



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Détection de signaux micro-emboliques : revue de la littérature

Detection of micro-embolic signals: A review of the literature

C. Boulon^{a,*}, J.-M. Baud^b, G. Kercret^c, O. Pichot^d, J.-N. Poggi^e,
J.-C. Saby^f, M. Sprynger^g, pour le groupe Artères Cervico-Encéphaliques de
la Société française de Médecine Vasculaire

^a Service de médecine vasculaire, hôpital St-André, 1, rue Jean-Burguet, 33075 Bordeaux, France

^b Hôpital André-Mignot, 177, rue de Versailles, 77157 Le Chesnet, France

^c 3, rue Gambetta, 35000 Rennes, France

^d 7, rue Lesdiguières, 38000 Grenoble, France

^e 166, avenue Pasteur, 83160 La Valette du Var, France

^f Polyclinique du Tondu, 151, rue du Tondu, 33080 Bordeaux cedex, France

^g CHU-ND des Bruyères, cardiologie, rue de Gaillarmont, 600B-4032 Chenée, Belgique

Reçu le 20 juin 2012 ; accepté le 28 septembre 2012

MOTS CLÉS

Signaux
micro-emboliques ;
Accident vasculaire
cérébral ;
Sténose carotide ;
Doppler
transcrânien ;
Ultrasons

Résumé

Introduction. — La détection de signaux micro-emboliques (micro-embolic signals-MES) par Doppler transcrânien permet d'évaluer le risque embolique dans les sténoses carotides symptomatiques et asymptomatiques, les sténoses des artères intracrâniennes, les dissections, les lésions aortiques, les procédures interventionnelles et les communications interatriales ou ventriculaires.

Objectif. — Analyser les techniques de détection des MES et leurs indications.

Méthodes. — Recherche bibliographique sur PubMed de 1990 à 2012.

Résultats. — Des MES ont été observés chez 0, 19, et 48 % contre 0, 3 et 12 % des patients porteurs de sténoses carotides respectivement symptomatiques et asymptomatiques de moins de 30 %, 30 à 69 % et 70 à 99 %. La présence de MES est corrélée au risque de récidive d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT) et au risque ischémique cérébral après six mois. Dans l'étude ACES portant sur les sténoses carotides asymptomatiques, le risque annuel d'AVC homolatéral et d'AIT à deux ans était de 7 % en présence contre 3 % en l'absence de MES. En cas de sténose carotide intracrânienne, le risque de récidive d'AVC après 13,6 mois de suivi était de 48 % en présence contre 7 % en l'absence de MES. En cas de sténose intracrânienne, des MES ont été détectés chez 25 % des patients symptomatiques mais chez aucun des patients asymptomatiques.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : carine.boulon@chu-bordeaux.fr (C. Boulon).

KEYWORDS

Micro-embolic signals;
Stroke;
Carotid stenosis;
Transcranial Doppler;
Ultrasound

Conclusion. — La détection de MES est faisable et reproductible pour des études multicentriques, à la condition d'une méthodologie rigoureuse et d'enregistrements prolongés. Elle peut contribuer à la stratification du risque neurovasculaire, notamment en cas de sténose extra- ou intracrânienne des artères cérébrales.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary

Background. — The detection of micro-embolic signals (MES), by transcranial Doppler sonography might be useful for risk stratification in patients with symptomatic and asymptomatic carotid or cerebral artery stenosis, dissections, aortic atheroma, interventional procedures, and right to left cardiac shunts.

Aim. — Review of the technique and clinical situations of MES detection.

Methods. — PubMed search from 1990 to 2012.

Results. — MES were found in 0,19, 48% versus 0,3, and 12% of patients with symptomatic and asymptomatic inferior than 30, 30 to 69, and 70 to 99% carotid stenosis, respectively. MES were related to the risk of recurrent stroke or transient ischemic attack (TIA). In the ACES study, the absolute annual risk of stroke or TIA after 2 years was 7% with vs 3% without MES. In patients with intracranial stenosis, the risk of stroke recurrence was 48% with vs 7% without MES at 13,6 months follow-up. MES were reported in 25% of the symptomatic versus none of the asymptomatic patients with intracranial stenosis.

Conclusion. — Detection of MES is feasible and reproducible for multicenter studies, using rigorous methodology and long lasting recordings. It may contribute to risk stratification, especially in patients with extra- or intracranial stenosis.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

L'ultrasonographie en mode Doppler a été proposée pour la détection des embolies gazeuses dès 1968. Le développement du Doppler transcrânien dans les années 1980 a permis une large utilisation clinique dans l'étude des accidents de décompression et la surveillance des procédures chirurgicales (chirurgie carotide, circulation extracorporelle), puis chez les patients porteurs de valves cardiaques prothétiques [1–3]. La détection de signaux et la caractérisation (identification et dénombrement) des signaux Doppler transitoires de haute intensité (*high intensity transient signals* : HITS) caractéristiques des micro-emboles pourrait en effet constituer un marqueur du risque d'accident vasculaire cérébral constitué (AVC) ou transitoire (AIT), notamment en présence d'une sténose carotide. Ce travail porte sur les modalités pratiques de la détection et de la quantification des signaux de micro-embolie (MES) et sur les situations cliniques où leur étude a été proposée.

Méthodes de détection

Principes

La détection des micro-emboles par Doppler transcrânien est fondée sur l'intensité remarquablement forte du signal rétrodiffusé par les micro-emboles, en raison de leur plus grande taille ou différence d'impédance acoustique par rapport au plasma, en comparaison de celles des éléments figurés normaux du sang, ce qui ne permet donc pas de déterminer la composition ni la taille de l'embole [4]. L'intensité du signal généré par les micro-emboles dépend de leur nature (gazeuse ou solide), de leur dimension, de la fréquence d'émission ultrasonore, du volume de mesure (« porte » du Doppler pulsé), de la dynamique de réception et d'amplification du signal Doppler, de la résolution temporelle et fréquentielle de l'analyse spectrale du signal

Doppler (généralement réalisée par la transformée rapide de Fourier), du filtrage éventuel des basses fréquences Doppler, et de la durée d'enregistrement (monitorage) (Annexe 1).

