

Aus der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster  
Klinik und Poliklinik für Neurologie  
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. B. Ringelstein-

**DIE TRANSKRANIELLE DOPPLER-SONOGRAPHIE  
ZUR IDENTIFIKATION VON RECHTS-LINKS-SHUNTS:**

-Timing des Valsalva-Manövers, Vergleich von Echovist<sup>®</sup>-300-  
und Echovist<sup>®</sup>-200-Lösungen und allgemeine Empfehlungen  
zur Durchführung der Untersuchung-

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des doctor medicinae  
der Medizinischen Fakultät der  
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Vorgelegt von:  
Ruta Jekentaite aus Werl  
2003

Gedruckt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der  
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. D. W. Droste

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. R. M. Schaefer

Tag der mündlichen Prüfung: 27.10.03

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Neurologie  
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. B. Ringelstein-  
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. D. W. Droste  
Koreferent: Univ. Prof. Dr. med. R. M. Schaefer

### **Zusammenfassung**

#### **Die transkraniale Doppler-Sonographie zur Identifikation von Rechts-Links-Shunts:**

-Timing des Valsalva-Manövers, Vergleich von Echovist<sup>®</sup>-300- und Echovist<sup>®</sup>-200-  
Lösungen und allgemeine Empfehlungen zur Durchführung der Untersuchung-

Ruta Jekentaite

Paradoxe Embolien durch thrombotisches Material aus den tiefen Bein- oder Beckenvenen über einen Rechts-Links-Shunt (RLS) stellen eine Ursache von Hirninfarkten dar. Diese Shunts werden mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE), die bislang als Referenzmethode galt, oder transkranieller Dopplersonographie (TCD) diagnostiziert. Hierbei wird ein nicht-lungengängiges Kontrastmittel (KM) in eine kubitale Vene injiziert. Im Falle eines RLS lässt sich das KM mittels der TCD in der zerebralen Zirkulation nachweisen.

Ziele dieser Studie waren die Bestimmung des optimalen Timings des Valsalva-Manövers (VM) sowie Vergleich der zwei Kontrastmittel – Echovist<sup>®</sup>-300 und Echovist<sup>®</sup>-200.

64 Patienten wurden mittels beider Methoden untersucht. Nach der KM-Injektion wurden die Mikroemboliesignale (MES) in der Arteria cerebri media (ACM) bilateral dopplersonographisch registriert. Die Untersuchung wurde in fünf Subtests mit jeweils einer KM-Injektion anhand des folgenden randomisierten Protokolls unterteilt.

Bei 27 Patienten ergaben sich übereinstimmend positive Ergebnisse in der TEE und TCD (vorhandener RLS), bei 22 Patienten wurde mit keiner der beiden Methoden ein RLS diagnostiziert. Eine relativ große Anzahl (15) der Patienten zeigte mindestens ein MES in einem der TCD-Subtests, während das TEE-Ergebnis negativ ausfiel. Die Subtests 3) und 5) erwiesen sich als die am besten geeigneten Methoden zur Identifikation TEE-bestätigter kardialer RLS heraus, wobei die Untersuchung mit Echovist<sup>®</sup>-300-Lösung der Untersuchung mit Echovist<sup>®</sup>-200 etwas überlegen war. Es konnte bestätigt werden, dass die kontrastmittelverstärkte TCD ein nichtinvasives, höchstsensitives Verfahren zur Identifikation von RLS ist.

Tag der mündlichen Prüfung: 27.10.03

Meinem Mann und Vater meiner Kinder, Werner,  
gewidmet

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
1.1	Rechts-Links-Shunt (RLS) und paradoxe Embolien.....	1
1.2	Diagnostik des RLS: Transösophageale Echokardiographie (TEE) als Goldstandard und transkraniale Dopplersonographie (TCD) als Alternative.....	3
<b>2</b>	<b>THEORETISCHE GRUNDLAGEN.....</b>	<b>5</b>
2.1	Anatomie der hirnversorgenden Arterien.....	5
2.2	Ischämische Hirninfarkte: Ätiopathogenese und Pathophysiologie.....	7
2.3	Persistierendes Foramen ovale (PFO) als Ursache eines ischämischen Infarktes.....	9
2.4	Theoretische Grundlagen der Ultraschall Diagnostik.....	13
2.4.1	Physikalische Eigenschaften des Ultraschalls.....	13
2.4.2	Erläuterung des Dopplerprinzips.....	15
2.4.3	Anwendung in der Gefäßdiagnostik.....	16
2.5	Zielsetzung der Studie.....	19
<b>3</b>	<b>PATIENTEN UND METHODIK.....</b>	<b>22</b>
3.1	Auswahl der Patienten und Erhebung der Patientendaten.....	22
3.2	Untersuchungsverfahren.....	23
3.2.1	TEE.....	23
3.2.1.1	Allgemeine Grundlagen und Technik.....	23
3.2.1.2	TEE in unserer Klinik.....	25
3.2.2	TCD.....	26
3.2.2.1	Grundlagen der Untersuchungstechnik.....	26
3.2.2.2	Untersuchungsablauf und Geräte.....	27
3.2.2.3	MES-Detektionskriterien und Auswertung.....	31
3.3	Statistische Analyse.....	32

<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>34</b>
4.1	Charakteristika der Patienten.....	34
4.2	Untersuchungsergebnisse.....	36
4.2.1	Sensitivität und Spezifität der Kontrastmittel-TCD vs. TEE.....	36
4.2.2	Timing des Valsalva-Manövers (VM).....	37
4.2.3	Vergleich der Ergebnisse der Subtests mit und ohne VM.....	38
4.2.4	Vergleich beider Echovist <sup>®</sup> -Lösungen und der TCD- Einzeltests.....	40
<b>5</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>41</b>
5.1	Diskussion der Ergebnisse und Vorgehensweise.....	41
5.1.1	Diskussion der Sensibilität und Spezifität der KM-TCD und TEE.....	41
5.1.2	Diskussion des Timings des VM.....	45
5.1.3	Diskussion der Untersuchungen mit und ohne VM.....	47
5.1.4	Diskussion der Effektivität der Echovist <sup>®</sup> -200- und 300- Lösungen.....	48
5.1.5	Allgemeine Empfehlungen zur Durchführung der RLS-Diag- nostik mittels KM-TCD.....	49
5.2	Therapeutische Konsequenzen.....	52
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>57</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>58</b>
<b>8</b>	<b>LEBENS LAUF.....</b>	<b>69</b>
<b>10</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>70</b>

## ABKÜRZUNGEN

- ACI = Arteria carotis interna, Aa. carotides internae
- ACM = Arteria cerebri media, Aa. cerebri mediae
- ACP = Arteria cerebri posterior, Aa. cerebri posteriores
- ASD = Vorhofseptumdefekt
- AT-III = Antithrombin-III
- DAT = digitales Tonband (digital audio tape)
- FFT = schnelle Fourieranalyse (fast Fourier transform)
- KM = Kontrastmittel
- ME = Mikroembolus, Mikroemboli
- MES = Mikroembolussignal, Mikroembolussignale
- NaCl = physiologische Kochsalzlösung (0,9%)
- PFO = persistierendes Foramen ovale
- RLS = Rechts-Links-Shunt (s)
- TCD = transkranielle Dopplersonographie (transcranial Doppler sonography)
- TCCD = transkranielle Farbduplexsonographie (transcranial colour-coded duplex sonography)
- TEE = transösophageale Echokardiographie (transesophageal echocardiography)
- TTE = transthorakale Echokardiographie (transthoracic echocardiography)
- VM = Valsalva-Manöver
- VSA = Vorhofseptumaneurysma



## VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN

<b>Abb. 1:</b> TEE bei einem Patienten mit einem Thrombus im interatrialen Septum.....	S. 2
<b>Abb. 2:</b> Gefäße des Hirnstammes und der Hirnbasis.....	S. 6
<b>Abb. 3:</b> Segmenteinteilung der intrakraniellen Hirnarterien.....	S. 7
<b>Abb. 4:</b> Schematische Darstellung der Septen im Vorhof in verschiedenen Entwicklungsstadien.....	S. 10
<b>Abb. 5:</b> Vorhofseptumdefekt.....	S. 12
<b>Abb. 6:</b> Reflexion (links) und Streuung (rechts) von Ultraschallwellen.....	S. 14
<b>Abb. 7:</b> Darstellung eines MES und eines Artefaktsignals in den vier Kanälen.....	S. 18-19
<b>Abb. 8:</b> TEE (longitudinale Ebene) bei einem Patienten mit PFO.....	S. 24
<b>Abb. 9:</b> Das Ultraschallgerät TC4040 der Firma Nicolet-EME.....	S. 28
<b>Abb. 10:</b> Beispiel eines transkraniellen Dopplerspektrums mit sechs MES...S.	32
<b>Abb. 11:</b> Vergleich der TEE und TCD hinsichtlich des Vorhandenseins eines RLS.....	S. 37
<b>Abb. 12:</b> Registrierte MES während aller fünf Subtests.....	S. 38
<b>Tab. 1:</b> Differenzierung der Hirnarterien nach Beschallungsparametern.....	S. 26
<b>Tab. 2:</b> Absolute Anzahl der MES mit und ohne VM (Echovist <sup>®</sup> -300).....	S. 39
<b>Tab. 3:</b> Absolute Anzahl der MES, Ränge, Sensitivität und Spezifität.....	S. 40-41
<b>Tab. 4:</b> Vergleich der verschiedenen Studien hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität der KM-TCD.....	S. 49
<b>Tab. 5:</b> Empfohlene Modalitäten für die RLS-Detektion.....	S. 50-51
<b>Tab. 6:</b> Häufigkeit eines PFO bei Patienten mit ungeklärter arterieller Embolie.....	S. 52
<b>Tab. 7:</b> Häufigkeit von Rezidivereignissen bei Patienten mit PFO.....	S. 56

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 RLS und paradoxe Embolien

Der Hirninsult ist die dritthäufigste Todesursache in der Bundesrepublik Deutschland, ca. 20-30% der Patienten versterben in den ersten Wochen nach dem Ereignis. Der Schlaganfall ist im jüngeren Erwachsenenalter selten (ca. 3/10.000 Einwohner und Jahr), tritt im Alter von 55-65 Jahren bei ca. 20-30/10.000 auf, steigt aber im Alter ab 65 Jahre auf das zehnfache – 200 bis 400 Fälle pro 10.000 Einwohner und Jahr – an. Die Erforschung der Kausalität ist von großem wissenschaftlichen Interesse, da bis zu 40% aller akuten ischämischen Infarkte keine klar identifizierbare Ursache haben und somit als kryptogen bezeichnet werden (Sacco et al. 1989).

Ca. 20-30% aller ischämischen Infarkte werden durch kardiale Embolien verursacht, vor allem durch Thromben aus dem linken Vorhof beim Vorhofflimmern. Eine weitere Möglichkeit einer kardialen Embolie ist die paradoxe Hirnembolie über einen Rechts-Links-Shunt (RLS). Shunts bedeuten Verbindungen zwischen dem venösen und dem arteriellen Kreislauf. Es wird zwischen kardialen und extrakardialen Shunts unterschieden.

Paradoxe Embolien werden als Passage von thrombotischem Material aus dem venösen Stromgebiet durch einen, zumeist kardialen RLS, v.a. persistierendes Foramen ovale (PFO), in die arterielle Zirkulation definiert. Ein Thrombus wird durch den Einmündungswinkel der Vena cava inferior in den rechten Vorhof direkt in Richtung auf die Fossa ovalis gelenkt.

Die Richtung des Shunts ist von jeweils bestehenden Druckverhältnissen abhängig.

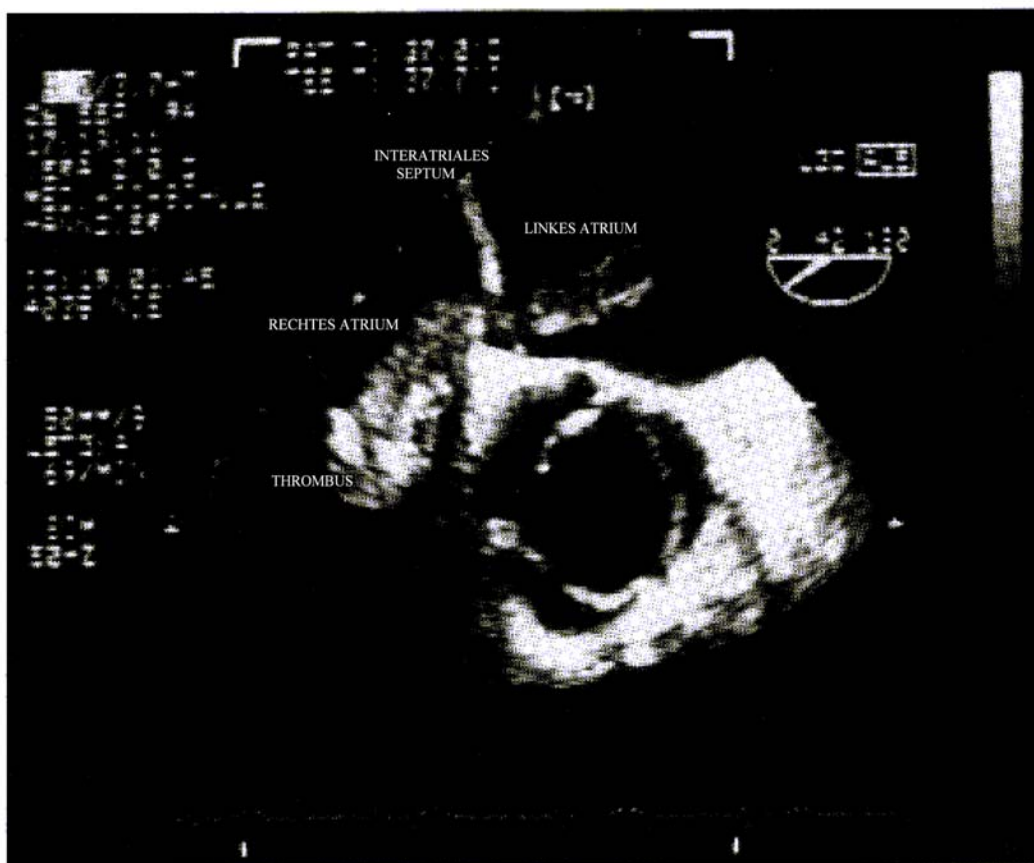
Folgende Situationen begünstigen die Entwicklung einer Shuntumkehr:

1. Erhöhter Druck im rechten Vorhof (rechtsventrikulärer Infarkt, Trikuspidalinsuffizienz, Perikardtamponade, pulmonale Hypertonie, PEEP-Beatmung).
2. Ausrichtung des Blutflusses auf das PFO (rechtsatriale Raumforderungen, Chiari-Netz).
3. Atemmanöver (Husten, Pressen, Valsalva-Manöver (VM)).

Die anderen Wege einer paradoxen Embolie, wie eine pulmonale arterio-venöse Fistel (Noris et al. 1991) kommen bei ca. 11% der Bevölkerung vor. Ein Vorhof- oder Ventrikelseptumdefekt kommt lediglich in ca. 1% Fälle vor (Leung et al. 1995).

Eine paradoxe Embolisierung ist ein wichtiger, aber oft unterschätzter Risikofaktor für das Entstehen eines ischämischen Hirninfarktes. Sie muss bei jedem Patienten mit unerklärter Ursache der arteriellen Emboli in Betracht gezogen werden.

