals in patients wearing heart valve protheses: a prospective study. *G Hal Cardiol* 1999; 29(4):401-10.
74. Droste DW, Hansberg T, Kemeny V, Hammel D, Schulte-Altedorneburg G, Nabavi DG, et al. Oxygen inhalation can differentiate gaseous from nongaseous microemboli detected by transcranial Doppler ultrasound. *Stroke* 1997;28:2453-6.
75. Maninig W. Role of transesophageal echocardiography in the management of thromboembolic stroke. *Am J Cardiol* 1997;80:19-28.
76. No authors listed. Cardiogenic brain embolism. The second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol* 1989;46:727-43.

77. Mehrpour M. The Frequency of cerebral Microembolism in Acute Miocardial Infarction. Autumn 2010;2(1):51-54.
78. Francioli P, Stambouliau D and the Endocarditis Working Group of the International Society of Chemotherapy. Outpatient treatment of infective endocarditis. Clinical Microbiology and Infection 1998;4(3):347-355.
79. Sonnevill R, Mirabel M, Hagège D, Tubach F, Vignon P, Perez P, Lavoué S, Kouatchet A, Pajot O, Mekontso-Dessap A, Tonnelier JM, Bollaert PE, Frat JP, Navellou JC, Hyvernau H, Ait Hssain A, Tabah A, Trouilet JL, Wolff M. Neurologic complications and outcomes of infective endocarditis in critically-ill patients: the ENDOREA prospective multicenter study. Crit Care Med 2011;39(6):1474-81.
80. Sliwka U, Job FP, Wissuma D, Diehl R, Flachskampf FA, Honrath A, Noth J. Occurrence of transcranial Doppler high-intensity transient signals in patients with potential cardiac sources of embolism. Stroke 1995;26:2067-70.
81. Dutta T, Karas MG, Segal AZ, Kizer JR. Yield of transesophageal echocardiography for nonbacterial thrombotic endocarditis and other cardiac sources of embolism in cancer patients with cerebral ischemia. Am J Cardiol 2006;97:894-898.
82. de Almeida LA, Hueb JC, de Moraes Silva MA, Bazan R, Estrozi B, Raffin CN. Cerebral ischemia as initial neurological manifestation of atrial myxoma: case report. Arq Neuropsiquiatr 2006;64(3A):660-3.
83. Ružička Kaloci S, Slankamenac P, Vitic B, Lucic-Prokin A, Jovicevic M, Zivanovic Z, Hajder D. Atrial myxoma as a cause of stroke: emboli detection and thrombolytic treatment. Med Glas (Zenica) 2012 Feb;9(1):114-7.
84. Sastri S, Riding G et al. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: not to close. Circulation 2008;118:1999-2004.
85. Jauss M, Kaps M, Keberle M, Haberbosch W, Dorndorf W: A comparison of transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography with contrast medium for detection of patent foramen ovale. Stroke 1994;25:1265-1267.
86. Lechat PH, Mas JL, Lascault G, Loran PH, Theard M, Klimczac M, Drobinski G, Thomas D, Grosgeat Y. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. N Engl J Med 1988;318(18):1148-52.
87. Rajamani K, Chaturvedi S, Jin Z, Homma S, Brey RL, Tilley BC, Sacco RL, Thompson JLP, Mohr JP, Levine SR. Patent Foramen Ovale, Cardiac Valve Thickening and Antiphospholipid Antibodies as Risk Factors for Subsequent Vascular Events. Stroke 2009;40:2337.
88. Schminke U, Ries S, Daffertshofer M, Staedt U, Hennerici M: Patent foramen ovale: A potential source of cerebral embolism. Cerebrovasc Dis 1995;5:133-138.

89. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of Medical Treatment in Stroke Patients With Patent Foramen Ovale. Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study *Circulation* 2002;105:2625-2631.
90. Droste DW, Lakemeier S, Wichter T, Stypmann J, Dittrich R, Ritter M, Moeller M, Freund M, Ringelstein EB. Optimizing the technique of contrast transcranial doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. *Stroke* 2002;33:2211-6.
91. Telman G, Yalonetsky S, Kouperberg E, Sprecher E, Lorber A, Yarnitsky D. Size of PFO and amount of microembolic signals in patients with ischaemic stroke or TIA. *Eur J Neurol* 2008;15(9):969-72.
92. Lao AY, Sharma VK, Tsivgoulis G, Frey JL, Malkoff MD, Navarro JC, Alexandrov AV. Detection of right-to-left shunts: comparison between the International Consensus and Spencer Logarithmic Scale criteria. *J Neuroimaging* 2008;18(4):402-6.
93. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a metaanalysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:1172-1179.
94. Botto N, Spadoni I, Giusti S et al. Prothrombotic mutations as risk factors for cryptogenic ischemic cerebrovascular events in young subjects with patent foramen ovale. *Stroke*. 2007;38:2070-2073.
95. Gupta VH. Patent foramen ovale closure and migraine: science and sensibility. *Expert Rev Neurother* 2010;10:1409-1422.
96. Pepi M, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, Flachskampf FA, Athanassopoulos G, Colonna P. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:461-476.
97. Caputi L, Carriero MR, Falcone C, Parati E, Piotti P, Materazzo C, Anzola GP: Transcranial Doppler and transesophageal echocardiography: comparison of both techniques and prospective clinical relevance of transcranial Doppler in patent foramen ovale detection. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009;18:343-348.
98. Kobayashi K, Iguchi Y, Kimura K, Okada Y, Terasawa Y, Matsumoto N, Sakai K, Aoki J, Shibasaki K. Contrast transcranial Doppler can diagnose large patent foramen ovale. *Cerebrovasc Dis* 2009;27(3):230-4.
99. Romero JR, Frey JL, Schwamm LH, Demaerschalk BM, Chaliki HP, Parikh G, Burke RF, Babikian VL. Cerebral ischemic events associated with 'bubble study' for identification of right to left shunts. *Stroke* 2009;40:2343-8.
100. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-453.

101. European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. MCR European carotid surgery trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99%) or with mild (0–29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991;337:1235-1243.
102. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, et al; Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. *JAMA* 1991;266:3289-3294.
103. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje ishemijskog moždanog udara. Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije. 2011.
104. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack. A Guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42(1):227-7.
105. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Analysis of pooled data from the randomized controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107-116.
106. Van zuilen EV, Moll FL, Vermueln FE, Mauser HW, Van Gijn J, Ackerstaff RG. Detection of cerebral microemboli by means of transcranial Doppler monitoring before and after carotid endarterectomy. *Stroke* 1995;26:210-3.
107. Abbott AL, Levi CR, Stork JL, Donnan GA, Chambers BR. Timing of clinically significant microembolism after carotid endarterectomy. *Cerebrovasc Dis* 2007;23(5-6):362-7.
108. Wholey MH, Wholey M, Mathias K, et al. Global experience in cervical carotid artery stent placement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;50:160-167.
109. Gossetti B, Gattuso R, Irace L, Faccenna L, Venosi S, Bozzao L, Fiorelli M, Andreoli R, Gossetti C. Embolism to the Brain During Carotid Stenting and Surgery. *Acta chir belg* 2007;107:151-154.
110. Pugsley WB, Klinger LK, Paschalis C, et al. Does arterial line filtration affect the bypass related cerebral impairment observed in patients undergoing coronary artery surgery? *Clin Sci* 1988;75(19):30-1.
111. Mathew JP, Mackensen GB, Phillips-Bute B, Stafford-Smith M, Podgoreanu MV, Grocott HP, et al. Effects of extreme hemodilution during cardiac surgery on cognitive function in the elderly. *Anesthesiology* 2007;107(4):577-84.
112. Anselmino M, Matta M, Toso E, Ferraris F, et al. Silent Cerebral Embolism during Atrial Fibrillation Ablation: Pathophysiology, Prevention and Management. *Journal of atrial fibrillation* 2013;6(2):75-81.

113. Purandare N et al. Paradoxical embolisation and cerebral white matter lesions in dementia. *The British Journal of Radiology* 2008;28:30-34.
114. Olsen TS. Stroke recurrence and prognosis after stroke. In: Fisher M (Ed). *Handbook of Clinical Neurology*. BV: Elsevier 2009;92:406-421.
115. Koton S, Tanne D, Green MS, Bornstein NM. Mortality and predictors of death 1 month and 3 years after first-ever ischemic stroke: data from the first National Acute Stroke Israeli Survey (NASIS 2004). *Neuroepidemiology* 2010;34:90-96.
116. Saposnik G, Hill MD, O'Donnell M, et al. Variables associated with 7-day, 30-day, and 1-year fatality after ischemic stroke. *Stroke* 2008;39:2318-2324.
117. International Stroke Trial Collaborative Group. International Stroke Trial (IST): A randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569-1581.
118. CAPRIE Steering Committee. A Randomised Blinded Trial of Clopidogrel versus aspirin in Patients with Risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
119. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al; CHARISMA investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
120. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al; MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9431):331-7.
121. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and The ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457-507.
122. 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.
123. 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):66-9.
124. Ringelstein EB, Markus HS, on behalf of the CARESS investigators. The effect of dual antiplatelet therapy compared with aspirin on asymptomatic embolization in carotid stenosis: the Caress trial 5 th World Stroke Congress, Vancouver B.C., Canada, June 23-26, 2004:189.



