

Церебральная эмболия и связанные с ней сосудистые осложнения при проведении каротидной эндартерэктомии и каротидной ангиопластики со стентированием

Н. В. Рыбалко, Н. В. Боломатов, В. А. Батрашов, О. И. Виноградов, А. Н. Кузнецов
ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Абстракт

Цель. Микроэмболические сигналы (МЭС) доплерографически выявляются при проведении каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) и каротидной ангиопластики со стентированием (КАС), но их клиническая значимость до конца не изучена. Цель нашего исследования – оценить частоту регистрации и тип МЭС во время проведения КЭЭ и КАС и сопоставить с периоперационными церебральными сосудистыми осложнениями.

Материалы и методы. 41 пациент со стенозом внутренней сонной артерии $\geq 70\%$. Было прооперировано 26 стенозов методом КЭЭ (1-я группа) и 15 – методом КАС (2-я группа). Всем пациентам интраоперационно проводился билатеральный доплеровский мониторинг средней мозговой артерии с детекцией МЭС.

Выводы. Каждая операция, выполняемая при окклюзионно-стенозирующих поражениях каротидных артерий, сопровождается церебральной микроэмболией. Наибольшее количество МЭС регистрируется при проведении эндоваскулярных вмешательств за счет преобладания в структуре газовой микроэмболии. Отмечена статистически значимая связь между МЭС материальной природы и церебральными ишемическими событиями в периоперационном периоде.

Ключевые слова: атеросклероз каротидных артерий, каротидная эндартерэктомия, каротидная ангиопластика со стентированием, церебральная эмболия, сосудистые церебральные осложнения.

Cerebral embolism and related vascular complications during carotid endarterectomy and carotid angioplasty with stenting

N. V. Rybalko, N. V. Bolomatov, V. A. Batrashov, O. I. Vinogradov, A. N. Kuznetsov
National Pirogov Centre of Therapy and Surgery, Moscow, Russia

Abstract

Aim. Cerebral microembolic signals (MES) detected by transcranial Doppler are frequent during carotid angioplasty with stenting (CAS) and carotid endarterectomy (CEA). Their potential harmful effects on the brain are, however, unclear. The aim of this study was to relate the frequency and type of per-procedural microembolic signals to procedure-related ipsilateral ischemic strokes.

Methods. Forty-one patients with internal carotid stenosis $\geq 70\%$, who were prospectively treated with CEA (26) or CAS (15) were monitored during the procedures using transcranial Doppler with embolus detection and differentiation.

Results. CAS is associated with a significantly higher rate of cerebral embolization than CEA, but the number of solid MES dominated in CEA group. Solid MES were independently associated with procedure-related ipsilateral ischemic events.

Keywords: carotid atherosclerosis, carotid endarterectomy, carotid angioplasty with stenting, cerebral embolism, cerebral ischemic vascular complications.

Атеросклеротическое поражение каротидных артерий является причиной атеротромбоэмболического инсульта в 20–22% случаев [1–2], и риск развития повторных ишемических событий значительно возрастает при развитии стенозирующего процесса [2]. Согласно проведенным исследованиям, атеросклеротические стенозы высокой степени (75–94%) ассоциируются с риском развития инсульта до 13,8% случаев в год у симптомных пациентов [3] и 3,3% случаев в год у асимптомных пациентов [4].

Хирургические операции и манипуляции, выполняемые при окклюзионно-стенозирующих поражениях артерий головного мозга наряду с антитромботической терапией, являются основой профилактики повторного ишемического инсульта, но сами могут быть источником периоперационных сосудистых осложнений [5–8].

В течение последних двух десятилетий было проведено большое количество рандомизированных контролируемых исследований, посвященных сравнительной оценке эффективности и безопасности каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) и каротидной ангиопластики со стентированием (КАС) [9–16]. В связи с гетерогенностью обследуемых групп пациентов, различиями в дизайне исследований, медицинском оборудовании и уровне профессионализма в каждой конкретной клинике результаты проведенных исследований не всегда были однозначны.

Основными периоперационными неврологическими сосудистыми осложнениями при данных вмешательствах являются эмболия в церебральные артерии, гипоперфузия и гиперперфузия. По данным Spence, полученным на основании анализа 500 КЭЭ из цереброваскулярных осложнений этой операции, в 54% случаев причиной была эмболия, в 29% – гиперперфузия, в 17% – ишемия [17].

