

Protez Mitral Kapaklarla İlişkili Spontan Mikrokabarcık Varlığının Transözofajiyal Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi ve Klinik Öneminin Araştırılması

Uz. Dr. Cihangir KAYMAZ, Uz. Dr. Cevat KIRMA, Uz. Dr. Sibel ENAR, Uz. Dr. Nihal ÖZDEMİR, Uz. Dr. Bülent MUTLU, Dr. Kenan SÖNMEZ, Dr. Hakan DİNÇKAL, Doç. Dr. Mehmet ÖZKAN
Koşuyolu Kalp ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Protez kapakların ekokardiyografik incelemesinde spontan mikrokabarcık (SMK) olarak tanımlanan kabarcıkların görülme oranları, oluşum mekanizması ve klinik önemi hakkında yeterli bilgi mevcut değildir. Çalışmamız mitral protez kapak nedeniyle transözofageal ekokardiyografi uygulanan 198 olguda (yaş ort. 37.9 ± 13.3 yıl) genel olarak mikrokabarcık görülme oranını ve mikrokabarcık oluşumu ile yaş, cins, ritm, kapak tipi, transmitral gradientler, kapak alanı, kapak trombusu, paravalvüler mitral yetersizliği, sol atrial akım hızları, spontan eko kontrast (SEK) ve iskemik arteriel embolizasyon (SAE) öyküsü arasında ilişkiler bulunup bulunmadığını araştırmayı amaçlamaktadır. Mitral protez kapaklı olgularımızın 100'ünde (% 50.5) SMK mevcut olup, bileaflet ve monoleaflet mekanik kapaklı olgularımızda görülme oranları sırasıyla % 82.7 ve 38.3 olarak belirlenmiştir ($p < 0.05$). Bioprotezli hiçbir olguda SMK bulunmamıştır. Mikrokabarcık bulunan ve bulunmayan iki grup arasında yaş, ritm, maximum ve ortalama transmitral gradientler, mitral kapak alanı, sol atrium çapı, sol atrium içi yaklaşan ve uzaklaşan akım hızları, paravalvüler mitral yetersizliği, sol atriumda spontan eko kontrast, sol atrial SEK, SAE oranları bakımından anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Spontan mikrokabarcıkların yalnızca protez mitral kapak tipi ile (bileaflet kapakta monoleaflet ve bioproteze göre daha fazla) anlamlı olarak ilişkili ve klinik açıdan masum bir ekokardiyografi bulgusu olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Spontan mikro kabarcık, protez mitral kapak, transözofajial ekokardiyografi

Transözofageal ekokardiyografinin (TEE) en önemli klinik kullanım alanlarından birisi de protez kapak fonksiyonlarının değerlendirilmesine yönelik incelemelerdir. Paravalvüler veya transvalvüler yetersizlik akımlarının, valvüler trombus, strand, vejetasyon ve-

ya pannus oluşumunun değerlendirilmesinde TEE diğer yöntemlere göre belirgin olarak üstündür. Transözofageal ekokardiyografi sadece patolojik bulguları ortaya koymakla kalmayıp, protez kapakların tiplerine göre leaflet hareketlerinin, efektif kapak alanlarının normal koşullardaki değişkenlik sınırlarının belirlenmesine de imkan tanımaktadır. Protez kapak ile ilişkili veya preoperatif dönemden kalan sol atrium disfonksiyonu hallerinde atrium içinde spontan eko kontrastı (SEK) veya trombus (TR) görülebilmektedir. Son yıllarda üzerinde, kapak hareketleri ile ortaya çıkan ve hızla kaybolan, SEK'dan farklı özellikler gösteren mikrokabarcıklar dikkat çekmeye başlamıştır (1-7). Görüntü olarak kontrast ekokardiyografi sırasında izotonik NaCl ile oluşturulan kabarcıklara benzeyen 1 mm'den küçük olan bu kabarcıklar "spontan mikrokabarcık" (SMK) olarak tanımlanmıştır. Spontan mikrokabarcık SEK'dan kabarcıkların hızlı hareket etmesi, hemen kaybolması, ayrı ayrı seçilebilmesi ve "swirling" şeklinde dumansı, yavaş ve dairesel hareketler göstermeyişi ile nitelik olarak ayrılmaktadır (1-7). Bu kabarcıkların mahiyeti, oluşum mekanizması ve klinik önemi konusundaki bilgiler henüz yeterli olmaktan uzaktır.