125. Wong K, Chen Ch, Fu J, Chang H, Suwanwela N, Huang Y, Han Z, Tan K, Ratanakorn D, Chollate P, Zhao Y, Koh A, Hao Q, Markus HS, 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. *The Lancet Neurology* 2010;9(5):489-497.
126. Imray C, Yow H, Tiiwas C, Higman DE Emboli detection in asymptomatic carotid stenosis. *The Lancet Neurology* 2010;9(10):948-949.
127. Blaser T, Glanz W et al. Time period required for transcranial doppler monitoring of embolic signals to predict recurrent risk of embolic transient ischaemic attack and stroke from arterial stenosis. *Stroke* 2004;35:2155.
128. Russell D. Cerebral microemboli and cognitive impairment. *J. Neurol. Sc* 2002; 203-204:211-4.
129. Purandare N, Burns A, Morris J, Perry E, Wren J, McCollum C, Association of Cerebral Emboli With Accelerated Cognitive Deterioration in Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. *Am J Psychiatry* 2012;169:300-308.
130. Oliveira GP, Guillaumon AT, Batista de Brito I, Lima JMT, Benvindo SC, Cendes F. The impact of carotid revascularization on cognitive function *J. Vasc. Bras* 2014;138(2)
131. Goldberg I, Auriel E., Russell D., Korczyn A. D. Microembolism, silent brain infarcts and dementia. *J. Neurol. Sci* 2012;322:250-253.
132. Mackinnon AD, Aaslid R, Markus HS. Long-term ambulatory monitoring for cerebral emboli using transcranial Doppler ultrasound. *Stroke* 2004;35(1):73-8.
133. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, et al. Report of the therapeutics and technology assessment: Transcranial Doppler ultrasonography. *Neurology* 2004;62(9):1468-81.
134. Wiebers DO, Feigin VL, Brown RD. Handbook of stroke. Rochester, Lippincote-Raven Publ, 1997.
135. Caplan LR. Brain embolism, revisited. *Neurology* 1993;43:1281.
136. Georgiadis D, Lindner A, et al. Intracranial microembolic signals in 500 patients with potential cardiac or carotid embolic source and in normal controls. *Stroke* 1997;28(6):1203-7.
137. Sliwka U, Lingnau U, Stohlmann WD, Schmidt P, Mull M, Diehl RR, Noth J. Prevalence and time course of microembolic signals in patients with acute stroke. A prospective study. *Stroke* 1997;28(2):358-63.
138. Idicula TT, Naess H, et al. Micro embolic signals in patients with cerebral ischemic stroke: is it worth the time? *BMC Neurol* 2010;10:79.