Транскраниальная доплерография применяется для интраоперационного мониторинга церебральной гемодинамики начиная с 1980-х гг. и позволяет диагностировать в реальном времени все три основные причины осложнений: эмболию, гипоперфузию и гиперперфузию.

Микроэмболические сигналы (МЭС) газового и материального происхождения регистрируются практически при каждой КЭЭ и КАС [17–21]. Некоторые авторы обнаруживают связь между наличием микроэмболов в интракраниальных артериях и периоперационными сосудистыми осложнениями [7–8, 22–24], тогда как другие исследователи получают противоположные результаты [25–29]. Одна из причин неоднородности полученной информации – невозможность до последнего времени четко и достоверно выявить состав эмболического материала, что является необходимым условием оценки эффективности и безопасности проведенного сосудистого хирургического вмешательства. Внедрение в клиническую практику методов дифференцировки микроэмболов на газовые

и материальные (двухчастотного метода, индекса модуляции частоты) позволило рассмотреть проблему периоперационной эмболии на качественно новом уровне.

Цель исследования

Цель исследования – оценить частоту регистрации и тип МЭС во время проведения КЭЭ и КАС и сопоставить с периоперационными церебральными сосудистыми осложнениями.

Материалы и методы

В исследовании принимал участие 41 пациент (средний возраст – $65 \pm 4,5$ года) с гемодинамически значимым стенозом левой/правой внутренней сонной артерии (ВСА) по данным ультразвукового обследования и/или селективной цифровой ангиографии, проходивших лечение в Национальном медико-хирургическом Центре им. Н. И. Пирогова с 2012 по 2014 г. Было прооперировано 26 стенозов (63,5%) методом КЭЭ (1-я группа) и 15 (36,5%) – методом КАС (2-я группа).

Всем пациентам при поступлении проводили комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, включая дуплексное сканирование интра- и экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий, трансторакальную эхокардиографию, электрокардиографию, магнитно-резонансную томографию головного мозга. При возникновении острых сосудистых постоперационных осложнений пациенту дополнительно проводилось МРТ головного мозга в диффузионно-взвешенном режиме.

Допплеровский мониторинг средней мозговой артерии (СМА) на аппарате «Сономед-300М» фирмы «Спектрмед» (Россия) выполнялся каждому пациенту при поступлении и в раннем послеоперационном периоде. Длительность процедуры составляла 1 час. Проводилась инсонация гомолатеральной СМА через височное акустическое окно на глубине $50,3 \pm 0,5$ мм датчиком 2 МГц. Детекция МЭС проводилась в соответствии с критериями Consensus Committee of the Ninth International Cerebral Symposium [30].

Дополнительно всем пациентам интраоперационно проводили билатеральный доплеровский мониторинг СМА с анализом записи в режиме онлайн. Дифференцировка состава МЭС на газовую и материальную проводилась с вычислением ИМЧ (индекса модуляции частоты). В качестве диагностических критериев принимался $ИМЧ < 1000$ Гц/с для материальных эмболов и $ИМЧ \geq 1000$ Гц/с для микропузырьков газа.

Анамнестические и клинико-диагностические особенности пациентов двух групп были сопоставимы (табл. 1).

Стеноз определялся как гемодинамически значимый при его значении 70% и более. Поражение

сонной артерии классифицировалось как симптомное, если у пациента ранее в течение шести месяцев был зафиксирован гомолатеральный ишемический инсульт, подтвержденный результатами нейровизуализации. В соответствии с данной классификацией 51% (21) стенозов были симптомными (табл. 1). Хирургическое лечение им проводилось для вторичной профилактики инсульта.

Операции и манипуляции на каротидных артериях у пациентов с асимптомным стенозом (n=20;

49%) проводились по следующим показаниям: профилактическое оперативное лечение перед проведением аортокоронарного шунтирования – в 3 наблюдениях (15%); гемодинамически значимый стеноз ВСА с недостаточным коллатеральным церебральным кровотоком – в 7 наблюдениях (35%); цереброваскулярная симптоматика в бассейне гомолатеральной ВСА более чем шесть месяцев назад – в 10 наблюдениях (50%).