Tous ces paramètres techniques influencent fortement la détection des MES et il est essentiel de maintenir constants les réglages du système Doppler au cours des enregistrements, mais aussi d'homogénéiser ces réglages entre centres experts pour les rendre comparables. Le consensus sur la détection des MES recommande que tout résultat (qu'il s'agisse de recherche ou de pratique clinique) soit accompagné d'un résumé des paramètres techniques (Annexe 2) [4].

La question préalable à toute étude relative aux MES est de les distinguer des artéfacts. Le Doppler pulsé multiporté autorise le recueil d'un signal Doppler simultanément à plusieurs profondeurs sur le trajet du faisceau d'ultrasons. Ainsi, la détection d'un même signal de haute intensité successivement en deux sites le long d'un même vaisseau, avec un délai compatible avec la vitesse d'écoulement du sang, est en faveur d'un micro-embole, tandis que les artéfacts électriques sont enregistrés simultanément aux différents sites. En outre, les artéfacts électriques s'inscrivent généralement de part et d'autre de la ligne de base tandis que les HITS, bien que présentant un spectre de fréquences large les faisant apparaître, sur le sonogramme, comme un trait vertical, sont centrés sur la fréquence moyenne puisque leur vitesse est celle du flux sanguin (donc plus élevée en systole qu'en diastole).

Appareillages disponibles

La détection des MES est réalisée à l'aide de sondes de Doppler à émission pulsée maintenues par un casque. Le

traitement du signal Doppler repose sur l'analyse spectrale en temps réel, et certains appareils sont dotés de logiciels comportant des algorithmes d'identification et de comptage des MES. Ces algorithmes semblent cependant moins performants que la détection humaine par un observateur expérimenté [5,6]. En pratique, et selon les recommandations du groupe de travail sur la détection des MES [4], une sonde de 2 MHz est utilisée pour l'étude de l'artère cérébrale moyenne (ACM) à une profondeur de 45 à 55 mm. Dans l'étude Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES, étude prospective observationnelle multicentrique) [7], différents protocoles d'enregistrement ont été comparés pour l'évaluation du risque d'AVC/AIT homolatéral à une sténose carotide asymptomatique réduisant de plus de 70% le diamètre artériel, avec un suivi de deux ans. La détection des MES reposait sur deux enregistrements Doppler d'une heure sur l'ACM à l'entrée dans l'étude, puis un enregistrement d'une heure à six, 12 et 18 mois. Pour le critère principal (AVC homolatéral ou AIT), deux enregistrements d'une heure offraient une meilleure valeur prédictive qu'un premier enregistrement unique à l'inclusion dans l'étude ($p=0,0005$), un enregistrement unique de 30 minutes ($p<0,0001$), ou deux enregistrements durant 30 minutes ($p<0,0001$).

Reproductibilité

Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) est une étude randomisée, en double insu, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité d'une double antiagrégation plaquettaire (clopidogrel et aspirine) comparée à l'aspirine seule dans la réduction de l'incidence des MES chez les patients porteurs d'une sténose carotide symptomatique supérieure ou égale à 50% de réduction de diamètre. Elle a montré la possibilité de mener à bien une étude multicentrique de détection des MES [8]. Sur 14 examinateurs, 12 ont obtenu des résultats d'emblée reproductibles (le coefficient de corrélation pour la reproductibilité inter centres pour la détection des MES était de 0,894), tandis que les résultats des deux derniers ont rejoint ceux des autres à l'issue d'un entraînement spécifique. L'agrément entre le relecteur post-essai et le lecteur central indépendant (analyse centralisée) était de 0,802, ce qui signifie que 80,2% des MES détectés par un centre l'étaient aussi pour l'autre. La corrélation était bonne entre les lectures en ligne et hors ligne ($r=0,84$, $p<0,001$). Les auteurs concluaient à la possibilité d'utiliser les MES comme critère de jugement, mais insistaient sur la nécessité de contrôles de qualité primaires et secondaires dans de tels essais.

L'ensemble des utilisateurs des HITS insiste sur la nécessité d'un apprentissage auprès de praticiens expérimentés. Il n'existe pas de critères définis actuellement pour valider la compétence d'un praticien dans la recherche de HITS. L'International Consensus Group on Microembolus detection constitue la référence méthodologique et technique pour l'apprentissage des HITS [4].

CARESS exigeait des enregistrements de MES selon les recommandations de l'International Consensus Group on Microembolus detection [4]. Le signal audio brut était enregistré sur une bande digitale pour analyse centralisée.

De plus, pour chaque enregistrement, l'investigateur local monitorait l'enregistrement en temps réel *on line* pour identifier les MES. L'analyse centralisée en aveugle *off line* était utilisée pour l'analyse du critère principal, et l'analyse *on line* à l'inclusion pour détecter les patients éligibles pour le recrutement. Avant de débuter l'étude, des enregistrements étaient distribués aux centres investigateurs en aveugle et un *training* proposé si nécessaire. Les résultats de l'étude CARESS démontrent la faisabilité de la détection des MES selon une méthodologie rigoureuse, telle que définie par l'International Consensus Criteria et homogénéisée entre les équipes.

Utilité clinique

Sténose carotide symptomatique

Les données de la recherche de MES dans les sténoses carotides, symptomatiques ou non, les sténoses intracrâniennes, et les dissections, ont fait l'objet d'une méta-analyse [9]. La recherche de MES a été réalisée dans 14 études chez des patients avec sténose carotide symptomatique, en fonction du degré de sténose [9–23] (Tableau 1). Il s'agissait d'études portant généralement sur de petits effectifs mais regroupant au total 576 patients. La recherche de MES était considérée comme positive en cas de détection d'un MES au moins une fois lors d'une séance. La recherche de MES était positive dans 18 à 100% des cas selon les études. Lorsque les résultats de ces différentes études sont regroupés en fonction du pourcentage de sténose, on constate une augmentation de la fréquence des MES parallèlement à l'augmentation du degré de sténose : 0% en cas de sténose réduisant le diamètre de 30%, 19% en cas de sténose de 30 à 70%, 48% en cas de sténose de 70 à 99%, et, curieusement, 51% en cas d'occlusion carotide totale ($p<0,0001$). Trois études ont étudié la relation entre la présence de MES et le risque de récidive d'AVC ou d'AIT [10,24,25]. Il existait une relation hautement significative entre la présence des MES et le risque de récidive d'AVC ou d'AIT (26% contre 5%, respectivement en présence ou en absence de MES ; OR 7,5 ; IC95 % 3,6–15,4 ; $p<0,0001$). Le risque quotidien de récidive était de 1,3% pour les sujets chez lesquels des MES étaient détectés et de 0,3% pour les autres. À 30 jours, le risque de récidive était de 39% pour les patients présentant des MES contre 9% pour les patients sans MES (Tableau 2).