Çalışmamız TEE uygulanan mitral protez kapaklı olgularımızda; a) protez kapak atrium tarafında spontan mikrokabarcık görülme sıklığını, b) SMK varlığının kapak tipi kapak gradientleri, kapak alanları, ritm, sol atrium çapı ve atrial akım hızları, kapak disfonksiyonu (obstrüksiyon ve yetersizlik) ile ilişkilerini, c) SMK ile sol atrial SEK, protez kapak trombusu, sistemik arteriel embolizasyon arasında ilişki bulunup bulunmadığını araştırmayı amaçlamaktadır.

Alındığı tarih: 19.12.1996, revizyon: 29.04.1997
Yazışma adresi: Uz. Dr. Cihangir Kaymaz, Koşuyolu Kalp ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul
Tel: (0 216) 325 54 57 Faks: (0 216) 339 04 41

MATERYEL ve METOD

Olgu materyalimizi 1993-1996 yılları arasında laboratuvarımızda mitral protez kapaklarının değerlendirilmesi için transözofageal ekokardiografi uygulanmış olan 198 hasta (E 85, K 113; yaş ort 37.9±13 3 yıl) oluşturmaktadır. Hastaların 110'unda ritm atrial fibrillasyon, 88'inde sinusal ritim olarak belirlendi. Sistemik embolizasyon açısından hastaların durumları anamnez, klinik değerlendirme ve/veya tomografi/manyetik rezonans görüntülemesi dikkate alınarak belirlendi. Mitral protez kapaklı olgular kapak tipine göre bioprotez, monoleaflet ve bileaflet mekanik kapak olarak üç ana grupta toplanmış olup, olguların bir bölümünde kapak tipi ve çapı hakkında retrospektif olarak bilgi edinilememesi nedeniyle daha ayrıntılı bir tiplene mümkün olamamıştır. Serimizdeki olguların 31'inde bioprotez, 86'sında monoleaflet, 81'inde bileaflet mekanik kapak mevcuttu.

Serimizi oluşturan olguların mekanik kapak tipleri açısından dökümleri şöyleydi; StJude 65, B. Shiley 10, Medtronic-Hall 19, Sorin monoleaflet 41 ve Sorin bileaflet 11, tanımlanamayan monoleaflet ve bileaflet kapaklar 16 ve 5 olgu. Aortik konumdaki protez kapakların inflow bölümünün TEE ile mikrokabarcık açısından değerlendirilmesinde mitral kapaklara göre teknik bakımdan güçlükler söz konusu olduğundan bu olgular çalışma kapsamına alınmamıştır.

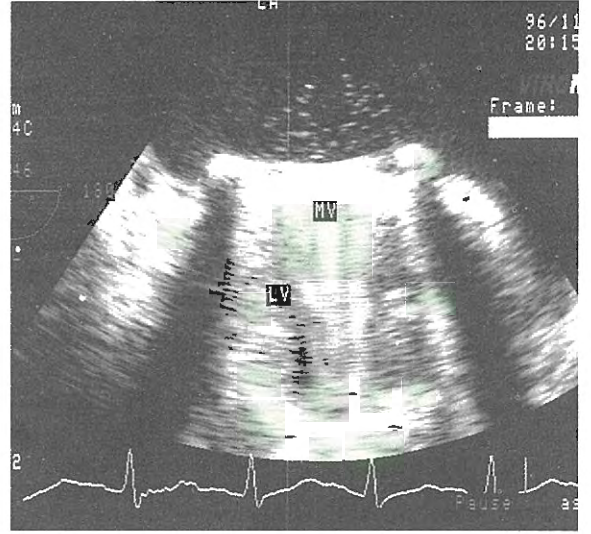
Ekokardiografi işlemi Wingmed CFM 800 ekokardiografi cihazı ve 3.25 mHz'lik transtorasik ekokardiografi (TTE) probu ve 5 mHz'lik multiplan TEE probu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İşlem minimum 4 saatlik tam açlık ardından Xylocaine % 10 orofarengal lokal anestezi ile birlikte IV Midazolam (1-2 mg) ve Meperidine HCl (25 mg) premedikasyonu yapılarak gerçekleştirilmiştir. Her olgunun video kaydı TEE deneyimi yeterli olan 2 ayrı kardiyolog tarafından biri diğerinden habersiz olarak değerlendirilmiştir. Mitral protez kapak inflow bölümü mikrokabarcık açısından dikkatle incelenmiştir. Mitral kapağın maksimum ve ortalama gradientleri TTE ve TEE ile continuous wave Doppler (CWD) kullanılarak, kapak alanı basınç yarılanma zamanı yöntemiyle hesaplanmıştır. Protez kapakların paravalvüler veya transvalvüler kaçak akımları, leaflet açılma ve kapanma dereceleri, vegetasyon, trombus açısından durumları ayrıca değerlendirilmiştir. Spontan mikrokabarcık (SMK) tanımı 1 mm'den küçük, hareketli, kapakların proksimal tarafından doğarak hızla uzaklaşan ve saniyeler içinde kaybolan kabarcıkları ifade etmek için kullanılmıştır (Şekil 1) Spontan eko kontrastı ise yavaş ve dairesel hareketler gösteren, dumansı eko yoğunlukları olarak tanımlanmıştır.