Таблица 1. Базовые анамнестические и клиничко-диагностические характеристики пациентов

Анамнестические и клиничко-диагностические характеристики	1-я группа (n=26)	2-я группа (n=15)
Мужской пол	18 (69%)	12 (81%)
Курение	17 (65%)	12 (81%)
Гипертоническая болезнь	23 (88%)	13 (90%)
Сахарный диабет	5 (19%)	4 (27%)
Ишемическая болезнь сердца	21 (80%)	12 (81%)
Фибрилляция предсердий	3 (11%)	3 (18%)
Степень стеноза (по шкале NASCET):		
70–79%		
15 (59%)		
5 (34%)		
80–89%	9 (34%)	10 (66%)
90–99%	2 (7%)	0 (0%)
Симптомный стеноз	16 (61%)	5 (33%)
Бляшка, осложненная изъязвлением и/или кровоизлиянием	14 (53%)	7 (46%)
Контралатеральный стеноз >70%	10 (35%)	5 (36%)
Наличие МЭС до операции	2 (7%)	0 (0%)
Периоперационная антитромботическая монотерапия	18 (69%)	0 (0%)
Периоперационная антитромботическая двойная терапия	8 (30%)	15 (100%)

Примечание: все различия не являются статистически значимыми, $p > 0,05$.

Каротидная эндартерэктомия

Все пациенты до операции получали как минимум один из антитромбоцитарных препаратов (ацетилсалициловая кислота 100 мг и/или клопидогрель 75 мг) ежедневно. Гепарин (5000 ед. внутривенно) вводился перед наложением зажима на каротидную артерию.

Каротидная ангиопластика со стентированием

Все пациенты получали стандартную двойную антитромбоцитарную терапию (ацетилсалицило-

вая кислота 100 мг и клопидогрель 75 мг) до КАС и не менее трех месяцев после. Гепарин (5000 ед.) вводили внутривенно до установки стента. Трём пациентам операции выполняли без средств дистальной защиты. Все манипуляции выполняли под местной анестезией через чрескожный трансфеморальный доступ. Перед началом и после стентирования проводили ангиографию сонных и позвоночных артерий с обязательной оценкой состояния интракраниального сосудистого русла. Для оценки полученных результатов использованы методы статистического анализа χ^2 критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), t-критерий Стьюдента с применением программы SPSS 13.

Таблица 2. Распределение частоты регистрации микроэмболических сигналов и осложнений эмболического характера из артериального источника в периоперационном периоде у пациентов с каротидной эндартерэктомией и каротидной ангиопластикой со стентированием

Показатель	1-я группа: КЭЭ	2-я группа: КАС	p
МЭС, общее количество, из них материальных	27 (18–52)	200 (127–269)	0,00
	14 (10–20)	8 (6–9,5)	0,00
Ипсилатеральный ишемический инсульт	7,7% (n=2)	0% (n=0)	0,58
ТИА в ипсилатеральном бассейне	3,8% (n=1)	6,6% (n=1)	0,32

Примечание: МЭС – микроэмболические сигналы; КЭЭ – каротидная эндартерэктомия; КАС – каротидная ангиопластика со стентированием; ТИА – транзиторная ишемическая атака.

Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Результаты

Все операции сопровождалось наличием МЭС в церебральном сосудистом русле. Всего было получено 352 МЭС, детектируемых во время проведения КЭЭ, из них 76% были материальной природы, и 5432 МЭС, выявленных при проведении КАС, из них только 23% были материальной природы. Из табл. 2 следует, что среднее значение МЭС составляло 27 (18–52) во время КЭЭ и 200 (127–269) во

время проведения КАС; среднее значение материальных эмболов 14 (10–20) для КЭЭ и 8 (6–9,5) для КАС соответственно (табл. 2). Таким образом, общее количество МЭС значительно преобладало в группе пациентов, прооперированных методом КАС, тогда как количество материальных МЭС – в группе КЭЭ.