Ein sicherer Nachweis einer paradoxen Embolie ist die Dokumentation eines im Septum interatriale „steckengebliebenen“ Thrombus. Der Versuch, mit Hilfe einer echokardiographischen Untersuchung einen solchen Thrombus nachzuweisen, ist jedoch selten erfolgreich (**Abb. 1**).



**Abb. 1:** Transösophageale Echokardiographie (horizontale Ebene) bei einem Patienten mit reitendem Thrombus im interatrialen Septum (nach Hausmann und Meyer 2000).

Daher beruht die Diagnose einer paradoxen Embolie mehr oder weniger auf indirekten Kriterien, wie Nachweis eines „embolischen“ Infarktmusters in der zerebralen Bildgebung, Nachweis des RLS, Ausschluss anderer, weniger wahrscheinlicher Emboliequellen, Nachweis einer Venenthrombose und/oder Lungenembolisation. Ein „embolisches“ Infarktmuster in der computer- oder magnetresonanztomographischen Untersuchung in Form einer kortikalen, oft dreieckigen Läsion oder als ausgedehnter Territorialinfarkt (Ringelstein et al. 1989).

Ein VM in der Anamnese, das mit einer Druckerhöhung im rechten Herz einhergeht, ist ein zusätzlicher Hinweis auf eine paradoxe Embolie.

## **1.2 Diagnostik des RLS: TEE als Gold-Standard und TCD als attraktive Alternative**

Die transösophageale Echokardiographie (TEE) gilt heute als „Referenz-Standard-Methode“ zur Diagnostik der kardialen RLS. Die ursprünglich oft eingesetzte transthorakale Echokardiographie (TTE) entpuppte sich für diesen Zweck als ungeeignet, weil das Bild unzulänglich ist, besonders während VMs (Nemec et al. 1991). Während mittels TEE bei bis zu 57% der Patienten eine kardiogene Embolie identifiziert wurde, betrug die Zahl bei der TTE lediglich 10-15% (Lechat et al. 1988; Webster et al. 1988; Stendel et al. 1998).

Die semiinvasive TEE-Methode ist zwar relativ sicher, man muss aber mit Komplikationen, wie Blutung, Hypoxie, Bronchospasmus und kardialen Arrhythmien, rechnen (Heckmann et al. 1999). Außerdem hängt die Zuverlässigkeit der TEE-Befunde von der Erfahrung der Untersucher, der gewählten Vorgehensweise und selbstverständlich von der Compliance der Patienten ab (Adams et al. 1995).

Daher ist die transkranielle Dopplersonographie mit Kontrastmittelgabe (KM-TCD) eine attraktive Alternative zur TEE für Identifikation der RLS. Weil das Blut normalerweise nur sehr geringe Echosignale produziert, ist eine Lösung mit darin enthaltenen kleinen Luftbläschen erforderlich, um die Strömungsphänomene sichtbar zu machen.

Die Technik basiert sich auf dem Nachweis der Partikel des intravenös injizierten Ultraschall-Kontrastmittels im arteriellen System, wo sie mit der TCD in der Arteria cerebri media (ACM) detektiert werden können. Die verwendeten Echokontrastmittel sind nicht lungengängig, d.h. sie sind unfähig, das pulmonale Kapillarnetz zu passieren. Die Partikel des KM, in die Mikroluftbläschen integriert sind, gelangen durch den RLS in den großen arteriellen Kreis und können in den intrakraniellen Arterien als mikroembolische Signale (MES) detektiert werden. Dabei imitieren sie den Weg der paradoxalen zerebralen Embolien (Teague et Sharma 1991; Ringelstein et al. 1998). Die mittels TCD abgeleiteten Signale sind von kurzer Dauer (zwischen 30 und 100 ms), liegen mindestens 3 dB über dem Hintergrunddopplerfrequenzspektrum und treten im positiven Fall häufig schauerartig auf.

Im Laufe der Zeit wurden verschiedene KM-Lösungen ausprobiert, u.a. physiologische Kochsalzlösung, 5%ige Glucose-Lösung, Oxypolygelatine, Gelatine (Gelifundol) und Albumin-Lösungen. Die Vorbereitungstechniken, deren Effekt zum Teil von der Erfahrung und dem Geschick des Untersuchers abhängt, umfassen das manuelle Schütteln und das Aufschäumen mittels zweier Spritzen.

Das Aufschäumen wird mit Hilfe zweier über einen Dreiweghahn verbundenen Spritzen erzielt, in denen die Flüssigkeit mit einer kleiner Luftmenge durch Hin- und Herpressen kräftig vermischt wird. Die Ultraschallsignalsteigerung ist in diesem Fall zwar intensiver, jedoch der Nachteil sowohl der viskosen Lösungen als auch der Kochsalzlösung sind die begrenzte Stabilität und undefinierbare Größe der Luftbläschen.

Die als KM derzeit meistens verwendete Echovist<sup>®</sup>-300 oder Echovist<sup>®</sup>-200-Lösung (Schering AG, Berlin, Deutschland) stellt eine milchige Suspension von Galaktose-Mikropartikeln in einer Galaktose-Trägerlösung dar. Die Trägersubstanz ist ein Monosaccharid, das im Milchzucker (Lactose) vorhanden ist. Einzige Kontraindikation der Echovist<sup>®</sup> Anwendung ist eine hereditäre Galaktosämie (Unverträglichkeit von Milchprodukten), die im klinischen Alltag relativ selten vorkommt.

Zahlreiche Arbeiten wurden hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität beider Methoden im Vergleich zur TEE als Goldstandard geschrieben (Nemec et al. 1991; Pearson et al. 1991; Jauss et al. 1994; Job et al. 1994; Klötzsch et al. 1994; Devuyst et al. 1996; Schwarze et al. 1998; Droste et al. 1999a, b). Die meisten in der TEE dargestellten RLS lassen sich auch mittels der KM-TCD nachweisen. Den Fällen, wo sich ein in der KM-TCD dargestellter RLS der Darstellung mittels TEE entzieht, liegen häufig ein extrakardialer RLS oder ein unzureichend durchgeführtes VM zugrunde (Berlit and Klötzsch 1997). Die ösophageal liegende dicke Ultraschallsonde und die Sedierung mit Midazolam erschweren deutlich die Ausführung des VM.

## **2 THEORETISCHE GRUNDLAGEN**

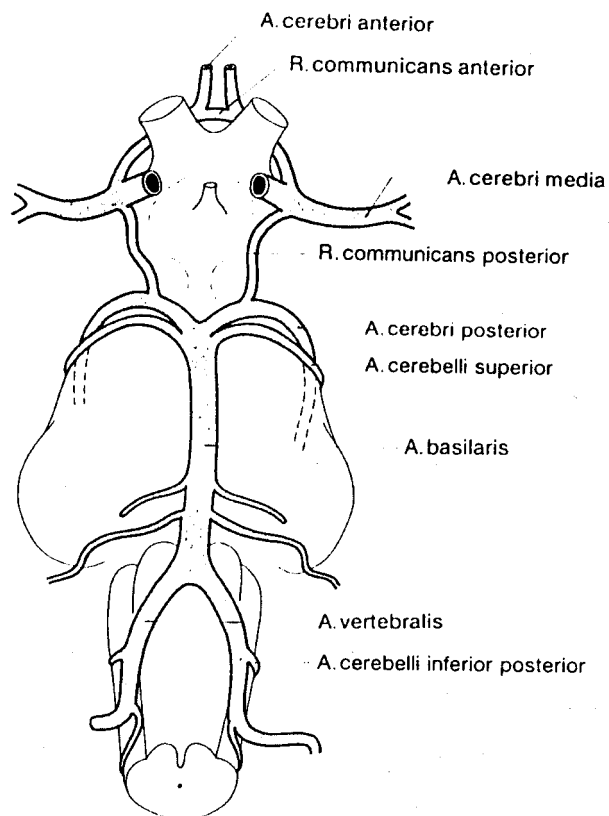
### **2.1 Anatomie der hirnversorgenden Arterien**

Die A. carotis interna (ACI), ein Ast der A. carotis communis (ACC), und die A. vertebralis (AV), die erste Abzweigung der A. subclavia (in Einzelfällen auch direkt aus dem Aortenbogen) sichern die Versorgung des Gehirns.

Die ACI gelangt durch den Canalis caroticus und das Foramen lacerum in das Innere des Schädels. Der Gefäßabschnitt vor dem Eintritt in den Karotiskanal wird als Pars cervicalis bezeichnet. Die anschließende Pars petrosa umfasst den Abschnitt im Karotiskanal. Auf diesen Abschnitt folgt die Pars cavernosa, in der die ACI einen nach vorne konvexen Bogen beschreibt. Der letzte Teil der ACI wird als Pars cerebralis bezeichnet, aus der die A. ophthalmica hervorgeht. Die Pars cerebralis endet an der Aufzweigung, sog. Bifurkation, in die Aa. cerebri anterior (ACA) und Aa. cerebri media (ACM). Der konvexe Bogen der Pars cavernosa wird mit dem Anfangsteil der Pars cerebralis als Karotissiphon zusammengefasst.

Die AV gelangt durch das Foramen magnum in die hintere Schädelgrube. In der Reihenfolge von kaudal nach rostral zweigen aus der AV die A. spinalis posterior, die A. cerebelli inferior posterior und die A. spinalis anterior ab. Etwa in der Mitte des Clivus vereinigen sich die Aa. vertebrales beider Seiten zur A. basilaris, die sich rostral

in die beiden Aa. cerebri posteriores (ACP) aufzweigt und auf diese Weise in den Circulus arteriosus cerebri (Willisi) einmündet. Die beiden ACI sind über die Aa. communicantes posterior mit den ACP verbunden. Rostral bildet die A. communicans anterior eine Anastomose zwischen den beiden ACA. Somit verbindet der Circulus Willisi die Stromgebiete der beiden ACI und A. basilaris (**Abb. 2**).



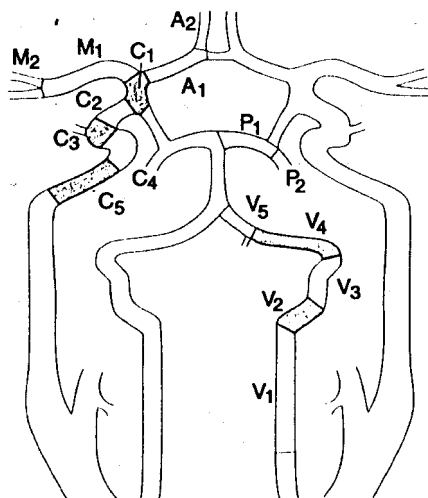
**Abb. 2:** Gefäße des Hirnstammes und der Hirnbasis, nach Widder 1999.

Die ACA kann in einen präkommissuralen Teil (vom Ursprung bis zum Abgang der A. communicans anterior; A1-Segment) und einen anschließenden postkommissuralen Teil (A2-Segment) gegliedert werden. Ihr Versorgungsgebiet ist die mediale Hemisphärenfläche vom Frontalpol bis zum Sulcus parietooccipitalis. Durch die Aa. centrales (Heubner) longae und breves werden u.a. der vordere Anteil des Hypothalamus, Corpus striatum, Globus pallidus, vorderer Teil und Knie der Capsula interna versorgt.

Die ACM, der stärkste Ast der ACI, zieht in die Fissura cerebri lateralis. Die abzweigenden Aa. lenticulostriatae versorgen das Corpus striatum und den lateralen Teil der Capsula interna mit Corona radiata. Die nächste Abzweigung, die A. temporopolaris, durchblutet den Polbereich des Lobus temporalis. Im Bereich der Insel finden sich zwei Hauptstämme, die durch ihre Endäste die laterale Hemisphärenhälfte (Frontal-, Parietal- und Temporallappen) versorgen. Die ACM kann in einen sphenoidalen Teil mit der Abzweigung vor der Insel (M1-Segment) und in einen insularen Anteil mit der Abzweigung des Truncus superior und inferior (M2-Segment) gegliedert werden.

Die ACP, die Endäste der AV, werden ebenfalls in die Segmente P1 und P2 eingeteilt. Sie versorgen Anteile des Thalamus und der Capsula interna sowie der Plexus chorioidei des Seitenventrikels und des III. Ventrikels.

In der **Abbildung 3** sind die Segmente der Hirngefäße verdeutlicht.



**Abb. 3:** Segmentierung der intrakraniellen Hirnarterien, nach Widder 1999.

## 2.2 Ischämische Hirninfarkte: Ätiopathogenese und Pathophysiologie

Ein ischämischer Infarkt ist eine akut aufgetretene neurologische Fokalsymptomatik, der eine ischämische Hirnnekrose infolge einer Durchblutungsstörung zugrunde liegt.



Wenn durch bildgebende Verfahren keinen Korrelat gefunden wird, spricht man vom zerebralem Insult.

Hinsichtlich der Dauer der Symptome unterscheidet man :

1. Vollständiger Hirninfarkt (die neurologische Ausfälle bleiben mehr als 24 Stunden, oft besteht keine vollständige Remission).
2. Flüchtiger Infarkt, früher transitorische ischämische Attacke (TIA) genannt (die neurologische Fokalsymptomatik bildet sich innerhalb von 24 Stunden zurück, meist dauert sie nur wenige Minuten).

Der Begriff PRIND (Abkürzung von Prolongiertes Reversibles Ischämisches Neurologisches Defizit) wird heutzutage kaum noch gebraucht.

Die als häufigste Ursache des ischämischen Hirninfarktes gilt die Atherosklerose der hirnzuführenden Gefäße. Sie wird in die zerebrale Makroangiopathie und Mikroangiopathie („subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie“, SAE) eingeteilt. Eine große Rolle in der Entstehung der Atherosklerose spielen vaskuläre Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie und Nikotinkonsum. Bei arterio-arteriell embolisch bedingten Ischämien liegen die Prädilektionsstellen der Emboliequellen an Gefäßabgängen und -verzweigungen (Widder 1999).

Zweithäufigste Ursache des ischämischen Hirninfarktes sind Herzerkrankungen, wie absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, Zustand nach akutem Myokardinfarkt, Herzklappeninsuffizienz oder bakterielle Endokarditis. Die embolische Streuung resultiert aus dem Herzen einschließlich der Aortenklappen und der Aorta ascendens und führt zum Verschluss einer der Hirnarterien, meist im Bereich von Gefäßaufzweigungen. Auch die schon erwähnte paradoxe Embolie gehört in diese Gruppe.

Des weiteren folgen Gefäßdissektionen und entzündliche Hirngefäßerkrankungen. Die Dissektionen gelten als relativ häufige Ursache der ischämischen Hirninfarkte, insbesondere bei jüngeren Patienten. Die betroffenen Gefäßabschnitte liegen bei ACI

häufig im Bereich der Schädelbasis und bei der AV beim Durchtritt durch die Foramina transversa sowie intrakraniell.

Erwähnenswert unter der entzündlichen Gefäßerkrankungen sind v. a. Vaskulitiden entweder als eigene nosologische Einheit (Arteriitis temporalis) oder als Begleiterscheinungen der Kollagenosen (Lupus erythematoses, chronische Polyarthrititis etc.).

Die Koagulopathien spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese einer tiefen Beinvenenthrombose als Ursprung einer paradoxen Embolie (Stöllberger et al. 1993; Lethen et al. 1997). Die häufigsten vererbten Gerinnungsstörungen sind die pathologische Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C aufgrund einer Mutation im Faktor V-Gen (APC-Resistenz) und Prothrombin-Mutation G20210A, aber bei Verdacht auf eine paradoxe Embolie sollte auch eine Bestimmung der anderen speziellen Parameter, wie Antithrombin (AT)-III-Aktivität, Protein-C-Aktivität, Faktor-V-Leiden-Mutation, Protein S und Protein-S-Aktivität, Lupus-Antikoagulanzen und Homocystein, erfolgen.