En vue d'identifier un sous-groupe de MES de pronostic péjoratif, Choi et al. ont proposé un indice d'énergie relative du signal Doppler en mode M des MES, calculé comme le produit de l'intensité par la durée de signal. Sur 92 patients avec AVC ou AIT, neuf ont présenté plus d'un MES d'indice supérieur à 1 et des lésions plus étendues sur l'IRM et un moins bon pronostic (score de Rankin modifié ≥ 2), que les 17 autres patients présentant des MES (OR 6,5 [1,5–29] [26]).

Dans le cadre de l'étude CARESS, des MES ont été détectés chez 110 des 230 patients porteurs d'une sténose carotide symptomatique de plus de 50%. Un essai thérapeutique a été réalisé chez 107 de ces 110 patients, qui ont fait l'objet d'une nouvelle détection de MES à j2 et j7. Celle-ci s'est avérée positive chez 73% des patients sous aspirine

Tableau 1 Prévalence (%) de signaux de micro-embolie chez les patients porteurs de sténose carotide symptomatique, sur un nombre total de 576 patients.*Prevalence of micro-embolic signals depending on the degree of symptomatic carotid stenosis.*

	Nombre total de patients inclus	Sténose < 30 %	Sténose de 30–69 %	Sténose de 70–99 %
Censori et al. en 2000 [10]	50	0	0	40
Daffertshofer et al. 1996 [11]	80	0	13	20
Del Sette et al. en 1997 [12]	17	0	0	30
Droste et al. en 1999 [13]	63	0	0	41
Eicke et al. en 1995 [14]	35	0	14	38
Georgiadis et al. en 1997 [15]	46	0	43	58
Grosset et al. en 1993 [16]	20	0	0	100
Hutchinson et al. en 2002 [17]	25	0	0	52
Markus et al. en 1995 [18]	38	0	36	35
Molloy et Markus en 1999 [19]	69	0	33	43
Siebler et al. en 1994 [20]	33	0	0	82
Sliwka et al. en 1997 [21]	34	0	50	70
Valton et al. en 1997 [22]	30	0	0	37
Van Zuilen et al. en 1995 [23]	36	0	0	61
Total	576	0	19	48

D'après Ritter.

seule contre 44 % des patients sous association d'aspirine et de clopidogrel [27].

Sténose carotide asymptomatique

Les MES ont été recherchés dans 12 études portant sur des sténoses carotides asymptomatiques, en fonction du degré de sténose [11,13–15,18,19,27–31] (Tableau 3). Les effectifs étaient relativement faibles, avec un total de 1568 patients. Différents critères de positivité ont été utilisés : présence d'au moins un MES au cours de l'une des deux sessions d'enregistrement, au moins un MES lors de la

première session, supérieur ou égal à deux MES par session. La fréquence des MES augmentait avec le degré de sténose mais restait faible, même pour les sténoses serrées : 0 % pour des sténoses < 30 %, 3 % pour les sténoses de 30 à 69 %, 12 % pour les sténoses de 70 à 99 %, et 36 % en cas d'occlusion. Il existait une relation significative entre la présence de MES et le risque d'évènement ischémique cérébral à six mois : OR 13,4 IC95 % 6,5–27,4; $p < 0,0001$ [19,27,28,30,32]. Le risque hebdomadaire d'AVC ou d'AIT était de 0,5 % en présence de MES contre 0,005 en leur absence. L'extrapolation à un an donnait un risque neurovasculaire de 28,7 % en présence de MES contre 2,6 % en leur absence (Tableau 2).

Tableau 2 Prévalence (%) de signaux micro-emboliques et risque d'évènements neurovasculaires à six mois (AVC et AIT) chez les patients atteints de sténose carotide symptomatique ou asymptomatique.*Risk of transient ischemic attack (TIA) and stroke in patients with symptomatic and asymptomatic carotid stenosis.*

	Nombre	MES (%)	AVC ou AIT MES+	AVC ou AIT MES-
<i>Sténose symptomatique, n = 354</i>				
Babikian et al. en 1997 [25]	104	32	24	1
Censori et al. en 2000 [52]	50	40	30	3
Markus et al. en 2005 [60]	200	45	26	7
<i>Total</i>	354	40	26	5
<i>Sténose asymptomatique, n = 739</i>				
Abbott et al. en 2005 [27]	231	12	3	2
Molloy et Markus en 1999 [19]	42	29	14	0
Orlandi et al. en 2002 [28]	84	11	36	0
Siebler et al. en 1995 [29]	63	13	38	4
Spence et al. en 2005 [30]	319	10	28	2
<i>Total</i>	739	16	17	2

AVC : accident vasculaire cérébral ; AIT : accident ischémique transitoire ; MES+ : présence de signaux micro-emboliques au Doppler transcrânien, MES- : absence de signaux micro-emboliques au Doppler transcrânien.

Tableau 3 Prévalence (%) de signaux de micro-embolie chez les patients porteurs de sténose carotide asymptomatique, sur un nombre total de 1568 patients.*Prevalence of micro-embolic signals depending on the degree of asymptomatic carotid stenosis.*

	Nombre de patients inclus	Sténose < 30 %	Sténose de 30–69 %	Sténose de 70–99 %
Abbott et al. en 2005 [27]	231	0	0	12
Daffertshofer et al. en 1996 [11]	25	0	0	9
Droste et al. en 1999 [13]	41	0	0	14
Eicke et al. en 1995 [14]	76	0	8	0
Georgiadis et al. en 1997 [15]	154	0	3	8
Markus et al. en 1995 [18]	28	0	0	7
Molloy et Markus en 1999 [19]	42	0	11	33
Orlandi et al. en 2002 [28]	84	0	0	11
Siebler et al. en 1995 [29]	63	0	0	14
Spence et al. en 2005 [30]	319	0	0	10
Stork et al. en 2002 [31]	38	0	0	13
Markus et al. en 2010 [7]	467	0	0	16
Total	1568	0	3	13

D'après Ritter.