Далее был выполнен анализ частоты регистрации и типа МЭС во время основных этапов КЭЭ и КАС. Как видно из рис. 1, наиболее эмбологенным этапом КЭЭ (55% всех зарегистрированных эмболов) был момент снятия зажима с ВСА и пуска кровотока. В этом периоде регистрировались

Рис. 1. Распределение частоты регистрации микроэмболических сигналов (общее количество и материальные) у пациентов группы каротидной эндартерэктомии по этапам операции

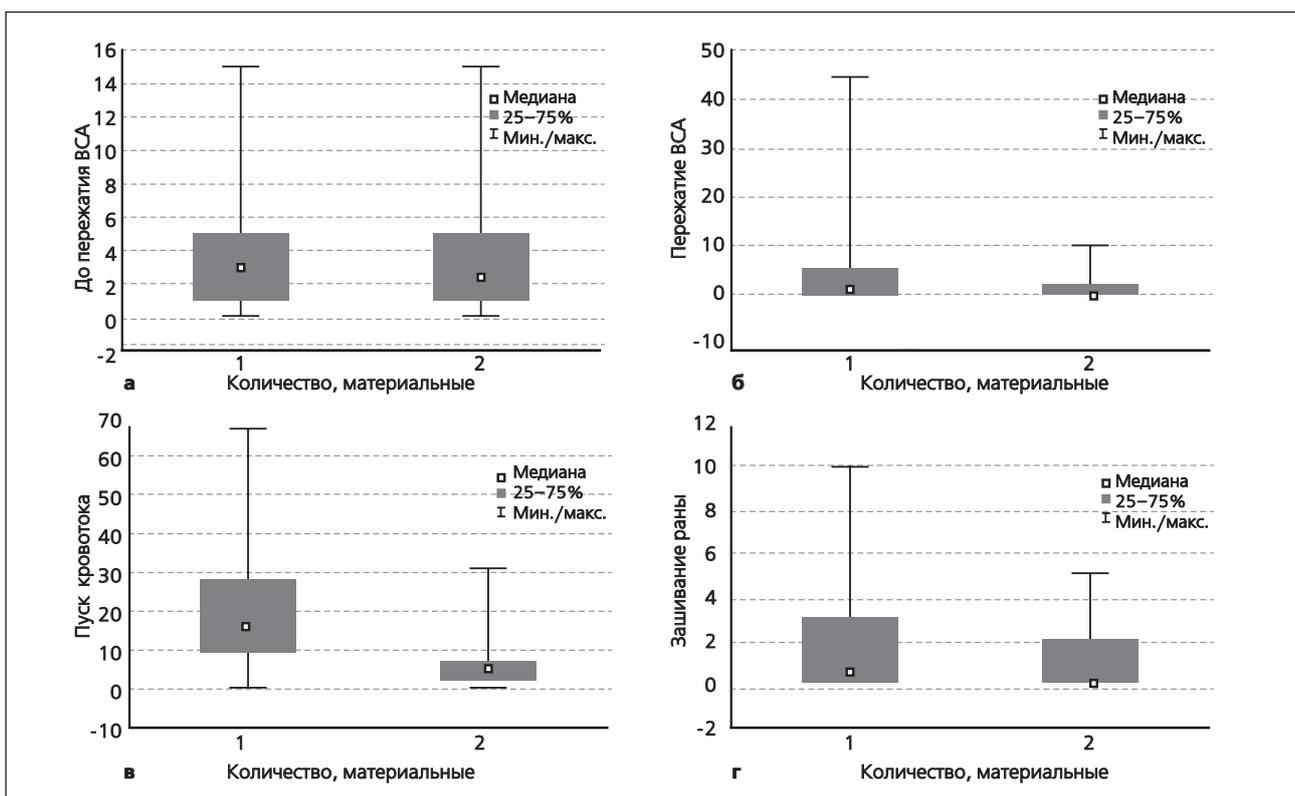
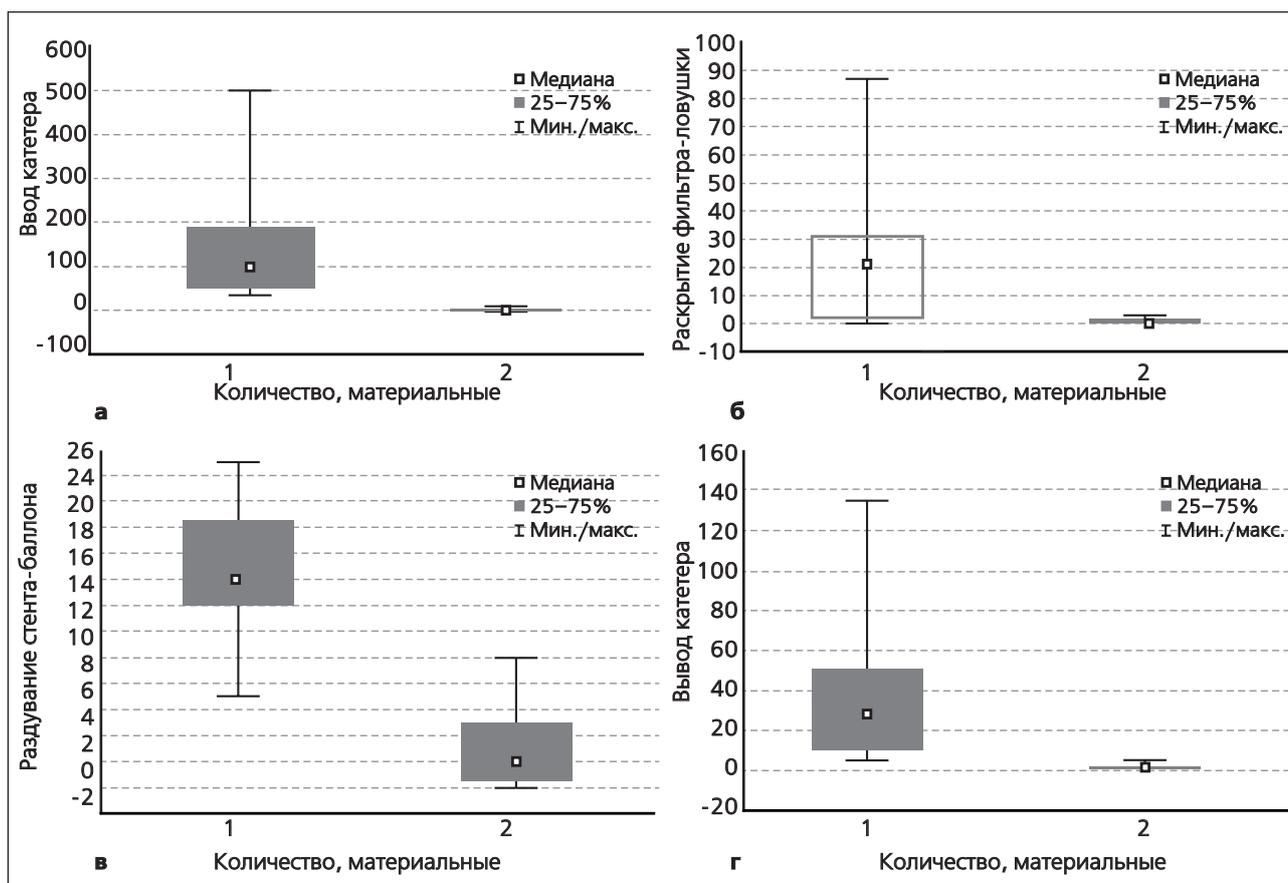