139. Iguchi Y, Kimura K, et al. Microembolic signals at 48 hours after stroke onset contribute to new ischaemia within a week. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(3):253-9.
140. Delcker A, Schnell A, et al. Microembolic signals and clinical outcome in patients with acute stroke - a prospective study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000;250(1):1-5.
141. Grosset DG, Georgiadis D, Abdullah I, Bone I, Lees KR. Doppler emboli signals vary according to stroke subtype. *Stroke* 1994;25:382-384.
142. Tegeler CH, Hitchings LP, Eicke M, Leighton J, Fredericks RK, Downes TR, Stump DA, Burke GL. Carotid emboli predict poor outcome in stroke. *Stroke* 1993;24:186.
143. Poppert H, Sadikovic S, et al. Embolic signals in unselected stroke patients: prevalence and diagnostic benefit. *Stroke* 2006;7(8):2039-43.
144. Forteza AM, Babikian VL, Hyde C, Winter M, Pochay V. Effect of time and cerebrovascular symptoms on the prevalence of microembolic signals in patients with cervical carotid stenosis. *Stroke* 1996;27:687-690.
145. Takada T, Moriyasu H, Oita J, Minematsu K, Yamaguchi T. Detection of embolic signals in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1996(2):32-178 abstract.
146. Daffertshofer M, Ries S, Schminke U, Hennerici M. High-intensity transient signals in patients with cerebral ischemia. *Stroke* 1996;27:1844-1849.
147. Del Sette M, Angeli S, Stara I, Finocchi C, Gandolfo C. Microembolic Signals With Serial Transcranial Doppler Monitoring in Acute Focal Ischemic Deficit. *Stroke* 1997;28:1311-1313.
148. Kaposzta Z, Young E, Bath Ph, Markus HS. Clinical Application of Asymptomatic Embolic Signal Detection in Acute Stroke Prospective Study. *Stroke* 1999;30:1814-1818.
149. Kimura K, Minematsua K, Kogaa M, Arakawaa R, Yasakaa M, Yamagamia H, Nagatsukaa K, Naritomia H, Yamaguchia T. Microembolic Signals and Diffusion-weighted MR Imaging Abnormalities in Acute Ischemic Stroke. *AJNR* 2001;22:1037-1042.
150. Telman G, Sprecher E, Kouperberg E. Potential relevance of low-intensity microembolic signals by TCD monitoring. *Neurol Sci* 2011;32(1):107-11.
151. Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O Fallon WM, Wiebers DO, Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study of Incidence and risk Factors. *Stroke* 1999;30:2513-5.
152. Bartman W, Pierzcha K, Microembolic signals in symptomatic and asymptomatic internal carotid artery occlusive disease. *Neurol Neurochir Pol* 2009;43(6):527-32.

153. 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.
154. Valton L, Larrue V. Microembolic Signals and Risk of Early Recurrence in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke* 1998;29:2125-2128.
155. Gvozdenović S, Božić K. Podtipovi ishemijskog moždanog udara: profil faktora rizika i demografske karakteristike. Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet 2010.
156. Grau AJ, Weimer C, Buggle F, Heinriche A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hackw W Diener HC. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German Stroke data Bank. *Stroke* 2001;32:2559-66.
157. Di Carlo A, Lamassa M, Balderechi M, Pracucci G, et al. For the European BIOMED Study of Stroke Care Group. Risk factors and outcome of subtypes of ischemic stroke. Data from a multicenter multinational hospital based registries. The European Community Stroke Project. *Journal of the Neurological Sciences* 2006;244:143-50.
158. Zuromskis T, Wetterholm R et al. Prevalence of Micro-Emboli in Symptomatic High Grade Carotid Artery Disease: A Transcranial Doppler Stud. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35(5):534-40.
159. Nadareishvili ZG, Choudary Z, Joyner C, Brodie D, Norris JW, Cerebral Microembolism in Acute Myocardial Infarction. *Stroke* 1999;30:2679-2682.
160. Koennecke HC, Mast H, Trocio SH Jr, Sacco RL, Ma W, Mohr JP, Thompson JL. Frequency and determinants of microembolic signals on transcranial Doppler in unselected patients with acute carotid territory ischemia. A prospective study. *Cerebrovasc Dis* 1998;8(2):107-12.
161. Lund C, Rygh J, Stensrod B, Sandset PM, Brucher R, Russel D. Cerebral microembolus detection in an unselected acute ischemic stroke population. *Cerebrovascular Dis* 2000;10(4):278-282.
162. Horowitz DDR, Tuhim S, Weinberger JM, Rudolph SH. Mechanisms in lacunar infarction. *Stroke* 1992;23:325-327.
163. Ay H, Oliveira-Filho J, Buonanno FS, Ezzeddine M, Schaefer PW, Rordorf G, Schwamm LH, Gonzalez RG, Koroshetz WJ. Diffusionweighted imaging identifies a subset of lacunar infarction associated with embolic source. *Stroke* 1999;30:2644-2650.
164. Telman G, Sprecher E, Kouperberg E. Microembolic signals in patients with acute nonembolic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22(7):31-3.
165. M. Siebler, A. Kleinschmidt, M. Sitzer, H. Steinmetz, H.-J. Freund Cerebral microembolism in symptomatic and asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. *Neurology* 1994;44(4):615.