### **2.3 PFO als Ursache eines ischämischen Infarktes**

Um den Begriff des kardialen RLS, meist ein PFO, zu verdeutlichen, müssen wir uns der Entwicklung des Herzens zuwenden.

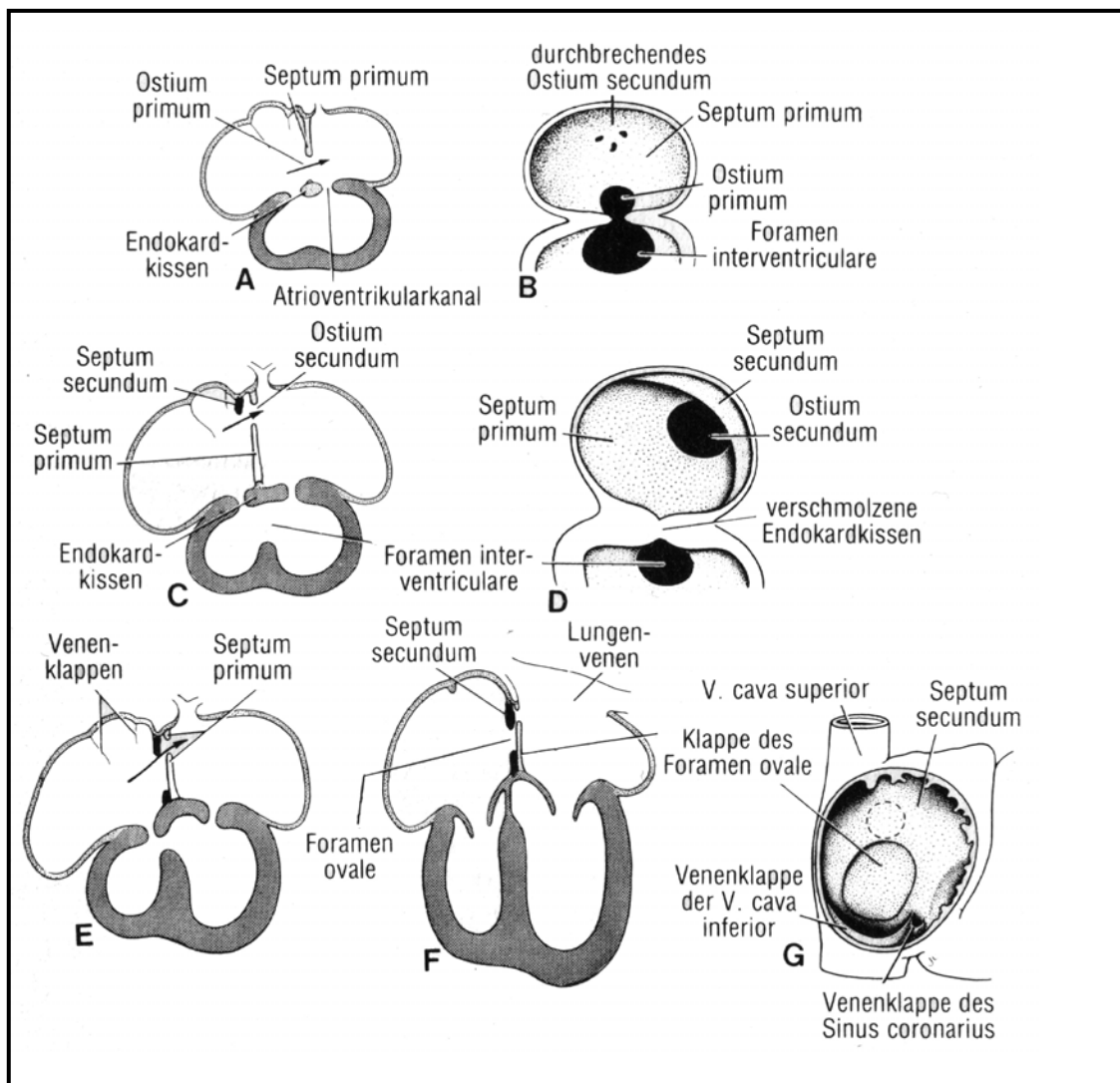
Im fetalen Kreislauf existieren drei Umgehungswege um Leber und Lunge (Lippert 1990):

- der Ductus venosus, oder Aranzi-Venengang: zwischen Nabelvene und unterer Hohlvene.
- der Ductus arteriosus, oder Botallo-Arteriengang: zwischen Lungenschlagader und Aorta.
- das Foramen ovale: zwischen rechtem und linkem Vorhof.

Da die Lunge pränatal nicht funktioniert, kann der kleine Kreislauf auf diesem Wege umgangen werden.

Das Foramen ovale ist als Ventil konstruiert: Ist der Druck im rechten Vorhof höher als im linken, so steht es offen. Ist der Druck links größer, so schließt es sich.

Diese Funktion wird durch zwei Membranen erzielt: im links angeordneten Septum primum ist eine Öffnung, Foramen secundum, dem rechts das Septum secundum gegenüber steht. Der zwischen Septum primum und Septum secundum gebildete Spalt, Foramen ovale, ist nach rechts unten offen. Die **Abbildung 4** verdeutlicht die verschiedenen Entwicklungsstadien im Vorhof.



**Abb. 4:** Schematische Darstellung der Septen im Vorhof in verschiedenen Entwicklungsstadien  
A: mit 6 mm (etwa 30 Tage). B: wie A, in der Ansicht von rechts. C: mit 9 mm (etwa 33 Tage). D: wie C, in der Ansicht von rechts. E: mit 14 mm (etwa 37 Tage). F: beim Neugeborenen. G: Ansicht des Vorhofseptums von rechts beim Neugeborenen. Die Pfeile zeigen den Blutstrom aus dem rechten in den linken Vorhof an (aus Langman, 1989).

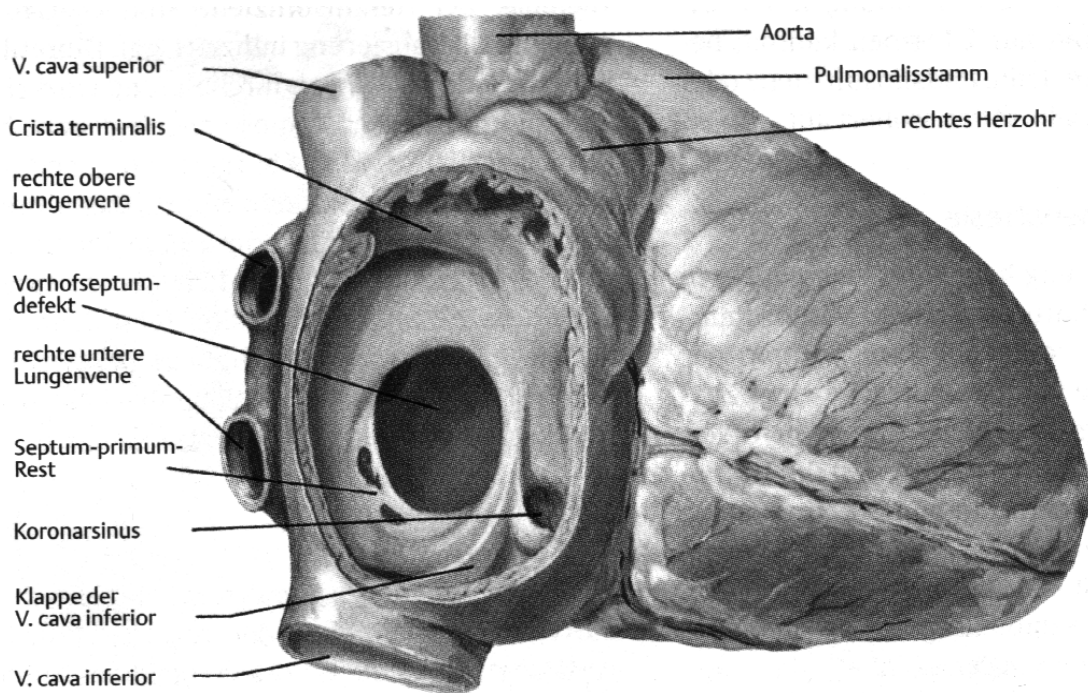
Nach der Geburt werden aufgrund des raschen CO<sub>2</sub>-Anstiegs im Blut die Atembewegungen ausgelöst. Die Lunge entfaltet sich, gleichzeitig nimmt die Durchblutung zu. Durch die größere Blutmenge aus der Lunge steigt der Druck im linken Vorhof, während er im rechten Vorhof abfällt, weil kein Blut mehr von der Plazenta kommt. Infolge dieses Mechanismus werden die das Foramen ovale begrenzenden Scheidewände, oder Septum primum und secundum, aneinandergedrückt. Im Laufe des ersten Jahres verwachsen die beiden Septen, und auch die anderen Kurzschlüsse schließen sich.

Bei etwa 70% der Menschen verwachsen Septum primum und Septum secundum vollständig.

Bei den übrigen 30% verbleibt ein Shunt (Foramen ovale), der z.T. lediglich mit einer Sonde oder mit einem Herzkatheter nachweisbar ist. Die Öffnung ist funktionell geschlossen, somit ist ein PFO in der Regel kein pathologischer Befund.

Seltener bestehen permanente Öffnungen, die als Vorhofseptumdefekt (ASD) bezeichnet werden. Bezüglich des ASD im engeren Sinne wird zwischen Foramen-primum-Defekt und Foramen-secundum-Defekt unterschieden. Der erste entsteht, wenn die Entwicklung des Endokardpolsters im Atrioventrikularkanal gestört wird. Er liegt im unteren Bereich des Vorhofseptums, ist oft mit Missbildungen im Atrioventrikularkanal verbunden und daher schwer zu korrigieren, sowohl chirurgisch als auch intervaskulär. Der ASD vom Sekundumtyp ist mit ca. 10% aller kongenitalen Vitien der häufigste angeborene Herzfehler im Erwachsenenalter. Der Foramen-secundum-Defekt liegt im oberen und mittleren Abschnitt des Vorhofseptums, was einen operativen Eingriff ermöglicht. Die Öffnung ist in diesem Fall relativ groß, bis 19 mm, durchschnittlich 4,9 mm, bei 86% zwischen 2 und 8 mm groß (Hagen et al. 1984). Die Ursache ist entweder eine übermäßige Resorption des Septum primum oder eine ungenügende Entwicklung des Septum secundum.

**Abbildung 5** zeigt einen Vorhofseptumdefekt.



**Abb. 5:** Vorhofseptumdefekt (nach Netter 2000).

Die erste Beschreibung der paradoxen Embolisation wurde in der allgemeinen Pathologie von Cohnheim im Jahr 1877 dargestellt. Fünf Jahre später gelang es Zahn, den Durchgang eines langen, bleistiftdicken Thrombus bei massiver Beckenvenenthrombose zu demonstrieren; der Anfang des Thrombus lag im linken Herzohr (Thompson et al. 1930). Der Begriff „paradoxe Embolisation“ wurde von van Recklinghausen geprägt.

In den dreißiger Jahren wurden drei Typen der paradoxen Embolien unterschieden:

- thrombotische Embolien ,
- Tumormassen,
- infektiöse, septische oder Fett-Emboli.

Für unsere Studie ist nur die erste Gruppe wichtig, weil die zwei letzten eher selten auftreten.

## 2.4 Theoretische Grundlagen der Ultraschalldiagnostik

### 2.4.1 Physikalische Eigenschaften des Ultraschalls

Der Ultraschall besteht aus longitudinalen Wellenbewegungen, die durch mechanische Schwingungen von Molekülen innerhalb einer Umgebung entstehen. Die Anzahl der Molekülschwingungen pro Zeiteinheit wird in Hertz (Bewegungen/Sekunde) gemessen.

Die Geschwindigkeit der Ultraschallübertragung hängt vom Abstand, der Dichte sowie der gegenseitigen Anziehungskraft der Partikel innerhalb des Mediums ab. Die Geschwindigkeit ist bei einer größeren Dichte des Mediums erhöht.

Der Zusammenhang zwischen Ultraschallgeschwindigkeit und Umgebungseigenschaften ist mit folgender Gleichung darstellbar:

$$c = \sqrt{K/q}$$

$c$  = Fortsetzungsgeschwindigkeit des Ultraschalls (m/s)

$K$  = Elastizität des Mediums ( $\text{kg m}^{-1} \text{s}^{-2}$ )

$q$  = Dichte ( $\text{kg/m}^3$ )

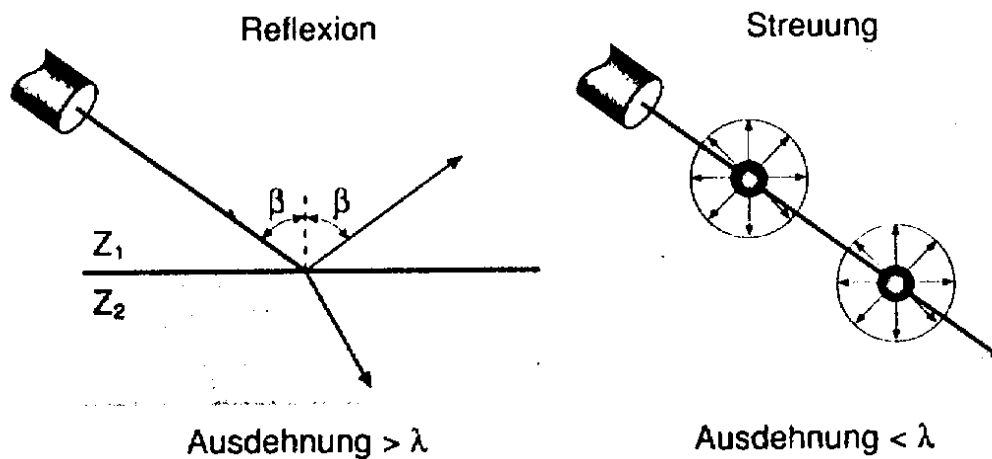
Die weiteren, für die Fortsetzung der Ultraschallwellen bedeutsamen Faktoren, sind Streuung, Reflexion, Refraktion und Absorption.

Streuung tritt auf, wenn der Schallstrahl eine Schicht aus vielen winzigen Teilchen passiert. Um die möglichst präzise Abbildung der Gewebsstrukturen zu erzielen, bedarf es eines höchst differenzierten Streuungsmusters. Die Rückstreuung hängt von der Größe des Zerstreuers sowie von der Schallfrequenz ab.

Allerdings ist eine Streuung auch dann messbar, wenn die Teilchen kleiner sind als die Wellenlänge des Ultraschalls.

Reflexion hingegen ist nur dann möglich, wenn die Größe der darzustellenden Struktur mindestens die Schallwellenlänge erreicht. Für die Gewebedarstellung ist die Reflexion

nur dann von Bedeutung, wenn die Grenzfläche weitgehend senkrecht liegt, dann nur von der akustischen Impedanz der Umgebung ab; bei nicht senkrechtem Auftreffen auch vom Einfallswinkel, der immer dem Ausfallswinkel gleicht (**Abb. 6**). was im menschlichen Körper relativ selten der Fall ist.



**Abb. 6:** Reflexion (links) und Streuung (rechts) von Ultraschallwellen an Strukturen unterschiedlicher Größe (nach Widder, 1999).