İstatistiksel Yöntem

Tüm değerler ortalama ± 1 standart sapma olarak verilmiştir. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında unpaired t-testi, yüzdelerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi veya Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0.05'den küçük olması esas alınmıştır.

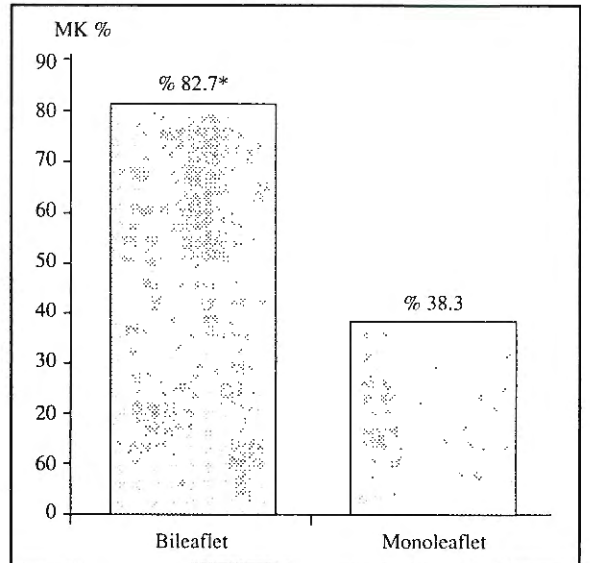
BULGULAR

Mitral protez kapaklı 198 olguda % 50.5 (100) oranında spontan mikrokabarcık tespit edildi. Kapak



Şekil 1. Bileaflet mekanik mitral kapak sol atrium tarafında spontan mikrokabarcıklar görülmektedir.

tiplerine göre SMK dağılımı incelendiğinde, bileaflet kapakların % 82.7'sinde (67), monoleaflet kapakların % 38.3'ünde (33) mikrokabarcık gözlenirken, bioprotezlerin hiçbirinde mikrokabarcık görülmedi ($p < 0.05$) (Şekil 2). Spontan mikrokabarcık bulunan ve bulunmayan mitral protez kapak grupları karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, ritm, mitral kapak alanı transmitral gradientler, sol atrial akım hızları ve SEK, paravalvüler (genel) ve ileri mitral yetersizliği, sistemik embolizasyon öyküsünün bulunuşu oranları bakımından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Buna karşılık SMK (+) grupta bileaflet kapak bulunma oranı (% 67 ve 14.2), SMK (-) grupta ise mo-



Şekil 2. Mekanik mitral kapak tiplerine göre SMK görülme oranları (* $p < 0.05$).

noleaflet kapak bulunma oranı (% 33 ve 54) anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Spontan mikrokabarcık bulunan ve bulunmayan grupların klinik ve ekokardiografik özellikleri:

	SMK (+) (100 olgu)	SMK (-) (98 olgu)
Yaş	37.9±12.7	37.7± 13.3
Cinsiyet (E/K)	0.96	0.60
AF	58 (% 58)	64 (% 65.3)
LA çapı (cm)	4.94±0.97	4.59 ±1.28
Max G (mmHg)	11.6 ±4.82	14.6 ±7.63
Mean G (mmHg)	4.54 ±1.98	6.0 ±4.17
MVA (PHT) (cm ²)	2.65 ±0.6	2.25 ±0.74
Monoleaflet	33 (% 33)	53 (% 54)*
Bileaflet	67 (% 67)*	14 (% 14.3)
Bioprotez	0	31 (% 31.6)
LA SEK	34 (% 34)	41 (% 41.8)
MY (>2)	13 (% 13)	17 (% 17.3)
PVMY (>2)	12 (% 12)	10 (% 10.2)
LA yak (H) (m/sn)	0.1	0.05
LA yak (V) (m/sn)	0.09	0.07
LA uzak (H) (m/sn)	0.1	0.06
LA uzak (V) (m/sn)	0.09	0.07
S. Embolizasyon (%)	29 (% 29)	20 (% 20.4)

Kısaltmalar: SMK: spontan mikrokabarcık, AF: Atriyal fibrilasyon LA: sol atrium, Max G ve Mean G: maksimum ve ortalama gradientler, MVA: mitral kapak alanı, SEK: spontan eko kontrastı. PVMY: paravalvüler mitral yetersizliği, LA yak, uzak: sol atrial yaklaşan ve uzaklaşan akım hızları, H: horizontal, V: vertikal TEE planı.

*: $p<0.05$.

TARTIŞMA

Protez kapaklarla ilişkili mikrokabarcık oluşumu transözofageal ekokardiografi (TEE) literatüründe yakın dönemde ortaya konulan bir bulgudur. Spontan mikrokabarcık (SMK) kavramı genel olarak protez kapakların inflow tarafından, kapak hareketleriyle eş zamanlı olarak doğan, hızla uzaklaşan kaybolan, 1 mm'den küçük, parlak eko kabarcıklarını ifade eder (1-4). Ancak SMK'ların ortaya çıktığı koşullar ve hidrodinamik etkileşimler, görülme sıklığı ve klinik anlamı hakkında henüz yeterli bilgi mevcut değildir (1-4).

Sunmuş olduğumuz çalışmamızın kapsamı mitral protez kapaklar ile sınırlanmıştır. Serimizde tüm mitral kapak tipleri bir arada alındığında SMK görülme oranı % 50.5 olarak belirlenmiştir. Kapak tiplerine göre SMK oranları ise bileaflet ve monoleaflet kapaklar için sırasıyla % 82.7 olarak bulunmuştur ($p<0.05$). Buna karşılık bioprotez kapaklı olguların hiçbirinde SMK gözlenmemiştir. Çalışmamızda

SMK görülme oranını etkileyen tek belirleyici unsur mitral protez kapağın monoleaflet veya bileaflet oluşudur. Ayrıca SMK bulunan ve bulunmayan olgular arasında yaş, cinsiyet, atrial ritim, sol atrium çapı, sol atrium içinde SEK görülme oranı, sol atrium içi yaklaşan ve uzaklaşan akım hızlarının ortalamaları, maksimum ve ortalama transmitral gradientleri, mitral protez kapak alanı, paravalvüler mitral yetersizliği, ve klinik olarak sistemik embolizasyon görülme oranları bakımından da anlamlı fark bulunmamıştır.

Protez kapaklar ile ilişkili SMK varlığına dair ilk kayıt 1974'te Schuchman ve Feigenbaum'un bir M-mode incelemesi olup, protez kapaklı olgularda "intra-kaviter ekolar" olarak tanımlanan bir bulgudan söz edilmektedir (5). Daha sonraki yıllarda normofonksiyone mitral kapak protezleri üzerinde yüksek hızlara sahip ve parlak vasıfta değişik bir SEK türünün varlığından ve bunun mikrokavitasyonlar yoluyla hemoliz oluşturu etkisinden bahsedilmeye başlanmıştır (2,6,7). Bu konuda en geniş çalışma olan, ve SMK kavramının sınırlarını tanımlayan Orsinelli ve arkadaşlarının serisinde SMK görülme oranları mitral ve aort kapakları için sırasıyla % 41 ve % 15 olarak bildirilmiştir (1). Bu seride SMK görülme oranı St. Jude tipi kapakta en fazla olup, monoleaflet kapaklarda ve Starr-Edwards tipi kapaklarda bu oran giderek azalmakta, bioprotezlerde ise görülmemektedir. Mitral yerleşimli St.Jude, Björk-Shiley, Medtronic-Hall ve Starr-Edwards tipi kapaklardaki SMK oranları sırasıyla % 85, % 83, % 65 ve % 10 oranında olup, aort kapaklarında da aynı eğilim devam etmektedir (1).