Рис. 2. Распределение частоты регистрации микроэмболических сигналов (общее количество и материальные) у пациентов группы каротидной эндартерэктомии по этапам операции



преимущественно газовые микроэмболы как следствие недостаточной деаэрации оперируемой ВСА. Большинство материальных эмболов (до 62%) во время проведения КЭЭ были зарегистрированы до пережатия ВСА, во время выделения атеросклеротической бляшки, что может быть связано с погрешностью выполнения хирургических манипуляций (рис. 1а).

Выполнение интраоперационной ангиографии (как этапа КАС) провоцировало появление занавеса МЭС газового происхождения, что не всегда позволяло четко оценить истинное количество материальных МЭС. Наибольшее количество МЭС при проведении КАС отмечалось во время введения и удаления проводника (рис. 2а и рис. 2г). Основная доля материальных (до 80%) зарегистрированных МЭС во время КАС приходилась на этап раздувания стента-баллона и последующей дефляции, во время которого происходит отжатие атеросклеротической бляшки в стенку внутренней сонной артерии и последующее проникновение атероматозных микрочастиц в церебральный кровоток (рис. 2в). Не было обнаружено значимых различий в количестве регистрируемых материальных МЭС у пациентов, перенесших эндоваскулярное вмешательство на каротидных артериях с применением средств дистальной защиты и без применения церебральной протекции.

Ни одного летального исхода не было зарегистрировано в послеоперационном периоде (30 дней). У пациентов группы КЭЭ наблюдалось больше осложнений в раннем послеоперационном периоде (2 ишемических инсульта и 1 ТИА) (табл. 2). У одного больного группы КАС, перенесшего ипсилатеральную транзиторную ишемическую атаку, во время проведения оперативного вмешательства был диагностирован субтотальный стеноз контралатеральной ВСА.