Refraktion bedeutet die Brechung des Schallstrahls beim Passieren einer Grenzfläche zwischen zwei Umgebungen mit unterschiedlicher Schallfortpflanzungsgeschwindigkeit. Das Verhältnis zwischen Einfalls- und Refraktionswinkel wird anhand des Gesetzes von Snell erläutert:

$$\sin \alpha_e / \sin \alpha_r = c_1 / c_2 = \mu$$

$\alpha_e$  = Einfallswinkel

$\alpha_r$  = Refraktionswinkel

$c_1$  und  $c_2$  = Geschwindigkeit in verschiedenen Medien

$\mu$  = Refraktionsindex

Dies verdeutlicht, dass der Refraktionsgrad von der Differenz der Schallgeschwindigkeit abhängig ist.

Absorption wird als Umwandlung der Energie der Schallwellenbewegung in Wärmeenergie bezeichnet. Der Energieverlust durch Absorption kann über eine Frequenzsteigerung reduziert werden.

Bei dem letzten Faktor – der Abschwächung oder Dämpfung – handelt es sich um die Zusammensetzung aus Reflexion, Streuung und Absorption. Die Dämpfung wird in Dezibel (dB) gemessen:

$$\text{dB} = 10 \times \log ( P_1/P_2 ),$$

wobei die Definition das 10fache des Logarithmus des Verhältnisses zwischen zwei Intensitäten (P) bedeutet.

Die Dämpfung nimmt mit zunehmender Tiefe und Frequenz exponentiell zu, d.h. dass Signale aus tieferen Schichten eine Verstärkung benötigen, damit eine ausreichende Bildqualität erzielt werden kann.

## **2.4.2 Erläuterung des Dopplerprinzips**

Die Ultraschallwellen verändern ihre Frequenz, wenn entweder ein Sender oder ein Empfänger sich hinsichtlich des wellenverbreitenden Mediums bewegt. Dieses Prinzip wurde zuerst vom österreichischen Mathematiker Christian Doppler im Jahr 1842 beschrieben. Eine der ersten experimentellen Arbeiten beim Testen dieses theoretischen Werkes führte Buys Ballot 1845 durch (Aaslid 1986). Die klinische Bedeutung des sog. Dopplereffekts war erst in den sechziger Jahren erkennbar, als die Beschallung von Blutgefäßen begann (Satomura und Kaneko 1960).

Die Frequenzveränderung (auch Frequenzverschiebung oder Dopplerfrequenz genannt) kann nach der folgenden Formel berechnet werden:

$$\Delta f = 2f \cdot v \cos\alpha / c$$



$\Delta f$  = Frequenzveränderung

$f$  = mittlere Sendefrequenz

$v$  = Geschwindigkeit, z.B. die Bewegung zwischen Sender und Empfänger

$\alpha$  = Winkel zwischen Bewegungsrichtung und Schallachse

$c$  = Schallgeschwindigkeit

Die Wellengeschwindigkeit oder Frequenz (Molekülschwingungen pro Sekunde) wird in Hertz gemessen.

Die Schallgeschwindigkeit wird in m/s oder cm/s angegeben. Für Weichteilgewebe beträgt sie ca. 1550 m/s.

Der Cosinus des Winkels  $\alpha$  hat den Wert 1 bei 0 Grad und den Wert 0, wenn der Winkel genau  $90^\circ$  beträgt. Das heißt für den Untersucher, dass eine Berechnung der Blutströmungsgeschwindigkeit bei einer senkrechten Beschallung nicht möglich ist. Um ein optimales Ergebnis zu erreichen, sollte man versuchen, den Beschallungswinkel möglichst gering zu halten.

### **2.4.3 Anwendung in der Gefäßdiagnostik**

Die Ultraschalltechnik verschafft die Möglichkeit, Informationen über Gefäßverläufe und Strömungsgeschwindigkeit zu gewinnen.

Von einer vorbeifließenden Blutzelle reflektierte Wellen verändern ihre Frequenz.

Wenn die Sendefrequenz und Schallgeschwindigkeit konstant und der Schallwinkel ungefähr bekannt sind, kann die Blutströmungsgeschwindigkeit nach o.g. Formel berechnet werden.

Für die Diagnostik werden Ultraschallfrequenzen im Bereich von 1 bis 20 MHz verwendet (von Reutern et al. 2000). Was die extrakraniellen Gefäße angeht, liegen die Sendefrequenzen bei 4 MHz (für periorbitale Arterien und Venen) und 8 MHz (für hirnversorgende Halsarterien) (Hufschmidt und Lücking 2003). Je niedriger die Frequenz, desto tiefer dringen die Schallwellen in das Gewebe ein.

Es kommen zwei Grundtypen von Doppler-Verfahren zur Anwendung: cw-Verfahren („continuous-wave“) und pw-Verfahren („pulsed-wave“). Die cw-Sonde beinhaltet zwei Kristalle. Ein Kristall sendet ununterbrochen einen Schallstrahl von bekannter Frequenz, der andere empfängt das reflektierte Signal, dessen Frequenz schon verändert ist. Die Ausrüstung ist relativ billig und die notwendige Technik schnell erlernbar. Leider kann dieses Verfahren nicht zwischen Doppler-Signalen, die von mehreren, unterschiedlich gelegenen Gefäßen im Untersuchungsfeld zurückkommen, unterscheiden (Naidich et al. 1987), daher werden hiermit meistens die oberflächlichen Arterien untersucht.

Pulsed-wave-Doppler-Geräte senden kurze Schallwellenimpulse. Die Sonde enthält nur einen Kristall, der beide Funktionen – die des Senders und des Empfängers – übernimmt. Das Gerät ist so eingestellt, dass nur eine kleine Portion des reflektierten/zurückgestreuten Signals zur Verarbeitung zugelassen wird. Die Verzögerung zwischen Senden und Empfangen erlaubt dem Gerät, die genaue Tiefe zu berechnen. Durch Änderung des Verzögerungsspielraums kann der Untersucher die Gefäße in verschiedenen Tiefen erforschen, optimale Signalintensität erreichen sowie ein schon einmal untersuchtes Gefäß wieder auffinden.

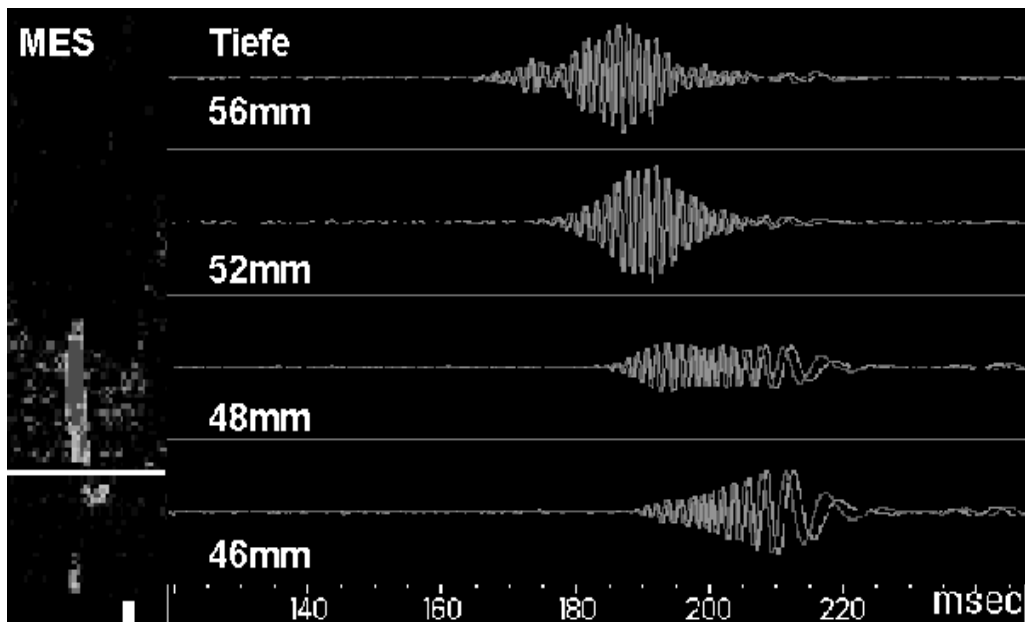
Die zellulären Bestandteile des Blutes bewegen sich im Gefäß mit unterschiedlicher Geschwindigkeit und reflektieren/streuen verschiedene Frequenzen. Das vom Empfänger registrierte Doppler-Rohsignal, das aus unterschiedlichen Frequenzen besteht, wird mittels Fourier-Analyse („Fast Fourier Transform“= FFT) wiederum in einzelne Schwingungszahlen zerteilt, die bestimmte Strömungsgeschwindigkeiten repräsentieren. Gleichzeitig wird die Intensität der einzelnen Frequenzen auf dem Monitor farbkodiert dargestellt, wobei auf der Abszisse die Zeit und auf der Ordinate die Geschwindigkeit angezeigt werden. Die FFT-Spektrallinie erscheint somit als Sequenz von Punktsäulen, wobei eine einzelne Säule eine bestimmte Zeitperiode darstellt.

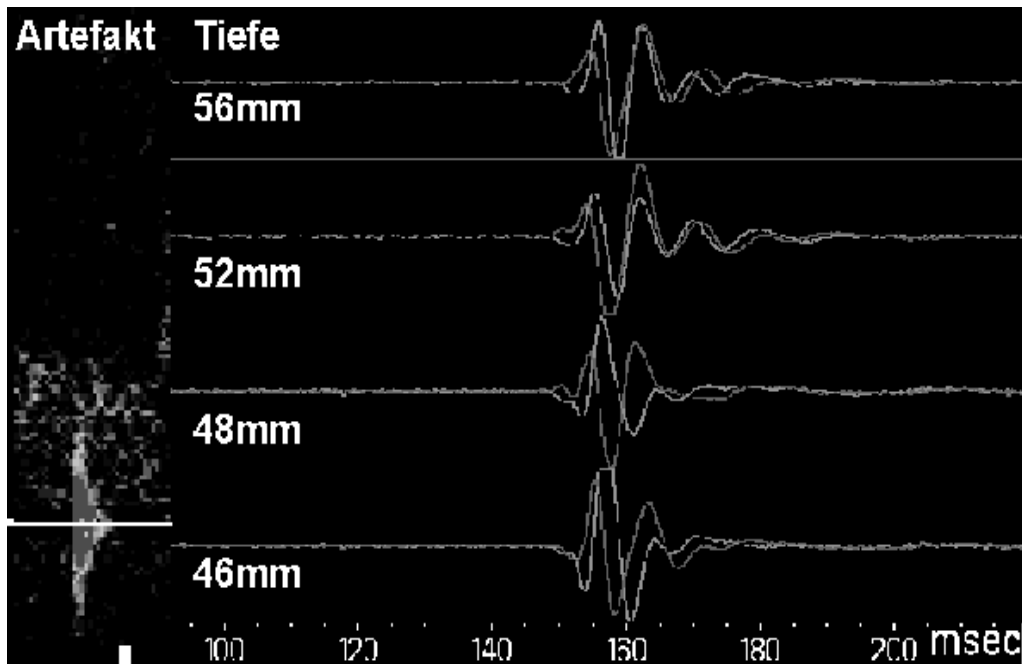
Hinsichtlich der Mikroembolusdetektion mittels TCD ist die folgende Tatsache wichtig: Die Rückstreuung des Ultraschallsignals wird von einem Embolus aufgrund der unterschiedlichen akustischen Impedanz zwischen Embolus und Blut verursacht.

Die Vier-Kanal-Technik, bei der vier hintereinander platzierte Messvolumina verwendet werden, ist bei der Unterscheidung zwischen MES und Artefakten sehr hilfreich

(Abb. 7).

Für jedes MES wird der zeitliche Versatz des Dopplersignals in den vier Kanälen ausgemessen. Die Dauer wird durch die Länge des spindelförmigen MES gekennzeichnet. Der Zeitversatz, der auf der Abbildung deutlich zu erkennen ist, stellt den zeitlichen Verzug des ME beim Durchfließen der vier hintereinandergelegten Messvolumina dar. Das Artefakt führt im Gegensatz dazu nicht zu einem Zeitversatz.





**Abb. 7:** Darstellung eines MES (oberes Bild) und eines Artefaktsignals (unteres Bild) in den vier Kanälen.

Das MES befindet sich im Dopplerspektrum (linker Bildteil) unidirektional oberhalb der Grundlinie, das Artefakt hingegen bidirektional. Der Zeitversatz, der für das MES in den vier Kanälen üblich ist, ist beim Artefakt nicht vorhanden.

## 2.5 Zielsetzung der Studie

Mehrere methodische Aspekte der RLS-Detektion mittels KM-TCD sind trotz umfangreicher wissenschaftlicher Arbeiten immer noch nicht endgültig geklärt. Die vorliegende Arbeit versucht, einen bescheidenen Beitrag zur Beantwortung der offenen Fragen hinsichtlich der Ultraschalldiagnostik eines RLS zu leisten.

Die Frage „Sensitivität und Spezifität der TCD im Vergleich zur TEE“ stand bei vielen Wissenschaftlern im Raum (Nemec et al. 1991; Karnik et al. 1992; Venketasubramanian et al. 1993; Jauss et al. 1994; Horner et al. 1997). Während dieser Studie haben wir ebenfalls versucht, diese Frage unter Berücksichtigung aktueller Empfehlungen (Albert et al. 1997; Schwarze et al. 1998; Droste et al. 1999; Droste et al. 2000; Jauss und Zanette 2000) zu beantworten.

In der klinischen Praxis werden zwei Kategorien der RLS unterschieden:

- offener Shunt ohne Provokations-Manöver
- offener Shunt nur mit Provokation, wie Husten oder VM.

Das VM, von Valsalva im Jahr 1704 zum ersten Mal beschrieben, ist heutzutage eine allgemein anerkannte und weitverbreitete Untersuchungstechnik. Das Prinzip besteht darin, nach tiefer Inspiration gegen die verschlossene Glottis für einige Sekunden tief auszuatmen, wobei ein intrathorakaler Druck von ca. 30 bis 50 mmHg entsteht. Auf diese Weise kommt es nicht nur zur Verstärkung eines bekannten RLS, sondern auch zur Demaskierung eines latenten RLS oder sogar zur Umkehr eines Links-Rechts-Shunts (Lynch et al. 1984; Chen et al. 1992; Nishimura und Tajik 1995).

Die zweite Frage war, in welchem zeitlichen Zusammenhang zur Echovist<sup>®</sup>-Injektion die Effektivität des VM am größten ist. Es wurden drei Abstände ausgewählt:

1. Der Patient startet das VM gleichzeitig mit der Echovist<sup>®</sup>-Injektion und führt es 5 s lang durch.
2. Der Patient beginnt das VM 5 s nach dem Injektionsbeginn, d.h. praktisch gegen Ende der Injektion.
3. Der Patient startet das VM erst 10 s nach dem Injektionsbeginn.

Die thorakale Druckerhöhung, mittels VM erzeugt, begünstigt den Übertritt der Kontrastmittelpartikel und somit die Sensitivität der KM-TCD (Lynch et al. 1984; Chen et al. 1992). Daher war eines der weiteren Ziele dieser Studie die Überprüfung der Relevanz des Anstiegs der während der TCD registrierten MES unter VM im Vergleich zur Anzahl der MES ohne VM.

Die vierte Fragestellung betraf die Eignung der Kontrastmittel. Wir verglichen die beiden Echovist<sup>®</sup>-Lösungen – 300 und 200 – bezüglich ihrer Effektivität.