Protez kapaklarla ilişkili SMK varlığının TTE ve TEE ile araştırıldığı sıralarda, protez kapakların embolik potansiyelini araştırılan transkranyal Doppler (TKD) incelemeleri de problemin bir başka boyutunu ortaya koymuştur (8-15). Yüksek intensiteli, kısa süreli sinyaller olarak tanımlanan, arteria cerebri media alanında daha kolay tespit edilen ve arteryel akım örneğinden farklı olan sinyallerin -kanın şekilli elemanlarından- oluşmuş mikroembolilere veya gaz içeren mikroembolilere ait olması gerektiği öne sürülmüştür. Bu yöntemle mekanik kapaklar için % 60-95, bioprotezler için % 14-50 arasında değişen oranlarda serebral mikroembolik sinyaller bildirilmiştir (8-15). Bu sinyallerin mitral yerleşimli ve bileaflet tipteki kapaklarda daha sık görülüp, kapak alanı

ve LDH değerlerinde yükselme ile korelasyon gösterdiği, nörolojik olarak kanıtlanmış embolizasyon grubunda anlamlı olarak sıklaştığı bildirilmiştir. Ancak bu gözlemlere rağmen sinyallerin mahiyeti ve klinik veya subklinik embolizasyon ile nasıl bir ilişki gösterdiği gibi noktalar henüz açıklık kazanmamıştır (8-15).

Ekokardiografik olarak SMK'lar ile TKD ile elde edilen embolik sinyaller, muhtemelen aynı hidrodinamik sürecin (mikrokavitasyon) biri kaynağa, diğeri ise uzak akım alanına ait sonuçlarıdır (4). Ancak bazı araştırmacılara göre böylesi bir ilişkinin varlığını destekler yeterli kanıtlar mevcut değildir (8-17). Bu yazarların deneysel modellerinde protez kapak çevresinde oluşan SMK'ların 1 msn.'den daha kısa sürede kollapsa uğradığı, dolayısıyla serebral dolaşıma varmadan kaybolması gerektiği gösterilmiş, sinyallerin mikrokabarcık dışında nedenlerle açıklanması gerektiği öne sürülmüştür (10,14,15,17).

Mikrokavitasyon sıvı ortamda basınç düşmesi kritik bir sınırın altına indiğinde buhar veya gaz içeren kabarcıkların oluşmasını ifade eden bir kavramdır. Mikrokavitasyon hidrodinamik olarak protez kapak kapanışı sırasında akım hızının ani olarak yavaşlaması ve inflow zonunda ani basınç düşmesi ile açıklanmaktadır (10,13,18-22). Protez kapakların akım özelliklerinde zamanla artan değişikliklerin önce kapak inflow zonunda mikrokavitasyona yol açtığı, bunlarında kapak yüzeyinde aşınma ve mikro kırılmalara neden olarak kapağı trombojen hale getirdiği öne sürülmüştür (10,11,21,22). Ancak yoğun warfarin tedavisi (INR kontrolü) ve asetil salisilik asit kullanımının mikroembolik sinyallerde azalma sağlanamaması bu sinyallerin trombosit-fibrin içeren mikroembolizasyonlar ile açıklanabilme ihtimalini azaltmaktadır (1,2,8-10,14,15). Bu nedenle bazı araştırmacılar mikroembolik sinyal tanımlamasına karşı çıkmakta, etiyoloji aydınlanıncaya kadar yüksek intensiteli transkranyal sinyaller tanımını daha uygun görmektedir (10-15). Serimizde de SMK ile sol atriumda SEK bulunuşu arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ayrıca SMK bulunuşu ile SAE öyküsü arasında da bir ilişki mevcut değildir.