L'étude Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES) est une étude observationnelle prospective internationale (26 centres recruteurs) dont l'objectif principal était de déterminer si la détection de MES pouvait prédire le risque d'AVC chez des patients porteurs d'une sténose carotide asymptomatique de plus de 70% [7]. Les patients ont été suivis pendant deux ans, le critère principal étant la survenue d'AVC ou d'AIT homolatéral. Deux enregistrements d'une heure chacun par Doppler transcrânien étaient réalisés à l'entrée dans l'étude puis un enregistrement était effectué à six, 12 et 18 mois. Parmi les 467 patients inclus, 77 présentaient des MES à l'entrée. Le risque relatif d'AVC homolatéral et d'AIT entre l'inclusion et deux ans chez les patients présentant des MES en comparaison des patients n'en présentant pas était de 2,54 (IC 95% 1,20–5,36, $p=0,015$). Pour le risque d'AVC homolatéral uniquement, l'OR était de 5,57 (1,61–19, 32 ; $p=0,007$). Le risque absolu annuel d'AVC homolatéral et d'AIT à 2 ans était de 7,13% et le risque absolu annuel d'AVC homolatéral unique était de 3,62% et 0,7%, respectivement chez les patients présentant des MES et chez les patients n'en présentant pas.

Sténoses intracrâniennes

Sept études ont étudié les MES en cas de sténose intracrânienne isolée, pour un total de 86 patients asymptomatiques et 220 patients symptomatiques [32–38]. La présence des MES était constatée chez 25% des patients symptomatiques mais aucun des patients asymptomatiques. Le risque de récidive après AVC en cas de sténose intracrânienne était de 48% après 13,6 mois de suivi chez les patients présentant des MES contre 7% chez les patients n'en présentant pas. L'étude CLAIR a utilisé les MES comme critère de comparaison de l'association clopidogrel et aspirine à l'aspirine seule en cas de sténose intracrânienne [39]. Elle a ainsi montré un moindre taux de présence des MES chez les patients sous

bithérapie (31% contre 54%, RRR 42,4%, IC95% 4,6–65,2%, $p=0,025$).

Dissection des artères cervicales

Un total de 98 patients a été examiné dans cinq études [40–44]. Des MES étaient détectés chez 50% des patients qui se présentaient avec un AVC contre 13% de ceux qui se présentaient uniquement avec des symptômes locaux ($p=0,006$). Une seule étude a porté sur le risque de récidive après dissection compliquée d'AVC [42]. Une récidive était rapportée chez six des 13 patients avec MES contre un seul des 15 patients sans MES.

Embolies d'origine aortique

Trois études ont montré une prévalence de MES de 32% chez 88 patients suspects d'embolies d'origine aortique. Il s'agissait d'embolies provenant de l'aorte ascendante ou de la crosse aortique, rapportées dans trois petites séries de patients dans lesquelles les autres causes d'embolies ont été écartées. Les patients présentant des plaques de grand diamètre étaient plus souvent positifs pour la détection de MES que les autres (43% contre 20%, $p=0,04$) [45–47].

Procédures interventionnelles

Chirurgie carotide

Des MES sont très fréquemment enregistrés lors des endartériectomies carotides (dans 74 des 77 endartériectomies étudiées par Muller et al.) [48]. Cinq des patients de cette étude ont présenté un AVC ou un AIT, et le nombre de MES enregistrés en peropératoire était plus élevé que chez ceux qui n'ont pas eu de complication neurologique : 36 [30–88] contre 11 [5–24], $p=0,002$. Le nombre de MES était également plus élevé chez ceux qui ont présenté au moins une

lésion hyper-intense en IRM de diffusion que chez ceux qui n'en ont présenté aucune : neuf [4–17] contre 26 [12–39]. Il n'a pas été mis en évidence de différence de nombre de MES selon qu'un shunt était ou non mis en place durant l'endarteriectomie.

Levi et al. ont recherché des MES chez 65 patients durant 30 minutes en postopératoire immédiat, entre deux et trois heures, entre quatre et six heures et 24 heures après l'endarteriectomie [49]. Des MES ont été détectés durant la première heure postopératoire chez 69 % des patients (en moyenne $19 \pm 4,5$ MES/heure). Dans sept cas, le nombre de MES a été supérieur à 50 par heure. Cinq de ces sept patients ont développé un déficit neurologique dans le territoire de l'artère examinée. Une fréquence de MES supérieure à 50 par heure, constatée chez sept (10,8 %) des patients en postopératoire, avait une valeur prédictive positive de 0,71 pour le risque neurovasculaire.

Stenting carotide

La mise en évidence de MES est très fréquente au cours du stenting carotide, et les études publiées ont utilisé la détection de MES essentiellement pour comparer les techniques. Montorsi et al. ont trouvé, pendant les différentes phases de la procédure, de 27 à 96 % de MES en cas d'utilisation d'une protection proximale (occlusion de la carotide commune et de la carotide externe par ballon) contre 81 à 100 % lors de l'utilisation d'un filtre distal [50]. Le nombre moyen de MES était respectivement de 16 [7–36] et 93 [59–136].

Dans le travail d'Orlandi et al., chez 57 patients traités par stent carotide, 16 % ont présenté un AVC ou un AIT [51]. Ces patients présentaient des vitesses circulatoires plus basses sur l'ACM durant la procédure, sans différence quant au nombre de MES (66 [72–81] contre 75 [67–83,5]).

À distance du stenting, Censori et al. n'ont trouvé qu'un patient positif sur 36 pour la détection de MES au moins six mois après la procédure [52].