Die Echovist<sup>®</sup>-Lösung, ein seit 1991 in Deutschland zugelassenes Ultraschall-Kontrastmittel, ist eine Mikrobäschen-Mikropartikel-Suspension in einer wässrigen Monosaccharid-Trägerlösung, die aus dem Granulat und dem Diluent mittels kräftigen Aufschüttelns hergestellt wird. Der relevante Kontrasteffekt bleibt für länger als 5 min.

nach Zubereitung reproduzierbar (Schlief 1988), was einen genügenden Spielraum für ein optimales Timing der Injektion gewährt. Ein weiterer Vorteil des Echovist<sup>®</sup> ist, dass der Echosignalintensitätsanstieg überwiegend von der Dosis und nicht von der Handhabung abhängig ist. Der Durchschnittswert der Gaspartikeldurchmesser liegt bei 3 µmol, wobei über 90% aller ausgewerteten Bläschen die Grenze von 7 µmol im Durchmesser nicht überschritten (Fritzsich et al. 1986).

Der Unterschied zwischen den beiden Zubereitungen liegt vor allem in der Kontrastmittelkonzentration (Mikropartikel mg pro ml der gebrauchsfertigen Suspension): Bei Echovist<sup>®</sup>-300 beträgt sie 300 mg/ml, bei Echovist<sup>®</sup>-200 hingegen 200 mg/ml. Dieser Unterschied beruht auf unterschiedlichen Mengen der wirksamen Bestandteile. Die Trocken-Substanz ist identisch ( 3 g Granulat in einer Injektionsflasche). Echovist<sup>®</sup>-300 wird jedoch mit 8,5 ml Suspensionsflüssigkeit hergestellt im Gegensatz zu Echovist<sup>®</sup>-200, das mit 13,5 ml Suspensionsflüssigkeit hergestellt wird.

Hinsichtlich der seltenen Nebenwirkungen (vorübergehendes Wärme- oder Kältegefühl, Schmerzen entlang der abführenden Vene oder Kribbeln in der Extremität) bei intravenöser Gabe besteht keine Differenz zwischen den beiden KM-Lösungen. Die Anwendungsgebiete sind nicht ganz identisch. Beide Lösungen werden zur Erkennung bzw. zum Ausschluss kongenitaler Vitien, intrakavitärer Raumforderungen und Thromben im rechten Herzen verwendet. Die Echovist<sup>®</sup>-300-Lösung kommt weiterhin in der Gefäßdiagnostik von Thrombosen, der venösen Insuffizienz, der Diagnostik von Venenklappendefekten und Funktionskontrolle von implantierten Venenfiltern zum Einsatz. Die Echovist<sup>®</sup>-200-Lösung wird in der konventionellen B-Mode-Echokardiographie bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern eingesetzt. Des weiteren wird sie während der Hysterosalpingo-Sonographie in der Infertilitätsdiagnostik angewendet.

## 3 PATIENTEN UND METHODIK

### 3.1 Auswahl der Patienten und Erhebung der Patientendaten

Die Frage, ob bei einem Patienten ein RLS vorliegt, und die Indikation zu den Untersuchungen wurden von einem Stationsarzt bzw. einem Polikliniker gestellt. Das Ziel der Untersuchung war der Ausschluss eines PFO und somit einer paradoxen Embolisation bei Patienten mit einem kryptogenen Hirninfarkt.

Jeder Patient wurde über die vorstehende Untersuchung ausführlich aufgeklärt und gab sein/ihr Einverständnis. Des Weiteren wurde ein standardisierter Fragebogen im Rahmen eines Tabellenkalkulationsprogrammes (Excel 5.0 für Windows<sup>®</sup>, Microsoft Corporation, USA) ausgefüllt.

Die folgenden Daten wurden erfragt und in die Tabelle eingegeben:

**Persönliche Daten:** Name, Telefonnummer, Ableitungsdatum und Uhrzeit, Geburtsdatum und Alter, Geschlecht;

Tiefen der Ableitung beider ACM;

**Medikamente:** ASS, Heparin i.v. oder s.c., Ticlopidin, Marcumar<sup>®</sup>;

**Risikofaktoren:** Nikotinkonsum, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie;

**Gefäßsystem:** erlittener Herzinfarkt, Angina pectoris, Claudicatio intermittens;

**Aktuelles klinisches Ereignis:** Infarkt oder PRIND, TIA, Amaurosis fugax, Verschluss A. centralis retinae und genaues Datum des Ereignisses.

Patienten mit einer künstlichen Herzklappe konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden, da diese Patienten spontan viele MES aufweisen.

Weitere Daten wurden aus den Patientenakten erhoben:

Befund und Datum der transösophagealen Herzechokardiographie;

Ergebnis der Ultraschalluntersuchung der hirnversorgenden Gefäße (**Stenosegrad**);

**Laborergebnisse** hinsichtlich einer Koagulopathie, soweit vorhanden.

## 3.2 Untersuchungsverfahren

### 3.2.1 Transösophageale Echokardiographie

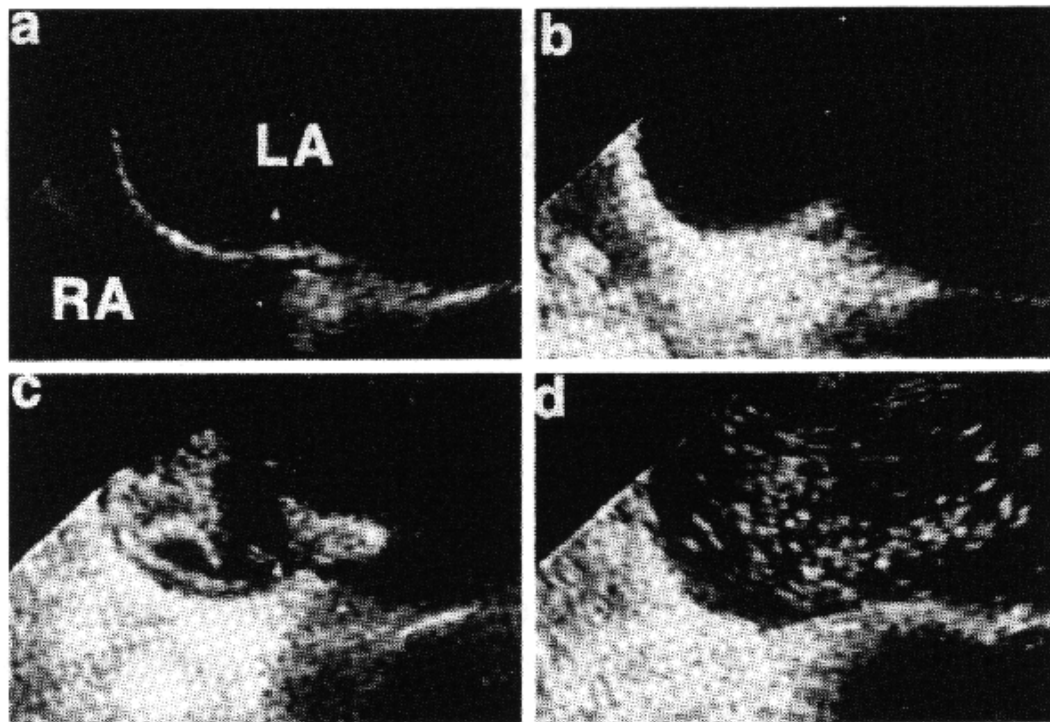
#### 3.2.1.1 Allgemeine Grundlagen und Technik

Durch die Schwierigkeiten, bei erschwerten Untersuchungsbedingungen wie Adipositas oder Lungenemphysem, transthorakal ein qualitativ gutes Ultraschallbild zu gewinnen, kam es zur Idee, den dem Herzen benachbarten Ösophagus als Echofenster zu benutzen. Aufgrund der direkten und näheren Anschallung des Herzens durch den Ösophagus kann man auch durch die Wahl höherfrequenter Schallköpfe (5 und 7,5 MHz) die Strukturen des Herzens mit einer größeren Auflösung uneingeschränkter darstellen, als es mittels transthorakaler Anschallung möglich ist (Unger 1998).

Es gibt drei Untersuchungstechniken: die monoplane, biplane und multiplane, wobei die biplane oder sog. 2D-Technik die Herzstrukturendarstellung in den Transversal- und Longitudinaleben ermöglicht und somit völlig ausreichend ist.

Durch den Einsatz von Echokontrastmitteln ergeben sich weitere Perspektiven für die Echokardiographie. Die lungengängigen Kontrastmittel führen nach intrakavitärer Phase zum Enhancement des Myokards. Angesichts unserer Studie sind nichtlungengängige KM von besonderer Bedeutung, da sie isoliert das rechte Herz kontrastieren und deshalb überwiegend zum Nachweis von Shuntvitien, wie Vorhof- und Ventrikelseptumdefekte und funktionell offenem Foramen ovale, eingesetzt werden (**Abb. 8**).





**Abb. 8:** Transösophageale Echokardiographie (longitudinale Ebene) bei einem Patienten mit PFO: a) vor Kontrastmittelgabe; b) Kontrastmittelfüllung des rechten Vorhofs; c) Kontrastübertritt durch das PFO; d) Kontrastfüllung des linken Vorhofs.

LA– linkes Atrium, RA– rechtes Atrium (nach Hausmann und Meyer 2000).

Unter den wichtigsten Indikationen für die TEE befinden sich folgende Fragestellungen: Emboliequelle, Thromben in den Pulmonalarterien, Vegetationen bei Verdacht auf Endokarditis und Vorhofseptumdefekte (Bubenheimer 1996).

Das TEE-Verfahren unterscheidet sich kaum von der Ösophagoskopie. Nach lokaler Rachenanästhesie wird die an der Spitze eines flexiblen Endoskops montierte steuerbare Ultraschallsonde in die Speiseröhre eingeführt. Jenseits der Trachealbifurkation gewinnt man durch die Rückwand des linken Vorhofs bzw. des linken Ventrikels Einblick in das Herz. Durch Bewegungen (Vor- und Rückwärts, Rotation, Verwinklung) der Sonde werden sehr viele Schnittebenen erzielt.

Die Schnittbilddiagnostik kann durch weiteren Modalitäten, wie Doppler- und Farbdopplerechokardiogramm, ergänzt werden.

Besonders gut darstellbar sind der linke Vorhof, das linke Herzohr, das Vorhofseptum, die Mitral- und die Aortenklappen sowie der linke Ventrikel.

### **3.2.1.2 TEE in unserer Klinik**

Alle an der Studie teilnehmenden Patienten wurden in der kardiologischen Abteilung der WWU Münster echokardiographisch untersucht. Die Untersucher benutzten ein Sonos-2500 oder –5500-Gerät (Hewlett Packard, Palo Alto, USA) mit einer 4 bis 7 MHz transösophagealen Sonde. Ein oder zwei Tage vor der Untersuchung wurden die Patienten ausführlich über den Vorgang aufgeklärt und gaben ihre schriftliche Einwilligung. Die nüchternen Patienten wurden liegend untersucht. Unmittelbar zuvor übten die Patienten unter Anleitung des Untersuchers das VM.

Für die lokale Rachenanästhesie wurde eine 10%ige Lidocain-Lösung verwendet. Falls die Sonde trotzdem nicht toleriert wurde, verabreichten die Untersucher zur Sedierung ein Beruhigungsmittel (in diesem Fall Midazolam) intravenös.

Um einen RLS feststellen zu können, injizierten die Untersucher während des 2D-Verfahrens 10 ml des KM Echovist<sup>®</sup>-300 als Bolus in eine kubitale Vene. Die Injektion erfolgte zweimal: einmal beim ruhigen Atmen und das zweite Mal während des VM. Die Effektivität des Manövers bestätigte die Größenreduktion des Vorhofs und des Ventrikels sowie das Vorwölben des interatrialen Septums in den linken Vorhof. Die Diagnose eines RLS wurde festgestellt, wenn MES vom rechten in den linken Vorhof entweder spontan oder während des VM innerhalb von drei Herzschlägen übertraten. Die Größe des RLS und die Existenz eines intrapulmonalen Shunts wurden bei dieser Untersuchung nicht konsequent erfasst.

## 3.2.2 Transkranielle Dopplersonographie

### 3.2.2.1 Grundlagen der Untersuchungstechnik

Die TCD ist im Gegensatz zur transösophagealen Echokardiographie ein nicht-invasives Verfahren, das keine Nebenwirkungen aufweist. Als Ultraschallenergie wurden ca.  $100 \text{ mW/cm}^2$  ausgesendet. Um größere Tiefen zu erreichen und das schallwiderstandsfähige Knochenmedium zu durchdringen, werden niedrige Ultraschallfrequenzen von 2 MHz gewählt. Für die Beschallung können natürliche Foramina (transorbital oder subokzipital) oder die dünnen Knochenlamellen der Temporalschuppe genutzt werden. Dort gibt es drei Schallfenster: nahe des lateralen Rands der Orbita, unmittelbar vor dem oberen Ansatz der Ohrmuschel und oberhalb des äußeren Gehörganges (Widder 1999). Bei dieser Untersuchung läuft die ACM direkt auf die Sonde zu. Eine Abweichung sogar bis zu  $30^\circ$  ist akzeptabel. Durch den  $\cos 30^\circ = 0,87$  entsteht ein Fehler bei der Geschwindigkeitsberechnung von maximal 13% .

Die Wahl der Beschallungstiefe, die Berücksichtigung der Flussrichtung und leichte Kippbewegungen der Sonde ermöglichen eine genaue Identifikation des gesuchten Gefäßes.

Die ACM unterscheidet sich durch das relativ kräftige Geräusch und die hohe Flussgeschwindigkeit auf die Sonde zu in einer Tiefe zwischen 40 und 55 mm. Der Anfang der ACA und ein Teilstück der ACP, die in ähnlicher Tiefe gefunden werden können, weisen ein anderes Flussprofil auf. Die Flussrichtung ist ebenfalls eine andere – von der Sonde weg.

Die Differenzierung der Hirnbasisarterien anhand unterschiedlicher Kriterien ist in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

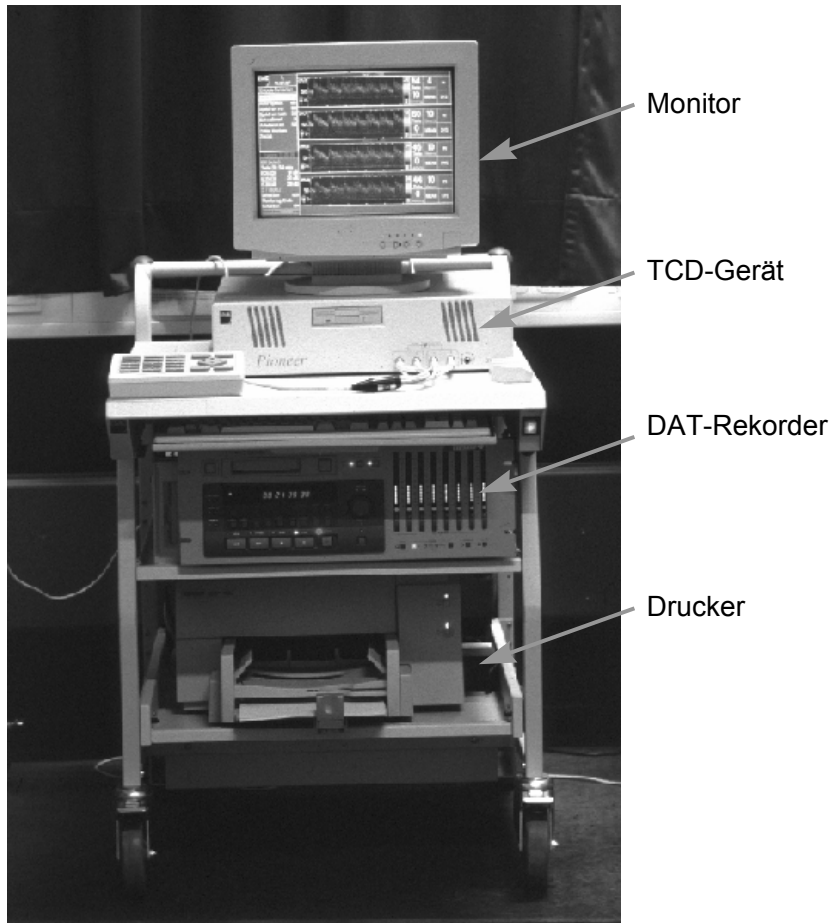
<b>Gefäß</b>	<b>Tiefe (mm)</b>	<b>Strömungsrichtung</b>
ACM	35-55	zur Sonde hin
ACI	60-65	zur Sonde hin
ACA	65-75	von der Sonde weg
ACP	65-75	zur Sonde hin oder umgekehrt

**Tab.1:** Differenzierung der Hirnarterien nach Beschallungsparametern (nach Widder 1999).

### **3.2.2.2 Untersuchungsablauf und Geräte**

Die Ableitung erfolgte in einem Zeitraum von einem Tag bis zu 23 Tagen nach dem zerebralen Ereignis, überwiegend innerhalb von zehn Tagen nach einem Hirninfarkt bzw. einer TIA. Nur in zwei Fällen wurde ein Patient am selben Tag untersucht. Vereinzelt fand unser Screening erst nach mehr als einem Monat statt, meist als Kontrolluntersuchung bei ambulanten Patienten.