В случаях оперативного вмешательства, осложнившихся церебральными сосудистыми событиями, на доплерографической записи преобладали материальные МЭС, а на диффузионно-взвешенных снимках были диагностированы множественные свежие очаги в ипсилатеральном каротидном бассейне.

Статистическая связь между наличием МЭС материального генеза в церебральном сосудистом русле и осложнениями эмболического характера в интра- и раннем послеоперационном периодах была подтверждена с применением теста хи-квадрат (табл. 3).

Обсуждение

В медицинской литературе неоднократно говорилось о значении церебральных микроэмболов

Таблица 3. Таблица сопряженности – наличие материальных микроэмболических сигналов и осложнений ($p < 0,000$). Частотный анализ в подгруппах – критерий хи-квадрат

Тесты χ^2	Зависимость наличия материальных микроэмболических сигналов и осложнений при проведении теста χ^2		
	χ^2	Ст. св.	p
Пирсона χ^2	3,536842	сс=1	p=0,06002
М-П χ^2	2,709294	сс=1	p=0,09977

при проведении оперативных вмешательств на сердце и сосудах как предиктора развития инсульта и ТИА у пациентов с симптомным и асимптомным атеросклеротическим поражением каротидных артерий [22–26, 31–33]. При этом исследования, посвященные проблеме искусственных клапанов сердца – патологии, при которой массивная газовая микроэмболия является частым событием, подтверждают отсутствие связи между газовыми МЭС и острой цереброваскулярной симптоматикой [34–35]. Наиболее вероятной причиной данного состояния является разница в размерах материальных и газовых микроэмболов (80–400 и 3–40 нм соответственно) и их клинической значимости. Газовые микрочастицы в связи с меньшим размером обладают возможностью нивелироваться в микроциркуляторном русле (7–10 нм) и не провоцируют появление острой или диффузной неврологической симптоматики, тогда как материальные микроэмболы, состоящие из атеросклеротического материала, сгустков крови, агрегатов тромбоцитов или жиросодержащих частиц, могут вызывать поражение мелких и средних сосудов артериального русла. Повреждающий потенциал материальной микрочастицы зависит от ее размера. Мелкие частицы (до 200 мкм) не вызывают острого, клинически манифестного поражения, но могут быть причиной отсроченной неврологической симптоматики. Крупные частицы (более 200 мкм) способны вызывать появление клинической картины острого ишемического повреждения головного мозга [7–8].

Проведенное исследование показало, что периоперационная эмболия материального характера при проведении КЭЭ и КАС является независимым фактором развития острых сосудистых церебральных осложнений. По результатам нашего исследования основными источниками материальных эмболов являются фрагменты морфологически нестабильной атеросклеротической бляшки при выполнении доступа к оперируемой артерии (в группе КЭЭ) и на этапе раздувания баллона (в группе КАС).

Каждая операция, выполняемая при окклюзионно-стенозирующих поражениях каротидных артерий, сопровождается церебральной микроэмболией как газовыми, так и материальными

частицами. Эффективная оценка риска развития церебральных нарушений может базироваться только на точном знании количества и состава эмболического материала. Определение наиболее эмбологенных этапов оперативного вмешательства позволяет оптимизировать работу хирургической бригады. Транскраниальная доплерография обладает возможностью эффективно детектировать микроэмболы в церебральном сосудистом русле и дифференцировать газовые и материальные микрочастицы. Массивная послеоперационная церебральная эмболизация, особенно материальными микрочастицами, требует безотлагательного проведения дополнительных диагностических методов (ультразвукового дуплексного сканирования каротидных артерий и/или селективной церебральной ангиографии), а также усиления антитромботической терапии или повторного оперативного вмешательства.