Mikrokavitasyonu ve mikroembolik sinyalleri eritrosit hemolizi ve intrasellüler gazların plasmada çözünmesi ile açıklayan, plasma LDH değerlerindeki artışı hemolize bağlayan yazarlar olmasına rağmen,

kanımızca önemli bir nokta dikkate alınmamaktadır (1,14,19). Protez kapaklar içinde efektif kapak alanı en geniş olan ve hemolize en az neden olduğu bilinen bileaflet (özellikle St. Jude) kapaklardaki mikrokabarcık oranının monoleaflet kapaklara kıyasla kendi serimizde ve diğer yayınlarda anlamlı olarak yüksek bulunması hemoliz ve SMK arasında doğrudan bir ilişki olma ihtimalini zayıflatmaktadır. Çalışma amaçlarımız içinde SMK ve hemoliz ilişkisinin araştırılması bu aşamada söz konusu olmadığından, kendi sonuçlarımıza dayanarak bu konuda yorum yapmamız mümkün değildir.

Orsinelli'nin serisinde anormal protez kapak grubu olarak tanımlanan ve patolojik mitral yetersizliği, trombus, vegetasyon ve strand gibi değişik unsurları içeren heterogen grupta SMK oranının, normal protez kapaklara göre daha yüksek olduğu öne sürülmüştür (1). Bu unsurlar arasındaki ortak noktalar sınırlı olduğu gibi, mikrokavitasyon ile nasıl bir ilişki gösterdikleri de belirtilmemiştir. Bazı seriler ve in vitro dolaşım modellerinde kapak alanı arttıkça mikrokavitasyon eşliğinin düştüğü ve mikrokabarcık oluşumunun kolaylaştığı öne sürülmüştür, mitral kapaklarda aort protez kapaklarına göre daha yüksek oranda mikrokabarcık ve embolik sinyal gözlenmesi aradaki çap fark ile açıklanmıştır. Serimizde gerek kapak alanları, gerekse maksimum ve ortalama transmitral gradientler bakımından SMK bulunan ve bulunmayan gruplar arasında anlamlı fark mevcut değildir. Ayrıca patolojik mitral yetersizliği bulunuş oranları bakımından da SMK bulunan ve bulunmayan gruplarımız arasında fark yoktur. Kanımızca SMK oluşumunu patolojik bir bulgu olmaktan ziyade kapağın tipine bağlı olarak, leaflet mobilitesiyle yakın ilişkili doğal bir sonuç olarak almak daha doğrudur. Bileaflet kapaklarda, monoleaflet kapaklara göre leaflet hareket amplitüdlerinin daha fazla olması mikrokabarcık oluşumu bakımından bileaflet kapaklar lehindeki farkı da açıklayabilir.

Çalışmamızın mitral protez kapakları bileaflet, monoleaflet ve bioprotez olarak gruplamanın ötesinde ayrıntılı tiplmeyi esas almayı ve hemoliz bulguları ile SMK arasında varolabilecek bir ilişkinin bu aşamada kapsam dışında tutulması araştırmamızın önemli eksikleridir. Ayrıca SMK ve SAE arasındaki ilişki retrospektif olarak araştırılmış olup, prospektif takibin değerlendirmeye katılmayı da sınırlayıcı bir

unsurdur. Mitral protez kapak tiplemesinin daha ayrıntılı olarak yapıldığı ve SMK, patolojik mitral yetersizliği ve hemoliz ilişkilerinin çok boyutlu sbir biçimde ele alındığı prospektif bir çalışma başlatılmış olup, sonuçları daha sonra bildirilecektir.