Wir führten unsere Untersuchung mit einem Ultraschallgerät TC4040 der Firma Nicolet-EME (Kleinstheim, Deutschland), das einen 128-Punkt-Fast-Fourier-Transform-Processor (FFT) enthält, durch (**Abb. 9**).



**Abb. 9:** Das Ultraschallgerät TC4040 der Firma Nicolet-EME.

Darunter der Acht-Kanal-DAT-Rekorder für die Vier-Kanal-Aufnahme-Technik. Die Kanäle sind auf dem Monitor erkennbar.

Die Dauer der einzelnen Zeitabschnitte der FFT betrug 12 ms , die Überlappung dieser Abschnitte lag bei ca. 67%.

Eine graduierte Farbskala ermöglichte es, die Dopplersignale verschiedener Intensität auf einem Bildschirm darzustellen. Um ein Signal zu erkennen, wurde der mittlere Intensitätsanstieg jedes FFT-Zeitrahmens mit den Intensitätsanstiegen der vorigen Zeitrahmen mit der Software des Computers („Soundtrak<sup>®</sup>“, Version 2.30) verglichen. Die Software berechnete für jedes Signal einen Dezibelwert. Nach Überschreitung einer zuvor festgelegten Detektionsschwelle wurde das Dopplersignal auf der Festplatte gespeichert. Ein spezieller Algorithmus der Software verwarf Artefaktsignale.

Darüber hinaus erfolgte eine Aufnahme auf ein Hi8-Videoband bei normaler Geschwindigkeit mit einem 8-Kanal Digital-Audio-Tapedeck-Recorder (TA-88, TEAC Corporation, Japan).

Die Patienten wurden folgendermaßen für die Untersuchung vorbereitet.

Die richtige Durchführung des VM bedarf einer guten Compliance des Patienten sowie der Fähigkeit, die Anweisungen genau umsetzen zu können. Deshalb übten sie unmittelbar vor dem Anfang der Untersuchung mehrmals das VM (Nishimura und Tajik 1986), weil eine unpräzise Ausführung des Manövers die Ergebnisse negativ beeinflussen konnte.

Dann nahmen die Patienten eine horizontale Position auf einer Untersuchungsfläche ein. Zwei 2-MHz-Sonden wurden mit Hilfe eines Kopfhelms über die beidseitige temporale Knochenfenster fixiert.

Ein kleines Messvolumen von 4-8 mm Länge, eine niedrige Sendeleistung und eine möglichst geringe Verstärkung (Eingangsempfindlichkeit) ermöglichten eine optimale Differenzierung des MES vom Hintergrundspektrum.

Des Weiteren versuchten wir, einen möglichst langen Abschnitt der ACM (mindestens 1 cm lang) in einer Ebene einzustellen, d.h. ohne Schwenken des Schallkopfes. Da der Hauptstamm der ACM durchschnittlich 15-16 mm lang ist (Umansky et al. 1984), gelang dies meist problemlos. Das Spektrum musste schwach erkennbar sein, um sicherzustellen, dass das Messvolumen noch im Gefäß lag.

Die vier Kanäle wurden folgendermaßen belegt:

1. Kanal: möglichst tief;
2. Kanal: 4 mm oberflächlicher;
3. Kanal: 8 mm oberflächlicher;
4. Kanal: 10 mm oberflächlicher.

Nach Einstellung der Sonden wurde eine Venenverweilkanüle (Butterfly) in eine große kubitale Vene auf der rechten, dem Untersucher zugewandten Seite, eingeführt. Es folgte das Spülen der Butterfly mit physiologischer Kochsalzlösung, um sicherzustellen, dass der Katheter in der Vene liegt. Wir fixierten den Butterflyschauch mit einem

Klebeband, um das Verrutschen der Nadel während der gesamten Untersuchung zu verhindern. Alle Perfusoren und Dauerinfusionen wurden für die Dauer der Untersuchung abgestellt, um zusätzliches Entstehen von Luftbläschen zu verhindern.

Die Echovist®-Lösung wurde nach den Instruktionen des Herstellers vorbereitet:  
Die D-Galaktoselösung (8,5 ml für die Echovist®-300 und 13,5 ml für die Echovist®-200) wurde in einer Spritze mit einer Standardkanüle mit langem Anschliff aufgezogen. Anschließend wurde die Lösung mittels eines mit der Packung mitgelieferten Entnahmedorns in die Granulatflasche überführt. Durch sofortiges ca. 5 s langes kräftiges Schütteln wurde das Granulat in der D-Galaktoselösung suspendiert. Die 10 ml der homogenen, milchweißen Suspension wurden durch denselben Entnahmedorn in die Spritze aufgezogen und unmittelbar, spätestens nach 5 min. appliziert, um einen gleichbleibend guten Kontrasteffekt zu erreichen.  
Vor der Zubereitung der Suspension sollten Granulat und Lösung Raumtemperatur haben. Ein Aufwärmen der injektionsfertigen Suspension (z.B. in der Hand) sowie ein starker Unterdruck (z.B. beim Aufziehen der Suspension) waren zu vermeiden. Dies war erforderlich, um eine Abnahme der Mikrobläschenkonzentration und die Bildung größerer Luftblasen durch Entgasungsvorgänge zu verhindern.

Die Untersuchung wurde in die folgenden fünf Teile untergliedert und in randomisierter Reihenfolge durchgeführt:

Injektion von 10 ml Echovist®-300 ohne VM

Injektion von 10 ml Echovist®-300 mit VM gleichzeitig zum Injektionsbeginn

Injektion von 10 ml Echovist®-300 mit VM nach 5 s

Injektion von 10 ml Echovist®-300 mit VM nach 10 s

Injektion von 10 ml Echovist®-200 mit VM nach 5 s

Es wurde immer eine Bolusinjektion durchgeführt. Die ständige Beobachtung einer Uhr mit Sekundenangabe im DAT-Rekorder war sehr wichtig, um eine genaue Zuordnung der Ereignisse zum Beginn der Injektion und zum VM zu ermöglichen. Die Beschreibungen „nach 5 oder 10 s“ weisen auf den Zeitabstand zwischen dem Beginn der Injektion und Beginn des VM hin.

Die Dauer jeder der zehn Teiluntersuchungen betrug jeweils 2 min. Gelegentlich traten rezirkulierende ME noch nach 80 bis 120 s auf. In solchen Fällen verschob sich der nächste Test solange, bis ein freies Intervall von mindestens von 40 s dokumentiert wurde.

Das Auftreten von mindestens einem MES in einer MCA innerhalb der ersten 40 s nach KM-Injektion in der TCD galt als Kriterium für das Vorliegen eines RLS.

Die Injektionen wurden bis auf das gelegentliche Auftreten von Schmerzen an der Injektionsstelle gut toleriert.

Die gesamte Untersuchung, einschließlich der Datenerhebung, des Erläuterns des VM und der Ableitung, dauerte meistens etwas länger als eine Stunde.

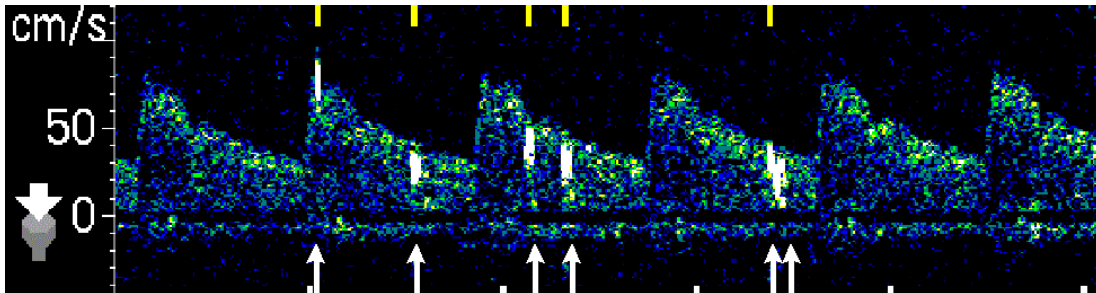
### **3.2.2.3 MES-Detektionskriterien und Auswertung**

Die Untersuchung wurde on-line und off-line anhand der digitalen Tonbandaufnahmen und der Festplattenspeicherung ausgewertet. Im Voraus wurden die Eigenschaften eines MES definiert, um es vom Hintergrundspektrum abgrenzen zu können. Die Definition erfolgte gemäß des „Consensus Committee of the 9th International Cerebral Hemodynamics Symposium 1995“ sowie der Beschreibung der anderen Autoren (Spencer et al. 1990; Spencer 1997; Droste und Ringelstein 1998).

Die wichtigsten Eigenschaften eines MES stellen sich folgendermaßen dar:

Das MES dauert meistens nicht länger als 300 ms; es ist von hoher Intensität (10 bis 60 dB); das Signal ist meistens unidirektional, d.h. es liegt entweder oberhalb oder unterhalb der Nulllinie; akustisch wird das Signal als „Zirpen“, „Klicken“ oder „Blupp“ wahrgenommen; die Verteilung von MES innerhalb des Zeitfensters ist unregelmäßig (**Abb. 10**).





**Abb. 10** : Beispiel eines transkraniellen Dopplerspektrums mit sechs MES (Pfeile).

Abszisse: Zeit in s; Ordinate: Blutflussgeschwindigkeit in cm/s; Die MES sind am Intensitätsanstieg erkennbar (nach Droste 1999).

Die Reduzierung der Geräteverstärkung ermöglichte eine Differenzierung der einzelnen MES innerhalb von MES-Salven.

Die Analyse des Materials konnte in die folgenden Verfahrensmodi unterteilt werden:

1. Direkte „on-line“-Auswertung während der Untersuchung mit zusätzlicher manueller Speicherung fraglicher MES.
2. Visuelle und akustische „off-line“-Analyse der durch die Software automatisch gespeicherten ME-Signale.
3. „off-line“-Untersuchung vom Band bei unklaren Befunden.

Die Anzahl der MES, registriert während jedes einzelnen Subtests, wurde nach dem Zählen manuell in den PC eingegeben. Daraufhin berechnete die Software die Summe für die linke und rechte ACM und gab ein Diagramm aus.

Je „mikroemboliereicher“ das aufgenommene Material war, desto zeitaufwendiger war die Auswertung, bis ca. eine Stunde.

### 3.3 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit Hilfe des Programms Excel 7.0 für Windows (Microsoft Corporation, USA) durchgeführt. Des weiteren folgt eine kurze Erörterung

der verwendeten statistischen Verfahren bzw. Bezeichnungen.

Sensitivität im allgemeinem Sinne bedeutet die Wahrscheinlichkeit in Prozent, mit der ein Zielparameter erkannt wird (Harms 1982d). In Anbetracht der TEE als „Gold-Standard“, wurde Sensitivität auf folgende Art und Weise bezeichnet:

Wahrscheinlichkeit in Prozent von korrekt-positiven (RLS bestätigt durch beide Methode) Ergebnissen, verglichen mit korrekt-positiven plus falsch-negativen (RLS negativ in TCD und positiv in TEE) Ergebnissen.

Spezifität bezeichnet die Wahrscheinlichkeit in Prozent von korrekt-negativen Ergebnissen im Verhältnis zu korrekt-negativen plus falsch-positiven (RLS positiv in TCD und negativ in TEE) Ergebnissen, d.h. die Wahrscheinlichkeit, mit der die Abwesenheit eines RLS durch beide Methoden bestätigt wird.

Für die statistische Auswertung benutzten wir die nichtparametrische Friedman-Varianzanalyse. Sie kommt zur Anwendung, wenn nicht zwei, sondern mehrere nichtparametrische Stichproben miteinander verglichen werden (Norusis 1992a). Die während aller fünf Untersuchungsteile registrierten MES-Zahlen wurden wie folgt verglichen. Alle Studienteilnehmer ordneten wir einer von drei Gruppen zu:

1. Patienten mit einem RLS während mindestens einer TCD-Prozedur, aber ohne Shunt in der TEE.
2. Patienten mit einem Shunt in der TEE, aber ausschließlich nach einem VM (kein spontaner Übertritt der „Bubbles“), und mit einem RLS während mindestens eines TCD-Subtests.
3. Patienten mit einem spontanem Übertritt in der TEE und ebenfalls mit einem RLS während mindestens einer TCD-Teiluntersuchung.

Innerhalb dieser drei Gruppen verglichen wir die Anzahl von MES in zwei Echovist®-300-Tests ohne VM und die Anzahl von MES im Test mit VM 5 s nach dem Beginn der Injektion. Für diesen Zweck wurde eine nichtparametrische Kruskal-Wallis-Varianzanalyse verwendet, durch die festgestellt werden kann, ob mehrere voneinander unabhängige Stichproben aus derselben Population stammen oder nicht (Norusis 1992b).

Die statistische Signifikanz wurde bei  $p < 0,05$  festgelegt.

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Charakteristika der Patienten

In der Studie, die zwischen dem 01.07.99 und dem 01.06.00 durchgeführt wurde, nahmen 64 Personen im Alter von 19 bis 75 Jahren teil (Mittelwert 47 Jahre), davon waren 17 Frauen und 47 Männer, die überwiegend stationär in der Klinik für Neurologie der WWU Münster (in der neurologischen Abteilung oder auf der Intensiv-Station, sog. Stroke-Unit) behandelt wurden. Nur vier Patienten waren in ambulanter Behandlung.

Die Einschlusskriterien formulierten wir wie folgt:

1. Stationäre oder ambulante Behandlung in der Neurologischen Klinik der WWU Münster.
2. In der Medizinischen Universitätsklinik Münster durchgeführte oder vorgesehene TEE-Untersuchung.
3. Nicht genau definierbare bzw. ungeklärte Ursache eines Hirninfarkts.

Alle Patienten unterzogen sich den klinischen Routineuntersuchungen.

Alle, mit Ausnahme von zwei Patienten, hatten ein zerebrovaskuläres Ereignis hinter sich: 43 erlitten einen ischämischen Infarkt und 14 einen flüchtigen Insult. Bei 25 Teilnehmern der Studie handelte es sich beim aktuellen Ereignis schon um das zweite. Eine Amaurosis fugax trat als einziges Symptom oder zusätzlich zu einem Infarkt bei neun Patienten auf. Ein Verschluss der A. centralis retinae wurde bei zwei Teilnehmern der Studie diagnostiziert. Ein Patient war asymptomatisch; die aufgrund kognitiver Defizite veranlasste MRT-Untersuchung ergab einen zerebralen Insult.