Chirurgie cardiaque

La détection de MES est très fréquente chez les porteurs de valves cardiaques mécaniques mais sans relation démontrée avec le risque neurovasculaire. Grosset et al. ont enregistré 150 patients durant 30 minutes et ont trouvé des MES chez 50 à 89 % d'entre eux en fonction du type de valve [53]. Eicke et al. ont trouvé des MES chez 50 % des 40 sujets avec valve mécanique contre 15 % des 20 sujets en fibrillation atriale et aucun des 20 témoins [53,54]. La nature des MES observés chez les porteurs de prothèse valvulaire mécanique semble plutôt gazeuse (par phénomène de cavitation gazeuse à la fermeture de la valve) contrairement à ce que l'on observe chez les patients porteurs de sténose carotide, où l'on suspecte des micro-emboles cruriques ou plaquettaires. Cette étude n'a pas démontré de relation entre les MES et le risque neurologique [53].

En revanche, dans l'étude de 48 patients avec athérome aortique opérés de pontage aorto-coronaire, des MES ont été enregistrés en préopératoire chez dix patients (21 %) et en postopératoire chez 29 (60 %) [55]. La fréquence des MES était de $3,2 \pm 1,2$ /heure en préopératoire, et passait à $9,8 \pm 3,1$ /heure 24 heures après l'intervention. Un événement neurologique est survenu chez 15 % des patients et ceux-ci présentaient en postopératoire une fréquence de

MES plus élevée que ceux qui n'ont pas présenté de déficit ($174 \pm 3,3$ /heure contre $5,9 \pm 3,1$ /heure, $p < 0,05$).

L'angioplastie coronaire est associée à un taux élevé de MES : $48,7 \pm 36,7$ par patient pour Bladin et al. [56]. Dans cette étude, sur les 973 MES détectés au cours de la procédure d'angioplastie ($IC \pm SD$, $48,7 \pm 36,7$ par patient), 196 (20 %) sont survenus sur le mouvement du cathéter sur l'arche aortique, 84 (9 %) sur d'autres mouvements du cathéter en d'autres localisations et 679 (70 %) en raison de l'injection de solutés (salé et contraste). Aucun événement neurologique n'est survenu pendant l'étude. Bien que non statistiquement significative, il existait une tendance à l'augmentation du nombre de MES avec le nombre de passages du cathéter au niveau de la crosse aortique détectée en ETO. Les auteurs concluent que la majorité des MES détectés semblent être de nature gazeuse et non pas reliés à l'extension de la maladie athéromateuse.

Recherche de shunt cardiaque droit-gauche

La recherche d'une communication interatriale ou interventriculaire (shunt D-G) est habituellement effectuée par échographie cardiaque transoesophagienne (ETO) avec injection de produit de contraste. L'injection du même produit de contraste peut donner lieu à la détection de MES par Doppler transcrânien neuf secondes environ après l'injection. Uzuner et al. ont montré qu'un agent de contraste à base de galactose (Echovist 200, Schering AG, Berlin, Allemagne) donnait de meilleurs résultats que le sérum salé agité. En utilisant la manœuvre de Valsalva au début de l'injection, un shunt D-G était mis en évidence chez 100 % des 101 patients (examinés après un AVC, et chez lesquels l'ETO démontrait un shunt D-G) [57]. Au décours d'un AVC, Aoki et al. ont trouvé un shunt D-G chez 26 % de 107 patients [58]. La sensibilité du test était accrue quand la détection était effectuée à j1 et j7 après l'AVC, tandis que l'examen à j14 ne rajoutait pas d'information utile.

La détection de MES a aussi été utilisée pour la détection des embolies graisseuses. Ainsi, des MES ont été détectés au décours de fractures fémorales, avec 14 patients sur 42 présentant un shunt D-G [59]. La technique utilisée était l'injection de sérum salé agité avec manœuvre de Valsalva. Des événements neurologiques sont survenus chez sept de ces patients. La détection d'un shunt D-G, ainsi que le nombre et l'intensité des MES étaient associés à un risque neurovasculaire plus élevé (OR 204 [11–3724]).

Conclusion

La détection de MES est un examen dont la reproductibilité est compatible avec des études multicentriques, comme l'a montré l'étude CARESS [60], à la condition d'une méthodologie rigoureuse et d'enregistrements prolongés (deux fois une heure dans les sténoses carotides asymptomatiques). Cette technique peut apporter des renseignements inestimables sur le risque neurovasculaire en présence d'une sténose carotide, symptomatique ou non. Elle peut aussi renseigner sur le risque neurovasculaire de processus invasifs. La détection de MES permet de comparer des options thérapeutiques (essai CARESS). Enfin, la détection de MES peut jouer un rôle pour le dépistage des shunts D-G en

raison de son caractère moins invasif que l'ETO. Des progrès techniques restent souhaitables, car les algorithmes actuels d'identification des MES n'ont pas une fiabilité parfaite. Si la détection des MES constitue d'ores et déjà un outil de recherche clinique permettant de comparer des techniques interventionnelles ou des approches thérapeutiques, il reste à déterminer quel pourrait être son rôle en pratique clinique pour la prise en charge individuelle des patients.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Annexe 1.

(1) L'un des principaux critères d'identification des micro-embolies est le rapport de l'intensité de leur signal sur celui du sang circulant. Ce ratio (intensité relative), exprimé en décibels (dB), peut être affecté par la fréquence d'émission de la sonde et la dimension du volume de mesure en Doppler pulsé, et dépend de la taille et de la composition de l'embole. Les modalités d'analyse et de quantification du signal varient selon les appareils, et les paramètres peuvent en être modifiés par l'utilisateur. L'analyse du signal peut être ainsi effectuée dans le domaine du temps (par corrélation) ou dans le domaine de la fréquence (mode Doppler). De même, l'intensité du signal peut être exprimée en valeur moyenne ou médiane, sur des périodes de temps variables. Les résultats peuvent donc varier sensiblement d'un appareil à l'autre et en fonction des réglages. L'examineur devra donc connaître la technique utilisée par le système de détection automatique avec lequel il travaille, et effectuer systématiquement une relecture des signaux micro-emboliques détectés pour en faire la reconnaissance visuelle et auditive qui reste la référence.

(2) Seuil de détection : le seuil d'intensité relative permettant la discrimination entre signaux micro-emboliques et signal Doppler du sang circulant varie, selon les auteurs, de 3 à 9 dB. Les recommandations des différents consensus proposent un seuil de détection de 3 dB, qu'il est plus facile d'utiliser pour la détection subjective qu'automatique [18]. Chaque appareil nécessite un calibrage. En pratique, l'on ne sait pas si les seuils de détection utilisés pour l'ACM peuvent être utilisés sur d'autres artères intracrâniennes.