166. Engelter ST, Brandt T, et al. Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke* 2007;38(9):2005-11.
167. Gucuyener D, Uzuner N, Ozkan S, Ozdemir O, Ozdemir G. Micro embolic signals in patients with cerebral ischaemic events. *Neurology India* 2001;49(3):225-30.
168. Tegeler H, Knappertz VA, Nagaraja D et al. Relationship of common carotid artery high intensity signals in patients with ischemic stroke to white matter versus territorial infarct pattern on brain CT scan. *Cerebrovasc Dis* 1995;5:128-132.
169. Sitzer M, Siebler M, Steinmetz H. Silent emboli and their relation to clinical symptoms in Extracranial Carotid Artery Disease. *Cerebrovascular disease* 1995;5(2):121-123.
170. Zhang C, Qu S, Li H, Li G, Chen G, Wang J, Wu C. Microembolic signals and carotid plaque characteristics in patients with asymptomatic carotid stenosis. *Scand Cardiovasc J* 2009;43(5):345-51.
171. Eicke BM, von Lorentz J, Paulus W. Embolus detection in different degrees of carotid disease. *Neurological Research* 1995;17(3):181-184.
172. Goertler M et al. Reduced frequency of embolic signal in severe carotid stenosis with poststenotic flow velocity reduction. *Cerebrovascular Dis* 2005;19:229-233.
173. Topakian R, King A, Kwon U, Schaafsma A, Shipley M, Markus HS. Ultrasonic plaque echolucency and emboli signals predict stroke in asymptomatic carotid stenosis. *Neurology* 2011;77(8):751-758.
174. Telman G, Kouperberg E. Determinants of Micro-embolic Signals in Patients with Atherosclerotic Plaques of the Internal Carotid Arter. *European Journal of Vascular et Endovasculars Surgery* 2009;38(2):143-147.
175. Moustafa RR, Izquierdo-Garcia D, Fryer TD, Graves MJ, Rudd JH, Gillard JH, Weissberg PL, Baron JC, Warburton EA. Carotid plaque inflammation is associated with cerebral microembolism in patients with recent transient ischemic attack or stroke: a pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3(5):536-41.
176. Serena J, Segura T, Castellanos M, Davalos A. Microembolic signal monitoring in hemispheric acute ischemic stroke: a prospective study. *Cerebrovasc Dis* 2000;10: 278-282.
177. Molloy J, Khan N, Markus HS. Temporal variability of asymptomatic embolization in carotid artery stenosis and optimal recording protocols. *Stroke* 1998;9:1129-1132.
178. Cullinane M, Wainwright R, Brown A, Monaghan M, Markus HS. Asymptomatic embolization in subjects with atrial fibrillation not taking anticoagulants: a prospective study. *Stroke* 1998;29:1810-1815.

179. Sliwka U, Georgiadis D. Clinical correlations of Doppler microembolic signals in patients with prosthetic cardiac valves: analysis of 580 cases. *Stroke* 1998;29:140-143.
180. Tong DC, Bolger A, Albers GW. Incidence of transcranial Doppler-detected cerebral microemboli in patients referred for echocardiography. *Stroke* 1994;25(11):2138-41.
181. Nabavi DG, Arato S, Droste DW, Schulte-Altendorneburg G, Kemeny V, Reinecke H, et al. Microembolic load in asymptomatic patients with cardiac aneurysm, severe ventricular dysfunction, and atrial fibrillation. Clinical and hemorheological correlates. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:214-221.
182. Meseguer E, Labreuche J, Durdilly C, Echeverría A C, Lavalley P et al. Prevalence of Embolic Signals in Acute Coronary Syndromes. *Stroke* 2010;41:261-266.
183. Telman G, Mesica O, Kouperberg E, Cohen O, Bolotin G, Agmon Y. Microemboli monitoring by trans-cranial doppler in patient with acute cardioemboliogenic stroke due to atrial myxoma. *Neurol Int* 2010;2(1).
184. Dittrich R, Ringelstein EB. Occurrence and Clinical Impact of Microembolic Signals (MES) in Patients with Chronic Cardiac Diseases and Atheroarterial Plaques - A Systematic Review. *Current Vascular Pharmacology* 2008;6(4):329.
185. Guercini F, Acciarresi M, Agnelli G, Paciaroni M. Cryptogenic stroke: time to determine aetiology. *J Thromb Haemost* 2008;6:549-54.
186. Tobis MJ, Azarbal B. Does patent foramen ovale promote cryptogenic stroke and migraine headache? *Tex Heart Inst J* 2005;32:362-5.
187. Homma Sh, Tullio MRD, Patent foramen ovale and stroke 2010;56(2):134-141.
188. Finsterer J. Management of cryptogenic stroke. *Acta neurologica Belg* 2010;110:135-147.
189. Hart R, Diener HC, Coutts S, Easton JD, Granger C, O'Donnell M, Sacco R, Connolly S. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *The Lancet Neurology* 2014;13(4):429-438.
190. Telman G, Kouperberg E, Sprecher E, Yarnitsky D. Countable and non-countable microembolic signals by TCD in first-ever stroke or TIA patients with PFO. *Journal of the Neurological Sciences* 2008;268(1-2):83-86.
191. Shariat A, Yaghoubi E, Nemati R, Moaref A, Aghasadeghi K, Haghghi A. Microembolic Signals in Patients with Cryptogenic Stroke with or without Patent Foramen Ovale. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21(8):662-6.
192. Droste DW, Schlossberg R, Mitusch R, Kaps M. Low frequency of clinically silent circulating emboli in patients with mitral valve prolapse or patent foramen ovale detected by bigated transcranial Doppler ultrasound. *Neurol Res* 1998;20(6):499-503.