Sonuç olarak, mitral protez kapaklar ile ilişkili mikrokabarcık oluşumu bileaflet kapaklarda, monoleaflet kapaklara kıyasla daha sık görülen, bioprotezlerde ise gözlenmeyen, muhtemelen patolojik olmayan bir ekokardiografi bulgusudur. Kendi serimizin sonuçları sınırlı sayıdaki diğer serilerin sonuçları ile uyumlu olup, SMK varlığı sadece mitral protez kapak tipinden etkilenmektedir. Bunun dışında mikrokabarcık varlığı ile ritm, sol atrium çapı ve akım hızları, sol atrial SEK, protez kapak alanı, transmitral gradientler ve sistemik embolizasyon öyküsü gibi faktörler arasında ilişki yoktur. Protez kapaklı olgularda TEE ve transkraniyal Doppler'in birlikte kullanılarak mikroembolik sinyaller ve mikrokabarcıklar arasındaki ilişkilerin araştırılmasının bu konuda cevap bekleyen sorulara önemli açıklamalar getirebileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Orsinelli D, Pasierski TJ, Pearson A: Spontaneously appearing microbubbles associated with prosthetic cardiac valves detected by transesophageal echocardiography. *Am Heart J* 1994; 128: 990-996.
2. Reisner SA, Rinkecih D, Markiewicz W, Adler Z, Milo S: Spontaneous echocardiographic contrast with the Carbomedics mitral valve prosthesis. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1497-1500.
3. Preis LK, Hess JP, Austin JL, Craddock GB: Left ventricular microcavitations in patients with Beal valves (Abstract). *Am J Cardiol* 1980; 45: 402.
4. Glenn S, Wilson E, Grosset D: Transesophageal echocardiography: microbubbles with prosthetic valves. *Am Heart J* 1995; 13: 1312.
5. Schuchman H, Feigenbaum H, Dillon JC, Chang S: Intracavitary echoes in patients with prosthetic valves. *J Clin Ultrasound* 1975; 3: 107-110.
6. Daniel WG, Nellesen U, Schroder E, Nonast-Daniel B: Left atrial spontaneous contrast in mitral valve disease: an indicator for an increased thromboembolic risk. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 1204-1211.
7. Taylor D, Chan KL: Transesophageal echocardiographic identification of two types of spontaneous contrast in patients with mitral mechanical prosthetic valves (Abstract). *Circulation* 1991; 84 (suppl II): II-161.
8. Rams JA, Davis DA, Lolley DM, Berger MP: Detection of microemboli in patients with artificial heart valves using transcranial Doppler: Preliminary observations. *J Heart Valve Dis* 1993; 2: 37-41.
9. Georgiadis D, Grosset DG, Kelman A, Faichney A: Prevalance and characteristics of intracranial microemboli signals in patients with different types of prosthetic cardiac valves. *Stroke* 1994; 25: 587-592.
10. Shu MCS, Leuer LH, Armitage TL, Schneider TE: In vitro observation of mechanical heart valve cavitation. *J Heart Valve Dis* 1994; 3 (suppl 1): S85-S93.
11. Richard G, Beavan A, Strzepa P: Cavitation threshold ranking and erosion characteristics of bileaflet heart valve prostheses. *J Heart Valve Dis* 1994; 3 (supple 1): S94-S101.
12. Grosset DG, Cowburn P, Georgiadis D: Ultrasound detection of cerebral emboli in patients with prosthetic heart valves. *J Heart Valve Dis* 1994; 3: 128-132.
13. Brown M, Markus H: Transcranial Doppler detection of asymptomatic cerebral microemboli. *J Heart Valve Dis* 1994; 3: 126-127.
14. Braekken S, Russell D, Brucher R, Svennevig J: Incidence and frequency of cerebral embolic signals in patients with a similar bileaflet mechanical heart valve. *Stroke* 1995; 26: 1225-1230.
15. Georgiadis D, Kaps M, Berg J, Mackay TG: Transcranial Doppler detection of microemboli in prosthetic heart valve patients: dependency upon valve type. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10: 253-258.
16. Mackay TG, Georgiadis D, Grosset DG, Kelman AW: Transcranial Doppler ultrasound signals associated with prosthetic heart valves: an in vitro study. *J Heart Valve Dis (England)* 1995; 4 (4): 414-419.
17. Shu MC, Gross JM, Johnson KM: Can cavitation bubbles generated by mechanical heart valves be detected by transcranial Doppler? *J Heart Valve Dis (England)* 1995; 4 (5): 542-552.
18. Giersiepen M, Krause U, Knott H, Reul H, Rau G: Velocity and shear stress distribution downstream of mechanical heart valves in pulsatile flow. *Int J Art Org* 1989; 12: 261-269.
19. Kort A, Kronzon I: Microbubble formation: In vitro and in vivo observation. *J Clin Ultrasound* 1982; 10: 117-120.
20. Kingsbury C, Kafesjian R, Guo G, Adlparvar P, Unger J: Cavitation threshold with respect to dp/dt: Evaluation in 29 mm bileaflet; pyrolytic carbon heart valves. *Int J Artif Organs* 1993; 16: 515-520.
21. Haubold AD, Ely JL, Chahine GL: Effect of cavitation on pyrolytic carbon in vitro. *J Heart Valve Dis* 1994; 3: 318-323.
22. Kafesjian R, Howanec M, Ward GD: Cavitation damage of pyrolytic carbon in mechanical heart valves. *J Heart Valve Dis* 1994; 3 (Suppl 1): S2-S7.