(3) Volume de mesure en Doppler pulsé : pour une sonde donnée, la largeur du faisceau varie avec la profondeur d'exploration. L'examineur doit vérifier que le volume de mesure a un diamètre adéquat pour couvrir toute la lumière de l'ACM. La traversée de la paroi osseuse crânienne peut créer une distorsion du faisceau d'ultrasons et modifier le volume de mesure. En ce qui concerne la longueur du volume de mesure, la plupart des auteurs utilise une valeur de 3 à 10 mm.

(4) Parmi les différentes techniques permettant d'analyser le signal Doppler et de déterminer l'énergie des différentes fréquences ultrasonores qui le compose, la transformation rapide de Fourier (FFT) est la plus répandue. Le signal est tout d'abord numérisé, c'est-à-dire converti en une série de nombres ou « points » décrivant les variations de son amplitude dans le temps. En pratique, dès lors qu'il

s'agit d'effet Doppler à émission pulsée, le nombre de points disponibles chaque seconde pour l'analyse dépend de la fréquence de répétition des impulsions ultrasonores émises (PRF : *pulse repetition frequency*), elle-même étant inversement proportionnelle à la profondeur d'exploration. La résolution fréquentielle de l'analyse spectrale est d'autant plus fine que le nombre de points utilisés pour le calcul est grand, et donc que la résolution temporelle est faible. Pour une PRF de 15 Hz (permettant une exploration jusqu'à 10 cm de profondeur), une résolution fréquentielle de 30 Hz nécessiterait 512 points, et porterait donc sur 34 ms. Or, la durée des signaux micro-emboliques varie considérablement en fonction de leur taille (estimée de 0,1 à 500 µm), de la vitesse d'écoulement du sang, et des dimensions du volume de mesure, mais est habituellement comprise entre 10 et 100 ms. La résolution temporelle optimale serait ainsi de l'ordre de 20 ms pour la détection des signaux micro-emboliques. Un bon compromis peut être trouvé en effectuant le calcul de la FFT sur 128 points, avec une résolution temporelle de l'ordre de 10 ms, en utilisant une « fenêtre glissante », c'est-à-dire que les calculs consécutifs portent sur des séquences de nombres se chevauchant de 50 à 60 % (par exemple, échantillons 1 à 128, puis 64 à 192, puis 192 à 256, etc.).

(5) Reconnaissance automatique des signaux micro-emboliques : de très nombreuses approches ont été proposées et testées, mettant en œuvre des algorithmes dont la première étape est généralement fondée sur un seuil d'intensité par rapport au signal du sang circulant « normal ». La vitesse de déplacement du corpuscule ou de la microbulle à l'origine du signal est ensuite estimée, le plus souvent (mais pas toujours) à partir des données de la FFT ou de la transformée en ondelettes. Un artefact est en effet supposé survenir simultanément partout dans le champ exploré, tandis qu'un micro-embole se déplace à la vitesse moyenne du sang qui le véhicule. La résolution fréquentielle de l'analyse spectrale a donc toute son importance, mais c'est aussi là que trouvent leur intérêt les systèmes de Doppler à émission pulsée « multiporte » qui permettent de déterminer le temps mis par un signal pour apparaître successivement, dans une même artère, en deux points distants d'une distance connue. Si ce temps est à l'évidence trop court ou trop long en regard de la vitesse d'écoulement du sang, le signal est considéré comme un artefact. Enfin, une analyse plus subtile de la durée et de l'intensité du signal de micro-embolie permet d'approcher sa caractérisation (micro-embole solide ou gazeux) et sa taille, mais les résultats sont encore discutés.

(6) Gamme dynamique : des embolies solides, de grande taille ou gazeux, peuvent produire des échos d'une telle intensité que la gamme dynamique de l'appareil s'en trouve dépassée, ce qui a pour conséquence de dégrader considérablement la résolution en intensité comme en fréquence. L'ajustement de la puissance d'émission et du gain de sorte que le signal du flux sanguin normal se situe à proximité du seuil de détection permet d'optimiser le recueil du signal, et les appareils récents offrent en outre une plus large gamme dynamique.

(7) Fréquence d'émission de la sonde : la fréquence optimale est 2 MHz.

(8) Filtres : les filtres « passe-haut » permettent de supprimer les basses fréquences liées aux mouvements intempestifs de la sonde et à la pulsatilité de la paroi artérielle.

(9) Temps d'enregistrement : le temps optimal dépend de la population étudiée, et du taux d'événements emboliques attendus. Le temps retenu pour l'exploration des patients porteurs d'une sténose carotide ou d'une fibrillation atriale est de une heure au moins. Chez les patients porteurs d'une valve cardiaque mécanique, qui présentent une fréquence de MES élevée, 30 minutes pourraient suffire.

Annexe 2.

Le consensus sur la détection des MES recommande que chaque étude (recherche ou pratique clinique quotidienne) rapporte les paramètres suivants :

1. Appareil à ultrasons
2. Type et taille de la sonde
3. Artère étudiée
4. Profondeur d'exploration
5. Algorithmes de mesure de l'intensité du signal
6. Réglage de l'échelle
7. Seuil de détection
8. Longueur axiale du volume d'échantillon
9. Taille de la FFT (nombre de points utilisés)
10. Durée de la FFT (temps)
11. Chevauchement d'enregistrement de la FFT
12. Fréquence d'émission des US
13. Réglages des filtres « passe-haut ». Temps d'enregistrement