Из всего вышесказанного можно сделать следующие выводы:

1. Общее количество регистрируемых МЭС значительно преобладает при эндоваскулярных вмешательствах за счет массивной газовой эмболии, преимущественно связанной с внутриартериальным введением контрастного вещества.
2. Основная доля микроэмболов в церебральных артериях, выявляемых у пациентов, прооперированных открытым хирургическим доступом, относится к материальным.
3. Существует статистически значимая связь между МЭС материальной природы и церебральными ишемическими событиями в интра- и послеоперационном периодах.
4. Наибольшее количество материальных эмболов регистрируется до пережатия ВСА при проведении КЭЭ и на этапе раздувания стента-баллона при выполнении КАС.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J., Biller J., Love B.B., Gordon D.L., Marsh E.E. Classification of subtype of acute stroke: Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
2. Bogiatzi C., Wammarong T.A., McLeod I., Heisel M., Hackam D., Spence J.D. SPARKLE (Subtypes of Ischemic Stroke Classification System), Incorporating Measurement of Carotid Plaque Burden: A New Validated Tool for the Classification of Ischemic Stroke Subtypes. *Neuroepidemiology*. 2014;42(4):243-51.
3. Serena J., Segura T., Roquer J., Garcia-Gil M., Castillo J. The ARTICO study: identification of patients at high risk of vascular recurrence after a first non-cardioembolic stroke. *BMC Neurol*. 2015;15:28-35.
4. Nicolaidis A.N., Kakkos S.K., Kyriacou E., Griffin M., Sabetai M., Thomas D.J., Tegos T., Geroulakos G., Labropoulos N., Doré C.J., Morris T.P., Naylor R., Abbott A.L. Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. *J Vasc. Surg.* 2010;52(6):1486-96.
5. Suslin Yu.V., Korima E.A. Carotid angioplasty with stenting as an alternative for patients with atherosclerotic stenosis carotid arteries. *Journal of experimental and clinical surgery*. 2011; IV(2):385-91. Russian (Суслин Ю.В., Корыма Е.А. Каротидная ангиопластика и стентирование как альтернатива каротидной эндартерэктомии у больных со стенозирующим поражением сонных артерий. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2011;IV(2):385-91).
6. Shevchenko Yu.L., Odinak M.M., Kuznetsov A.N., Erofeev A.A. Cardiogenic and angiogenic cerebral embolic stroke: Moscow. Geotar-Media. 2006:63-75. Russian (Шевченко Ю.Л., Одинак М.М., Кузнецов А.Н., Ерофеев А.А. Кардиогенный и ангиогенный церебральный эмболический инсульт: Москва. ГЭОТАР - Медиа. 2006:63-5).
7. Ackerstaff R.G.A., Moons K.G.M., van de Vlasakker C.J.W., Moll F.L., Vermeulen F.E., Algra A., Spencer M.P. Association of intraoperative transcranial Doppler monitoring variables with stroke from carotid endarterectomy. *Stroke*. 2000;31(8):1817-23.
8. Ackerstaff R.G.A., Suttorp M.J., van den Berg J.C., Overtom T.T., Vos J.A., Bal E.T., Zanen P.A. Prediction of early cerebral outcome by transcranial Doppler monitoring in carotid bifurcation angioplasty and stenting. *J Vasc Surg*. 2005;41(4):618-24.
9. Bonati L.H., Ederle J., McCabe D.J. for the CAVATAS Investigators Long-term risk of carotid restenosis in patients randomly assigned to endovascular treatment or endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2009;9(3):297-305.
10. Bonati L.H., Dobson J., Featherstone R.L., Ederle J., van der Worp H.B., de Borst G.J., Mali W.P., Beard J.D., Cleveland T., Engelter S.T., Lyrer P.A., Ford G.A., Dorman P.J., Brown M.M. International Carotid Stenting Study investigators. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomized trial. *Lancet*. 2015;385(9967):529-38.
11. Brott T.G., Hobson R.W., Howard G. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2010;363(1):11-23.
12. Calvet D., Dobson J., Algra A. Long term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. *Cerebrovasc Dis*. 2014;376(9746):1062-73.
13. Eckstein H.H., Ringleb P., Allenberg J.R. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenosis at 2 years: a multinational, prospective, randomized trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):893-902.
14. Mas J.L., Chatellier G., Beyssen B. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med*. 2006;355(16):1660-71.
15. Mas J.L., Trinquart L., Leys D., Albuquer J.F. for the EVA-3S investigators Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomized, multicenter trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):885-92.
16. Silver F.L., Mackey A., Clark W.M. for the CREST Investigators. Safety of stenting and endarterectomy by symptomatic status in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST). *Stroke*. 2011;42(3):675-80.
17. Spencer M.P. Transcranial Doppler monitoring and causes of stroke from carotid endarterectomy. *Stroke*. 1997;28(4):685-91.
18. Lasek-Bal A., Urbanek T., Puz P., Ziaja D., Ziaja K. Cerebral embolism in the perioperative period in patients post interventional treatment of carotid artery stenosis: a preliminary report. *Kardiol Pol*. 2014;72(9):783-9.
19. Macdonald S. Strategies for reducing microemboli during carotid artery stenting. *J Cardiovasc Surg*. 2012;53(1 Suppl 1):23-6.
20. Skjelland M., Krohg-Sorensen K., Tennoe B., Bakke S.J., Brucher R., Russell D. Cerebral microemboli and brain injury during carotid artery endarterectomy and stenting. *Stroke*. 2009;40(1):230-4.