193. Jovanovic ZB, Pavlovic AM, Zidverc-Trajkovic JJ, Mijajlovic MD, Radojicic AP, Covickovic-Sternic NM. Transcranial Doppler test for evaluation of cerebral artery embolism- microemboli detection. *Srp Arh Celok Lek.* 2008 May-Jun;136(5-6):302-6.
194. Jovanović ZB, Pavlović AM, Vujisić Tešić PB, Boričić Kostić VM, Cvitan ŽE, Pekmezović PT, Šternić Čovičković MN. The significance of The Ultrasound Diagnostics in Evaluation of the Emboligenic Pathogenesis of Transient Ischemic Attacks. *Ultrasound in medicine and biology.* April 2013;39(4):597-603.
195. Dawson J, Quinn T, Lees K, Walters M. Microembolic Signals and Aspirin Resistance in Patients with Carotid Stenosis. *Cardiovascular Ther* 2012;30(4):234-239.
196. Hashemilar M, Farhoudi M, Hosseini S, Moshayedi H, Savadi Oskoui D, Eskandar Oghli B, and Rikhtegar R. Frequency of microembolic signals in patients with acute ischemic stroke in middle cerebral artery territory treated with aspirin or clopidogrel. *Iran J Neurol* 2011;(1-2):16- 18.
197. Spence JD, Coates V, Li H, Tamayo A et al. ,Effects of Intensive Medical Therapy on Microemboli and Cardiovascular Risk in Asymptomatic Carotid Stenosis *Arch Neurol* 2010;67(2):180-186.
198. Ritter M. The contribution of microembolic signals (MES) detection in cardioembolic stroke. *Perspectives in Medicine* 2012;1:214-217.
199. Molloy J, Markus H. Asymptomatic embolization predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis. *Stroke* 1999;30:1440-3.
200. Goertler M, Blaser T, Krueger S, et al. Acetylsalicylic acid and microembolic events detected by transcranial Doppler in symptomatic arterial stenoses. *Cerebrovasc Dis* 2001;11:324-9.
201. Shetty K, Sunkara N, Ahsan, C. Recurrent intra-cardiac thrombosis - A unique presentation of prothrombin G20210 mutation. *Journal of Cardiology Cases* 2011;3(3):129-132.
202. Saadatnia M, Salehi M, Amini G, Seyyed Agha Miri N. The impact of prothrombin (G20210A) gene mutation on stroke in youths. *ARYA Atheroscler* 2012; Spring 8(1):9-11.
203. Goertler M, Blaser T, Krueger S, Hofmann K, Baeumer B, Wallesch S-W. Cessation of embolic signals after antithrombotic prevention is related to reduced risk of recurrent arterioembolic transient ischaemic attack and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:338-342.
204. Hardie K, Hankey JG, Jamrozik K, et al. Ten-year survival after first-ever stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 2003;34:1842-1846.

205. De Jong G, van Raak L, Kessels F, et al. Stroke subtype and mortality: a follow-up study in 998 patients with first cerebral infarct. *J Clin Epidemiol* 2003;56:262-268.
206. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
207. LKolominsky-Rabas P, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, an long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 2001;32:2735-2740.
208. Sacco RL, Wolf PA, Kannel WB, et al. Survival and recurrence following stroke. The Framingham study. *Stroke* 1982;13:290-295.
209. Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, Yamashita S, Shibazaki K, Inoue T. Microembolic signals after 7 days but not within 24 hours of stroke onset should be predictor of stroke recurrence. *J Neurol Sci* 2007;15:263(1-2):54-8.
210. Choi Y, Saqqur M, Stewart E, Stephenson C, Roy J, Boulanger JM, Coutts S, Demchuk A. A Relative Energy Index of Microembolic Signal Can Predict Malignant Microemboli. *Stroke* 2010;41:700-706.