Références

- [1] Ries S, Knauth M, Kern R, Klingmann C, Daffertshofer M, Sartor K, et al. Arterial gas embolism after decompression: correlation with right-to-left shunting. *Neurology* 1999;52:401–4.
- [2] Dauzat M, Deklunder G, Aldis A, Rabinovitch M, Burte F, Bret PM. Gas bubble emboli detected by transcranial Doppler sonography in patients with prosthetic heart valves: a preliminary report. *J Ultrasound Med* 1994;13:129–35.
- [3] Padayachee TS, Parsons S, Theobold R, Linley J, Gosling RG, Deverall PB. The detection of microemboli in the middle cerebral artery during cardiopulmonary bypass: a transcranial Doppler ultrasound investigation using membrane and bubble oxygenators. *Ann Thorac Surg* 1987;44:298–302.
- [4] Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, Evans DH, Grosset DG, Kaps M, et al. Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke* 1998;29:725–9.
- [5] Sadik JC, Riquier V, Koskas P, Zylberberg F, Beyloune-Mainardi C, Szmaragd V, et al. Transcranial Doppler imaging: state of the art. *J Radiol* 2001;82:821–31.
- [6] King A, Shipley M, Markus H. Optimizing protocols for risk prediction in asymptomatic carotid stenosis using embolic signal detection: the Asymptomatic Carotid Emboli Study. *Stroke* 2011;42:2819–24.
- [7] Markus HS, King A, Shipley M, Topakian R, Cullinane M, Reihill S, et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2010;9:663–71.
- [8] Dittrich R, Ritter MA, Kaps M, Siebler M, Lees K, Larrue V, et al. The use of embolic signal detection in multicenter trials to evaluate antiplatelet efficacy: signal analysis and quality control mechanisms in the CARESS (clopidogrel and aspirin for reduction of emboli in symptomatic carotid stenosis) trial. *Stroke* 2006;37:1065–9.
- [9] Ritter MA, Dittrich R, Thoenissen N, Ringelstein EB, Nabavi DG. Prevalence and prognostic impact of microembolic signals in arterial sources of embolism. A systematic review of the literature. *J Neurol* 2008;255:953–61.
- [10] Censori B, Partigiani T, Casto L, Camerlingo M, Mamoli A. Doppler microembolic signals predict ischemic recurrences in symptomatic carotid stenosis. *Acta Neurol Scand* 2000;101:327–31.
- [11] Daffertshofer M, Ries S, Schminke U, Hennerici M. High-intensity transient signals in patients with cerebral ischemia. *Stroke* 1996;27:1844–9.
- [12] Del Sette M, Angeli S, Stara I, Finocchi C, Gandolfo C. Microembolic signals with serial transcranial Doppler monitoring in acute focal ischemic deficit. A local phenomenon? *Stroke* 1997;28:1311–3.
- [13] Droste DW, Dittrich R, Kemeny V, Schulte-Altedorneburg G, Ringelstein EB. Prevalence and frequency of microembolic signals in 105 patients with extracranial carotid artery occlusive disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:525–8.
- [14] Eicke BM, von Lorentz J, Paulus W. Embolus detection in different degrees of carotid disease. *Neurol Res* 1995;17:181–4.
- [15] Georgiadis D, Lindner A, Manz M, Sonntag M, Zunker P, Zerkowski HR, et al. Intracranial microembolic signals in 500 patients with potential cardiac or carotid embolic source and in normal controls. *Stroke* 1997;28:1203–7.
- [16] Grosset DG, Georgiadis D, Kelman AW, Lees KR. Quantification of ultrasound emboli signals in patients with cardiac and carotid disease. *Stroke* 1993;24:1922–4.
- [17] Hutchinson S, Riding G, Coull S, McCollum CN. Are spontaneous cerebral microemboli consistent in carotid disease? *Stroke* 2002;33:685–8.
- [18] Markus HS, Thomson ND, Brown MM. Asymptomatic cerebral embolic signals in symptomatic and asymptomatic carotid artery disease. *Brain* 1995;118(Pt 4):1005–11.
- [19] Molloy J, Markus HS. Asymptomatic embolization predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis. *Stroke* 1999;30:1440–3.
- [20] Siebler M, Kleinschmidt A, Sitzen M, Steinmetz H, Freund HJ. Cerebral microembolism in symptomatic and asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. *Neurology* 1994;44:615–8.
- [21] Sliwka U, Lingnau A, Stohlmann WD, Schmidt P, Mull M, Diehl RR, et al. Prevalence and time course of microembolic signals in patients with acute stroke. A prospective study. *Stroke* 1997;28:358–63.
- [22] Valton L, Larrue V, Pavie Le Traon A, Geraud G. Cerebral microembolism in patients with stroke or transient ischaemic attack as a risk factor for early recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:784–7.
- [23] van Zuilen EV, Moll FL, Vermeulen 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.
- [24] Markus HS, MacKinnon A. Asymptomatic embolization detected by Doppler ultrasound predicts stroke risk in symptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 2005;36:971–5.
- [25] Babikian VL, Wijman CA, Hyde C, Cantelmo NL, Winter MR, Baker E, et al. Cerebral microembolism and early recurrent cerebral or retinal ischemic events. *Stroke* 1997;28:1314–8.
- [26] Choi Y, Saqqur M, Stewart E, Stephenson C, Roy J, Boulanger JM, et al. Relative energy index of microembolic signal can predict malignant microemboli. *Stroke* 2010;41:700–6.