21. Wolf O, Heider P, Heinz M, Poppert H, Sander D, Greil O, Weiss W, Hanke M, Eckstein H.H. Microembolic signals detected by transcranial Doppler sonography during carotid endarterectomy and correlations with serial diffusion-weighted imaging. *Stroke*. 2004;35(11):373-5.
22. Cantelmo N.L., Babikian V.L., Samaraweera R.N., Gordon J.K., Pochay V.E., Winter M.R. Cerebral microembolism and ischemic changes associated with carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 1998;27(6):1024-30.
23. Faraglia V., Palombo G., Stella N., Taurino M., Iocca M.L., Romano A., Bozzao A. Cerebral embolization in patients undergoing protected carotid-artery stenting and carotid surgery. *J Cardiovasc Surg*. 2007;48(6):683-8.
24. Muller M., Reiche W., Langenscheidt P., Hassfeld J., Hagen T. Ischemia after carotid endarterectomy: comparison between transcranial Doppler sonography and diffusion-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21(1):47-54.
25. Bossema E.R., Brand N., Moll F.L., Ackerstaff R.G.A., van Doornen L.J.P. Perioperative microembolism is not associated with cognitive outcome three months after carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;29(3):262-8.
26. Crawley F. Comparison of microembolism detected by transcranial Doppler and neuropsychological sequelae of carotid surgery and percutaneous transluminal angioplasty. *Stroke*. 2000;31(6):1329-34.
27. Van Heeswijk H.P.M., Vos J.A., Louwerse E.S., van den Berg J.C., Overtom T.T., Ernst S.M., Mauser H.W., Moll F.L., Ackerstaff R.G. Carotid PTA and Stenting Collaborative Research Group. New brain lesions at MR imaging after carotid angioplasty and stent placement. *Radiology*. 2002;224(2):361-5.
28. Piorkowski M., Klöf fling C., Botsios S., Zerweck C., Scheinert S., Banning-Eichenseher U., Bausback Y., Scheinert D., Schmidt A. Postinterventional microembolism signals detected by transcranial Doppler ultrasound after carotid artery stenting. *Vasa*. 2015;44(1):49-57.
29. Poppert H., Wolf O., Resch M., Theiss W. Differences in number, size and location of intracranial microembolic lesions after surgical versus endovascular treatment without protection device of carotid artery stenosis. *J Neurol*. 2004;251(10):1198-203.
30. Consensus Committee of Ninth International Cerebral Hemodynamics Symposium. Basic identification criteria of Doppler microembolic signals. *Stroke*. 1995;26(6):1123.
31. Markus H.S., King A., Shipley M., Topakian R., Cullinane M., Reihill S., Bornstein N.M., Schaaafsma A. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *The Lancet Neurology*. 2010;9(7):663-71.
32. Ritter M.A., Dittrich R., Thoenissen N., Ringelstein E.B., Nabavi D.G. Prevalence and prognostic impact of microembolic signals in arterial sources of embolism: a systematic review of the literature. *Journal of Neurology*. 2008;255(7):953-61.
33. Valton L., Larrue V., Pavy le Traon A., Geraud G. Cerebral microembolism in patients with stroke or transient ischemic attack as a risk factor for early recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63(6):784-7.
34. Kofidis T., Fischer S., Leyb R., Mair H., Deckert M., Haberl R., Haverich A., Reichart B. Clinical relevance of intracranial high intensity transient signals in patients following prosthetic aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21(1):22-6.
35. Nadareishvili Z.G., Beletsky V., Black S.E., Fremes S.E., Freedman M., Kurzman D., Leach L., Norris J.W. Is cerebral microembolism in mechanical prosthetic heart valves clinically relevant? *J Neuroimaging*. 2002;12(4):310-5.