Unter Risikofaktoren dominierten Hyperlipoproteinämie, entweder vorbekannt oder während der stationären Behandlung nach dem Hirninfarkt festgestellt (28 Patienten) und arterielle Hypertonie (25 Patienten). 23 Patienten waren Raucher und drei weitere litten unter Diabetes mellitus. Nur 11 Teilnehmer der Studie hatten keine Risikofaktoren.

Hinsichtlich der Medikation verteilten sich die Patienten folgendermaßen: 31 Patienten erhielten Heparin i. v., fünf Patienten Heparin s. c. und sechs nahmen ASS zu sich. Vier Patienten bekamen Phenprocoumon (Marcumar®). Nur zwei Patienten wurde Ticlopidin verabreicht. Fünf Patienten waren medikamentenfrei.

Alle Teilnehmer der Studie erhielten eine transkranielle farbkodierte Duplexsonographie der ACM, ACI, ACA, ACP, AV und A. basilaris sowie eine CW-Dopplersonographie der Aa. supratrochlearis.

Die Aa. carotides (communes, internae und externae) und die extrakraniellen Vertebralarterien wurden sowohl farbduplex- als auch dopplersonographisch untersucht. Für die Ultraschalluntersuchungen der Hirngefäße wurden folgende Geräte in unserem Labor verwendet:

Farbkodiertes Duplexgerät mit einem 7,5-MHz-Linearschallkopf und einem 2-MHz-Sektorschallkopf (HP Sonos-2500, Hewlett Packard, Palo Alto, USA) und ein CW- und PW-Dopplergerät mit 2-, 4- und 8-MHz-Stiftsonde (Multidop X, DWL, Sipplingen, Deutschland).

Die Beschallung der intra- und extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße brachte folgende Ergebnisse: Drei Patienten hatten einen Verschluss der ACI links und einer rechts, bei einem zeigte sich eine hochgradige, nicht näher bezeichnete Stenose links, bei einem Patienten eine 70%-Stenose rechts. Zwei Patienten wiesen eine nicht hämodynamisch relevante ACI-Stenose links auf, jeweils 50 und 40%.

Bei vier Patienten wurde mittels TEE ein Vorhofseptumaneurysma (VSA) festgestellt.

Zusätzlich zu den o. g. 64 Patienten wurden weitere 36 Patienten untersucht bzw. es wurde ein Versuch unternommen, sie zu untersuchen.

Anhand folgender Kriterien wurden sie aus der Studie ausgeschlossen:

1. Keine TEE-Untersuchung in der Medizinischen Klinik Münster bzw. eine TEE in einem auswärtigen Krankenhaus, dessen Protokoll nicht vorlag (17 Patienten)
2. Unzureichendes bitemporales Schallfenster (neun Patienten)
3. Vorhandensein einer künstlichen Herzklappe (zwei Patienten)
4. Fehlende Compliance (sieben Patienten)

## 4.2 Untersuchungsergebnisse

### 4.2.1 Sensitivität und Spezifität der KM-TCD vs. TEE

Zunächst werden die positiven und negativen Ergebnisse bei der Bestimmung eines RLS durch die beiden Verfahren – TCD und TEE – allgemein besprochen.

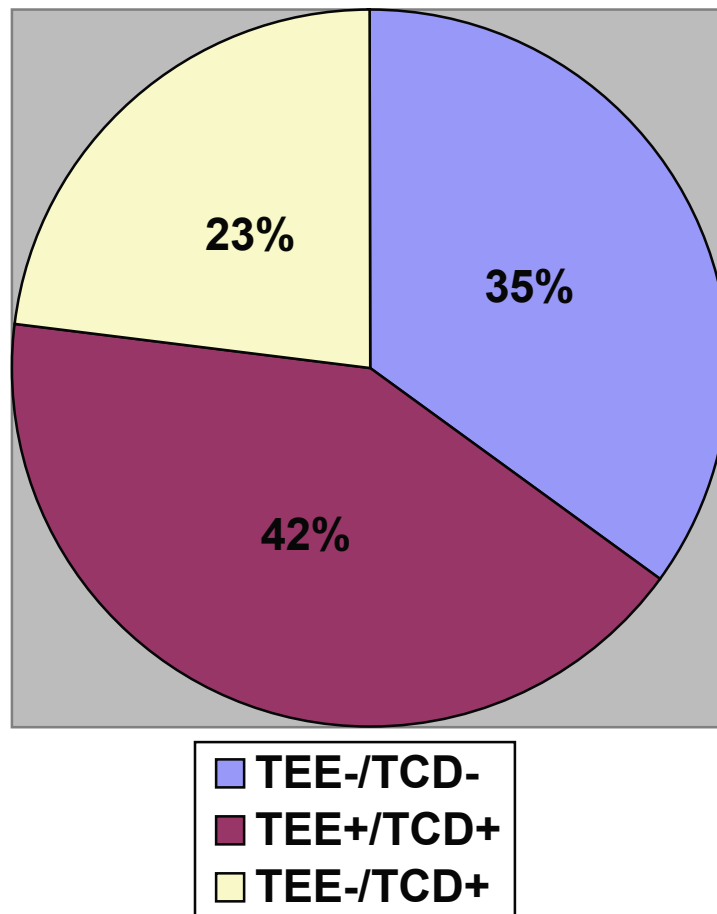
Bei 22 Patienten (35%) konnten weder ein RLS während der TEE noch mindestens ein MES innerhalb der ersten 40 s nach Injektionsbeginn in mindestens einem der fünf TCD-Subtests festgestellt werden (TEE-/TCD-).

27 Patienten (42%) wiesen einen RLS in beiden Verfahren auf, d.h. ein Übertritt der „Bubbles“ wurde während der TEE und mindestens in einem TCD-Einzeltest innerhalb von 40 s nach Injektionsbeginn registriert (TEE+/TCD+).

Bei 14 (22%) dieser 27 Patienten konnte der Übergang im TEE-Verfahren ohne Durchführung des VM beobachtet werden, bei den anderen 13 (20%) hingegen nur unter VM.

15 (23%) Patienten zeigten MES in wenigstens einem TCD-Untertest, das Vorhandensein eines RLS wurde jedoch nicht durch die TEE bestätigt (TEE-/TCD+). Kein Patient wies einen RLS in der TEE auf, der nicht auch durch TCD erfasst wurde.

Die prozentuale Verteilung dieser Ergebnisse zeigt die **Abbildung 11**.



**Abb. 11:** Vergleich der TEE und TCD hinsichtlich des Vorhandenseins eines RLS.

Somit konnte bei dem größten Teil der untersuchten Patienten das Vorhandensein eines RLS mittels beider Untersuchungsverfahren bestätigt werden.

#### 4.2.2 Timing des VM

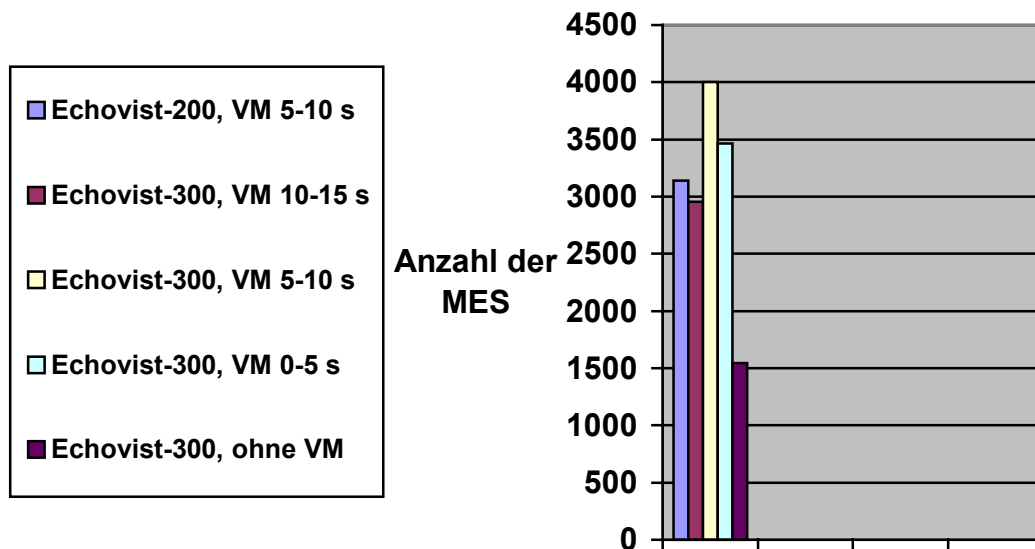
Das Hauptthema der vorliegenden Arbeit war die Ermittlung des bestens Zeitraumes zur Durchführung des Provokationsmanövers, da der Zeitpunkt des VM bislang zur Diskussion stand.

Das VM wurde zu drei verschiedenen Zeitpunkten – zum Beginn der KM-Injektion und jeweils 5 und 10 s nach dem Injektionsbeginn – durchgeführt, um die maximale Einflussnahme des Manövers auf die MES-Menge zu bestimmen.

Wir zählten die MES, die während einzelner Subtests der TCD-Untersuchung erfasst wurden. Die maximale MES-Anzahl (4004) wurde während der Teiluntersuchung mit Echovist®-300-Lösung unter VM 5 s nach dem Injektionsbeginn registriert. An zweiten Stelle befand sich der Subtest ebenfalls mit Echovist®-300-Lösung und gleichzeitig mit der Injektion durchgeführtem VM (3463 MES).

Keinen großen Unterschied wiesen zwei andere Subtests unter VM auf, wobei der Test mit Echovist®-200 leicht überlegen war (3142 vs. 2954 MES). Das bedeutet, dass der optimale Zeitraum für den VM 5-10 s nach dem Beginn der KM-Injektion ist.

**Abbildung 12** illustriert die absolute Anzahl der während aller fünf Tests gezählten MES.



**Abb. 12:** Absolute MES-Anzahl während aller TCD-Subtests.

#### 4.2.3 Vergleich der Ergebnisse der Subtests mit und ohne VM

Eine weitere Fragestellung dieser Arbeit war die Beeinflussbarkeit sowohl der Sensitivität als auch der absoluten Anzahl der registrierten MES durch das VM bei den einzelnen Patienten.

Schon die absolute MES-Anzahl, bei allen Patienten während des Subtests ohne VM registriert, fiel gering aus (1543), was die **Abbildung 12** veranschaulicht.

Die Anzahl der MES, die während der Echovist®-300-Tests ohne VM und mit VM 5 s nach dem Injektionsbeginn registriert wurden, sind in **Tabelle 4** aufgeführt. Die Daten sind je nach den Ergebnissen der TEE-Untersuchung gegliedert.

Die maximale MES-Anzahl in der Gruppe ohne VM wurde bei den Patienten mit spontanem kardialen RLS während der TEE festgestellt (Rang 29,64). Die niedrigste Anzahl wiesen die Patienten ohne Shunt in der TEE, aber mit RLS in mindestens einem der fünf TCD-Subtests, auf (Rang 13,87). Die Gruppe der Patienten mit einem Shunt nur unter dem VM lag in der Mitte (Rang 21,54,  $p = 0,002$ ).

Eine ähnliche Verteilung fand sich bei den Tests mit dem VM: Die Ränge waren entsprechend 29,39, 12,83 und 23,00 ( $p = 0,001$ ). Es ergab sich eine umfassende Überschneidung hinsichtlich der MES-Anzahl in allen drei Patientengruppen.

KEIN RLS WÄHREND TEE			RLS WÄHREND TEE MIT VM			RLS WÄHREND TEE OHNE VM		
Patient	Ohne VM	VM 5-10s	Patient	Ohne VM	VM 5-10s	Patient	Ohne VM	VM 5-10s
1	0	0	16	0	0	29	0	2
2	0	2	17	0	0	30	1	29
3	0	1	18	0	11	31	3	12
4	0	0	19	0	28	32	4	14
5	0	0	20	1	30	33	8	56
6	0	0	21	3	9	34	11	147
7	0	1	22	5	73	35	12	77
8	0	0	23	7	7	36	29	106
9	0	0	24	11	125	37	34	191
10	0	5	25	16	539	38	83	146
11	1	31	26	29	165	39	83	64
12	4	26	27	53	94	40	249	292
13	7	17	28	69	122	41	297	574
14	15	74				42	461	835
15	47	99						

**Tab. 2:** Absolute Anzahl der MES, detektiert mittels Echovist®-300 ohne VM und mit VM 5-10 s.



Ferner verglichen wir die registrierte MES-Anzahl bei einzelnen Patienten mit und ohne VM. Ohne Provokationsmanöver waren die Zahlen deutlich niedriger. Die Ausnahme stellten nur zwei Fälle dar:

Bei dem Patient Nr. 23 konnte die gleiche MES-Menge sowohl ohne als auch mit VM detektiert werden, der Patient Nr. 39 wies eine etwas höhere MES-Anzahl ohne VM auf. In der Gruppe der 14 Patienten mit einer positiven TEE-Untersuchung ohne VM betrug die maximale MES-Anzahl unter VM 835, fast das Doppelte der ohne VM (461), welches ein perfektes Korrelat zu dem TEE-Ergebnis darstellt. Die maximale MES-Anzahl fiel in der Gruppe mit einer lediglich mit VM Shunt-positiven TEE (Patienten 16 bis 28) erheblich geringer aus (539 vs. 16 ohne VM).

#### 4.2.4 Vergleich beider Echovist®-Lösungen und der TCD-Einzeltests

Eine der Zielsetzungen dieser Studie war der Vergleich der beiden Echovist®-300 und 200- Lösungen hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität der KM-TCD. Die Tatsache, dass die Echovist®-200-Lösung nur für einen aus fünf Subtests angewendet wurde, verringert dementsprechend die Aussagekraft.

In der **Tabelle 3** wird die absolute Anzahl der MES, die Ränge der Friedmann-two-way-ANOVA ( $p = 0,0002$ ), die Sensitivität und Spezifität (die zwei letzteren Qualitäten wurden auf der Basis der TEE als Standardmethode errechnet) aufgeführt. Diese Ergebnisse betreffen auch die mittels der TEE-Methode identifizierten RLS.

TEST	ANZAHL DER MES	RANG	SENSITIVITÄT [%]	SPEZIFITÄT [%]
<b>Echovist®-300, ohne VM</b>	1543	2,21	81	73
<b>Echovist®-300, VM 0-5 s</b>	3463	3,17	93	59
<b>Echovist®-300, VM 5-10 s</b>	4004	3,44	93	62

<b>Echovist®-300, VM 10-15 s</b>	2954	2,90	93	68
<b>Echovist®-200, VM 5-10s</b>	3142	3,28	96	59

**Tab. 3:** Absolute Anzahl der MES, Ränge in der nichtparametrischen Friedman-Analyse, Sensitivität und Spezifität.

Durch die Tabelle wird ersichtlich, dass die Ableitung mit Echovist®-200 die höchste Sensitivität (96%) unter allen Subtests bei gleichzeitig niedrigster Spezifität (59%) erzielt.

Die absolute MES-Anzahl während dieses Subtests liegt zwischen den Ergebnissen zweier Subtests mit Echovist®-300-Lösung unter VM, entsprechend 5-10 s und 0-5 s nach dem Injektionsbeginn, also eher im mittlerem Bereich. Der Rang in der Friedman-Analyse ist mit 3,28 am zweithöchsten.