- [27] Abbott AL, Chambers BR, Stork JL, Levi CR, Bladin CF, Donnan GA. Embolic signals and prediction of ipsilateral stroke or transient ischemic attack in asymptomatic carotid stenosis: a multicenter prospective cohort study. *Stroke* 2005;36:1128–33.
- [28] Orlandi G, Fanucchi S, Sartucci F, Murri L. Can microembolic signals identify unstable plaques affecting symptomatology in carotid stenosis? *Stroke* 2002;33:1744–6 [author reply 44–6].
- [29] Siebler M, Nachtmann A, Sitzer M, Rose G, Kleinschmidt A, Rademacher J, et al. Cerebral microembolism and the risk of ischemia in asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. *Stroke* 1995;26:2184–6.
- [30] Spence JD, Tamayo A, Lownie SP, Ng WP, Ferguson GG. Absence of microemboli on transcranial Doppler identifies low-risk patients with asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2005;36:2373–8.
- [31] 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;33:2014–8.
- [32] Siebler M, Steinmetz H. Microemboli detection in patients with intracranial artery disease. In: Klingelhöfer J, Bentels E, Ringelstein EB, editors. *New trends in cerebral hemodynamics and neurosonology*. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 1997. p. 412–5.
- [33] Droste DW, Junker K, Hansberg T, Dittrich R, Ritter M, Ringelstein EB. Circulating microemboli in 33 patients with intracranial arterial stenosis. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:26–30.
- [34] Segura T, Serena J, Castellanos M, Teruel J, Vilar C, Dávalos A. Embolism in acute middle cerebral artery stenosis. *Neurology* 2001;56:497–501.
- [35] Nabavi DG, Georgiadis D, Mumme T, Zunker P, Ringelstein EB. Detection of microembolic signals in patients with middle cerebral artery stenosis by means of a bigate probe. A pilot study. *Stroke* 1996;27:1347–9.
- [36] Sliwka U, Klotzsch C, Popescu O, Brandt K, Schmidt P, Berlit P, et al. Do chronic middle cerebral artery stenoses represent an embolic focus? A multirange transcranial Doppler study. *Stroke* 1997;28:1324–7.
- [37] Diehl RR, Samii C, Diehl A. Dynamics and embolic activity of symptomatic intra-cranial cerebral artery stenoses. *Acta Neurol Scand* 2002;106:173–81.
- [38] Gao S, Wong KS, Hansberg T, Lam WW, Droste DW, Ringelstein EB. Microembolic signal predicts recurrent cerebral ischemic events in acute stroke patients with middle cerebral artery stenosis. *Stroke* 2004;35:2832–6.
- [39] Wong KS, Chen C, Fu J, Chang HM, Suwanwela NC, Huang YN, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010;9:489–97.
- [40] Droste DW, Junker K, Stogbauer F, Lowens S, Besselmann M, Braun B, et al. Clinically silent circulating microemboli in 20 patients with carotid or vertebral artery dissection. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:181–5.
- [41] Koennecke HC, Trocio Jr SH, Mast H, Mohr JP. Microemboli on transcranial Doppler in patients with spontaneous carotid artery dissection. *J Neuroimaging* 1997;7:217–20.
- [42] Molina CA, Alvarez-Sabin J, Schonewille W, Montaner J, Rovira A, Abilleira S, et al. Cerebral microembolism in acute spontaneous internal carotid artery dissection. *Neurology* 2000;55:1738–40.
- [43] Oliveira V, Batista P, Soares F, Ferro JM. HITS in internal carotid dissections. *Cerebrovasc Dis* 2001;11:330–4.
- [44] Srinivasan J, Newell DW, Sturzenegger M, Mayberg MR, Winn HR. Transcranial Doppler in the evaluation of internal carotid artery dissection. *Stroke* 1996;27:1226–30.
- [45] Castellanos M, Serena J, Segura T, Perez-Ayuso MJ, Silva Y, Dávalos A. Atherosclerotic aortic arch plaques in cryptogenic stroke: a microembolic signal monitoring study. *Eur Neurol* 2001;45:145–50.
- [46] Rundek T, Di Tullio MR, Sciacca RR, Titova IV, Mohr JP, Homma S, et al. Association between large aortic arch atheromas and high-intensity transient signals in elderly stroke patients. *Stroke* 1999;30:2683–6.
- [47] Valton L, Larrue V, Pavie Le Traon A, Géraud G, Bès A. Microembolism in patients with recent cerebral ischemia and aortic arch atheroma. In: Klingelhöfer J, Bentels E, Ringelstein EB, editors. *New trends in cerebral hemodynamics and neurosonology*. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 1997. p. 429–34.
- [48] Müller 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;21:47–54.
- [49] Levi CR, O’Malley HM, Fell G, Roberts AK, Hoare MC, Royle JP, et al. Transcranial Doppler detected cerebral microembolism following carotid endarterectomy. High microembolic signal loads predict postoperative cerebral ischaemia. *Brain* 1997;120(Pt 4):621–9.
- [50] Montorsi P, Caputi L, Galli S, Ciceri E, Ballerini G, Agrifoglio M, et al. Microembolization during carotid artery stenting in patients with high-risk, lipid-rich plaque. A randomized trial of proximal versus distal cerebral protection. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1656–63.
- [51] Orlandi G, Fanucchi S, Gallerini S, Sonnoli C, Cosottini M, Puglioli M, et al. Impaired clearance of microemboli and cerebrovascular symptoms during carotid stenting procedures. *Arch Neurol* 2005;62:1208–11.
- [52] Censori B, Camerlingo M, Casto L, Partizigian T, Caverni L, Bonaldi G, et al. Carotid stents are not a source of microemboli late after deployment. *Acta Neurol Scand* 2000;102:27–30.
- [53] Grosset DG, Georgiadis D, Kelman AW, Cowburn P, Sterling S, Lees KR, et al. Detection of microemboli by transcranial Doppler ultrasound. *Tex Heart Inst J* 1996;23:289–92.
- [54] Eicke BM, Barth V, Kukowski B, Werner G, Paulus W. Cardiac microembolism: prevalence and clinical outcome. *J Neurol Sci* 1996;136:143–7.
- [55] Kumral E, Balkir K, Yagdi T, Kara E, Evyapan D, Bilkay O. Microembolic signals in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Effect of aortic atherosclerosis. *Tex Heart Inst J* 2001;28:16–20.
- [56] Bladin CF, Bingham L, Grigg L, Yapanis AG, Gerraty R, Davis SM. Transcranial Doppler detection of microemboli during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Stroke* 1998;29:2367–70.
- [57] Uzuner N, Horner S, Pichler G, Svetina D, Niederkorn K. Right-to-left shunt assessed by contrast transcranial Doppler sonography: new insights. *J Ultrasound Med* 2004;23:1475–82.
- [58] Aoki J, Kimura K, Iguchi Y, Sakai K, Sakamoto Y, Terasawa Y, et al. Two different days of transcranial doppler examinations should be performed for detection of right-to-left shunt in acute stroke patients. *J Neuroimaging* 2011, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1552-6569.2011.00660.x>.
- [59] Forteza AM, Koch S, Campo-Bustillo I, Gutierrez J, Haussen DC, Rabinstein AA, et al. Transcranial Doppler detection of cerebral fat emboli and relation to paradoxical embolism: a pilot study. *Circulation* 2011;123:1947–52.
- [60] Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the clopidogrel and aspirin for reduction of emboli in symptomatic carotid stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 2005;111:2233–40.