## **5 DISKUSSION**

### **5.1 Diskussion der Ergebnisse und Vorgehensweise**

#### **5.1.1 Diskussion der Sensibilität und Spezifität der KM-TCD und TEE**

Unsere Studie zeigt, dass die KM-TCD über eine diagnostische Sicherheit (Sensitivität) von mehr als 93-96% und eine Spezifität von 59-73% verfügt. Sie ist damit früheren Untersuchungen vergleichbar. In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Studien in den letzten fünf Jahren zusammengefasst.

<b>Autor</b>	<b>Sensitivität der TCD in %</b>	<b>Spezifität der TCD in %</b>
<b>Schminke et al., 1995</b>	91	81
<b>Horner et al., 1997</b>	97	70
<b>Devuyst et al., 1997</b>	100	62/100
<b>Albert et al., 1997</b>	100	100
<b>Hamann et al., 1998</b>	75/100	100
<b>Stendel et al., 1998</b>	92	100
<b>Schwarze et al., 1999</b>	100	100
<b>Droste et al., 1999a</b>	95	83
<b>Droste et al., 1999b</b>	80-90	73-81
<b>Heckmann et al., 1999</b>	85	100
<b>Droste et al., 2000</b>	90-100	68-76

**Tab. 4:** Vergleich der verschiedenen Studien hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität der KM-TCD

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der zwei einzelnen Tests – Echovist<sup>®</sup>-300-Injektion mit VM 5 s nach Injektionsbeginn und Echovist<sup>®</sup>-200-Injektion mit VM, ebenfalls 5 s nach dem Injektionsbeginn – wurde sogar eine Sensitivität von 100% erzielt. Die Spezifität bei diesen beiden Untertests bewegte sich innerhalb einer niedrigeren Grenze: 59 bis 62%. Dieses Ergebnis lässt sich möglicherweise durch das Vorhandensein eines extrakardialen Shunts erklären.

Durch die Wiederholung des Tests erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass ein KM-Bläschen den Shunt passiert und in den Hirnarterien registriert wird. Schon in früheren, in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikum Münster durchgeführten Studien, wurde die Notwendigkeit der Wiederholung der Untersuchung unter Provokationsmanövern betont, sobald der erste Test negativ ausfiel (Droste et al. 1999a; Droste et al. 1999b; Droste et al. 2000), um die Sicherheit der Diagnose zu erhöhen.

Unsere Ergebnisse stimmen mit den Resultaten aller drei Studien überein:

In 12 Fällen wurde der RLS erst während des zweiten oder dritten Subtests erfasst. Die wahrscheinliche Erklärung dafür ist, dass das VM, trotz intensiver Einübung durch die

Patienten, nicht richtig oder mit Verspätung erfolgt. Eine andere Begründung wäre, dass ein PFO in diesem Fall nur sehr klein ist, zumal es sich meistens um eine geringe MES-Anzahl handelt.

In unserer Studie erfolgte keine zweite TEE-Untersuchung, nachdem ein Shunt mittels KM-TCD nachgewiesen wurde (Patienten 1 bis 15). Eine wiederholte Durchführung der TEE bei initial Shunt-negativem Ergebnis oder gar eine auswärtige TEE wäre sinnvoll, zumal ein PFO mittels TEE-Wiederholungsverfahren schon mehrfach nachgewiesen wurde (Droste et al. 1999a und b).

Im allgemeinen kann davon ausgegangen werden, dass mit der Anzahl der MES die Sensitivität ansteigt. Andererseits ist dies in Einzelfällen nicht unbedingt richtig, wie im Vergleich der Ergebnisse der beiden Echovist<sup>®</sup>-Präparate zu sehen ist. Die absolute Anzahl der MES während des Subtests mit Echovist<sup>®</sup>-300 unter VM im Zeitraum von 5-10 s nach Injektionsbeginn lag zwar deutlich höher (4004), als während des Subtests mit Echovist<sup>®</sup>-200 (3142). Die Sensitivität hingegen fiel bei der letzteren Untergruppe höher (96 vs. 93%) aus.

In mehreren Studien wurden die Hypothesen formuliert, dass eine hohe MES-Anzahl und ihr frühes Auftreten einen Hinweis auf einen kardialen Shunt gäbe, gleichwohl das Gegenteil eher für einen extrakardialen Shunt spräche (Karnik et al. 1992; Jauss et al. 1994; Anzola et al. 1995; Devuyst et al. 1997; Heckmann et al. 1999). Die Spektrumbreite des angegebenen Zeitfensters war für die Erfassung der MES bei kardialen Shunts jedoch sehr variabel. Sie reichte von zwei bis sechs Herzzyklen nach Erscheinen des KM im rechten Vorhof und von 22 bis 25 s nach Injektionsbeginn. Die anderen Studien hingegen kamen zu dem Ergebnis, dass eine Differenzierung der Shuntlage aufgrund des Zeitintervalls nicht möglich bzw. zweifelhaft sei (Horner et al. 1997; Horner et al. 1998; Droste et al. 1999a; Droste et al. 1999b), weil auch im Fall der extrakardialen Shunts ein früherer Übertritt von MES möglich sei.

Die Ergebnisse der Patienten 11 bis 15 (**Tab. 2**) zeigen, dass erhebliche Mengen der Bläschen zerebrale Arterien erreichen können, sogar wenn kein durch TEE bestätigter kardialer RLS vorhanden ist. Dies geschieht möglicherweise über kleine pulmonale

Shunts. Die MES gelangen in die Lungenvenen, dann über das rechte Herz wiederum in den großen Kreislauf und können auch die Hirnarterien erreichen.

Wie wichtig die pulmonalen Shunts für die Ätiopathogenese der ischämischen Infarkte sind, konnte bis jetzt nicht geklärt werden. Extrakardiale Shunts können auch über ein erhebliches Shuntvolumen verfügen.

Falls zukünftige Studien die klinische Relevanz der paradoxen Embolien über den Lungenweg ergeben sollten, wäre die TEE eindeutig nicht mehr die Standard-Referenz-Methode. Einerseits können diese MES in der TEE nicht sicher erfasst werden (der Nachweis basiert auf Sekundärzeichen, wie das Erscheinen von KM-Bläschen im linken Vorhof), andererseits ist die Diagnostik pulmonarer Shunts mittels TEE sehr zeitaufwendig und hat somit geringe Chancen, sich als Routineverfahren zu etablieren.

In unserer Studie erschienen die ersten MES im Zeitraum von 25 bis 40 s bei elf Patienten (17,2%); bei drei Patienten waren dies die einzigen von fünf Subtests, die überhaupt MES aufwiesen. Somit schließen wir an Ergebnisse der anderen Arbeitsgruppe um Droste (Droste et al. 2000) an, bei denen die Sensitivität von 100% für die KM-TCD nur mittels Verlängerung des Zeitintervalls auf 40 s erzielt werden konnte. Es gibt verschiedene Erklärungen für die Verspätung der MES. Sie können sich zunächst z. B. an der Spitze der Injektionskanüle, in einer Venenklappe, im rechten Herzohr für ein paar Sekunden aufhalten, bevor sie einen intra- oder extrakardialen Shunt passieren.

Eine größere Öffnung eines PFO und die Größe eines RLS sind bis jetzt die entscheidenden Faktoren für das Auftreten einer paradoxen Embolie (Van Camp et al. 1993; Homma et al. 1994; Hausmann et al. 1995; Stone et al. 1996; Steiner et al. 1998; Serena et al. 1998; De Castro et al. 2000; Kistler 2000; Schuchlenz et al. 2000).

Die Öffnungsweite des PFOs ist meistens schwierig erfassbar, da die beide Septen oft nicht ganz deutlich von einander getrennt sind und so eine Überlappung existiert. Die Persistenz der zwei gesonderten Septen tritt eher selten auf. Zudem weisen die Druckunterschiede im rechten und linken Vorhof keine Abhängigkeit von der Größe des Shunts auf. Die Aussage über die Shunt-Größe erfolgt bei der TEE indirekt und

semiquantitativ anhand der Menge der in den linken Vorhof übergetretenen KM-Bläschen. Die Kontrast-TCD registriert hingegen die Anzahl der MES in den zerebralen Arterien, die sowohl durch intra- als auch durch extrakardiale Shunts die Hirngefäße erreichen. Somit ist die funktionelle Quantifizierung des Shunts und seiner Dynamik mittels TCD präziser und vorteilhafter.

Andererseits ist die Größenbestimmung eines RLS nur dann von Bedeutung, wenn dieser ein unterschiedlich ausgeprägtes Risiko für paradoxe Embolien darstellt. Nicht die PFO-Größe, sondern das Risiko weist auf die Erforderlichkeit einer spezifischen medikamentösen Therapie oder gar chirurgischen Intervention hin.

Allerdings ist die TEE durch die TCD nicht komplett ersetzbar, da bestimmte kardiale Emboliequellen, wie ein Thrombus im linken Vorhof oder eine akute Atherothrombose des Aortenbogens, nur mittels TEE erfassbar sind.

Zusammenfassend bergen beide Methoden eine – wenn auch geringe – diagnostische Lücke in sich. Werden TEE und KM-TCD komplementär durchgeführt, erhöht sich die diagnostische Sicherheit eines RLS- Nachweises oder Ausschlusses.

### **5.1.2 Diskussion des Timings des VM**

Eine der Fragestellungen unserer Studie war, den günstigsten Zeitpunkt zur Durchführung des VM zu bestimmen.

Die bislang gewählte Anfangszeit des VM variierte in den verschiedenen Studien. Verschiedene Zeitpunkte zur Gabe des KM wurden ausprobiert: vor dem provokativen Manöver (Job et al. 1994; Hamann et al. 1998), während (Horner et al. 1997) und nach dem Manöver (Anzola et al. 1995). Auch die Dauer des VM wurde variiert: 5, 7 oder sogar 10 s.

Die Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass die KM-Injektion 5 s vor dem VM den stärksten RLS erzeugt. Auch das zeitlich verdoppelte VM von 10 s führte zu keiner relevanten Zunahme der Sensitivität der TCD (Zanette et al. 1996).

Die durchschnittliche Zeit, bis das KM ohne provokatives Manöver in den rechten Vorhof gelangt, beträgt  $5,1 \pm 1,4$  s nach der Injektion (Jauss et al. 1994; Zanette et al. 1996; Schwarze et al. 1998).

Aufgrund dieses Faktums wählten wir den Zeitpunkt und die Dauer des VM. Das VM dauerte immer 5 s und wurde entweder gleichzeitig zum Injektionsbeginn bzw. 5 oder 10 s nach dem 0-Zeitpunkt begonnen.

Unsere Ergebnisse waren in dieser Hinsicht mit den Resultaten der anderen Autoren kongruent:

Die Ausführung des VM von 5 s zum Zeitpunkt 5 s nach dem Beginn der Echovist®-300-Injektion erreichte den höchsten Rang in der Varianzanalyse und identifizierte somit diesen Test als den geeignetsten für die Embolusdetektion. Somit war dieser Test auch im Vergleich mit dem Zeitpunkt von 2 und 8 s nach dem Beginn der KM-Injektion am sensitivsten (Droste et al. 2000).

Die geringe Effektivität der Ausführung des VM bei gleichzeitiger KM-Injektion lässt sich durch die hämodynamischen Effekte des VM erklären. Der erhöhte thorakale Druck verursacht eine wesentliche Reduktion des venösen Rückstroms. Der Druck in großkalibrigen Venen, wie der V. jugularis, erhöht sich hingegen signifikant. Der arterielle Druck wird erst höher, dann nehmen aber während der Anspannungsphase der Pulsdruck und das Schlagvolumen ab. Infolgedessen ist der interatriale Druckgradient während dieser Phase von links nach rechts gerichtet und wirkt gegen den RLS. In der Entspannungsphase erfolgt die Umkehr des Druckgradienten, der Druck im rechten Vorhof nimmt plötzlich zu, begünstigt somit den RLS und kann vorübergehend das funktionell geschlossene PFO öffnen. Somit verhindert die Anspannungsphase des VM den Durchgang der KM-Partikel und verlängert das Intervall zwischen Injektionsbeginn und Detektion der ersten MES.

Hinsichtlich des Untersuchungsganges besteht immer noch kein Konsens. Unseres Erachtens nach müssten mindestens 2 Tests durchgeführt werden:

Die erste Echovist®-Injektion während der normalen Ventilation und die zweite mit VM, das 5 s nach dem Injektionsbeginn ausgeführt wird.

### 5.1.3 Diskussion der Untersuchungen mit und ohne VM

Der Vergleich der Ergebnisse der Subtests mit und ohne VM war zwar nicht das Hauptziel unserer Studie, aber die Erörterung und Analyse dessen erscheint auf jeden Fall interessant und wichtig.

Das VM erhöhte deutlich sowohl die Gesamtzahl der MES (dementsprechend von 1541 auf 3463 bzw. 4004) als auch die Sensitivität der Methode (von 81 auf 93%). Die Ränge in der Friedman-Varianzanalyse stiegen um 1/3 oder sogar mehr (2,21 ohne VM vs. 3,17 bei VM 0-5 s und 3,44 bei VM 5-10 s).

Diese Tatsache offenbart die Effektivität des Provokations-Manövers. Das wird noch eindeutiger bei Betrachtung der Ergebnisse der einzelnen Patienten. Von zehn Patienten mit negativem TEE und negativem TCD ohne VM kamen bei vier Patienten unter VM vereinzelt (ein bis fünf) MES zum Vorschein (Patienten Nr. 2, 3, 7 und 10). Bei den restlichen fünf Patienten mit negativem TEE und positivem TCD ohne VM war die MES-Anzahl unter VM erheblich höher. Das spiegelt sich in geringerem Ausmaß (Patienten Nr. 16 bis 19) auch in den TEE-positiven Resultaten wider:

zwei Patienten zeigten keinen RLS während der KM-TCD, weder ohne noch unter VM, bei den anderen beiden hingegen konnten unter VM die MES registriert werden.

Der positive Effekt des VM ist auf die Drucksteigerung im linken Vorhof oder gar auf die Druckumkehr vom linken auf das rechte Atrium (Lynch et al. 1984; Chen et al. 1992) zurückzuführen.

Des Weiteren kann das VM helfen, ein spontan offenes Foramen ovale von einem ventiloffenen zu unterscheiden. Diese Differenz basiert auf natürlichen Gegebenheiten und kann benutzt werden, obwohl hier eine gewisse Überlappung der Ergebnisse beim Wiederholen der Tests auftritt. Wenn die Untersuchung ohne VM positiv war, ist es empfehlenswert, sie mit VM zu wiederholen, um die Shunt-Zunahme einschätzen zu können.

Die Unterscheidung zwischen einem spontan offenen RLS und einem, der nur unter Druck oder einem anderen begünstigenden Manöver funktionell wird, ist somit nicht eindeutig, zumal auch das physiologische Atmen die intrakardiale Druckdifferenz



beeinflusst. Wie aus einzelnen Fällen (s. Patient Nr. 39 in Tab. 2) offensichtlich wird, kommt es durchaus vor, dass die Anzahl der MES, die im Test ohne VM registriert wurden, höher liegt als im Test mit VM. Eine Ursache hierfür kann die natürliche Schwankungsbreite sein.

Es ist anzunehmen, dass Personen, bei denen schon während ruhigen Atmens der Shunt existiert, eine längere Expositionszeit für paradoxe Embolien haben im Vergleich zu denjenigen, bei denen ein Shunt nur durch provokative Methoden induziert wird.

Die Resultate der TEE-Untersuchung und der TCD sind nicht identisch (s. **Tab. 2**):

bei einem Patienten, der während der TEE nur unter dem provokativen Manöver einen Shunt aufweist, kann ohne weiteres mittels TCD ein spontanes Auftreten von MES registriert werden (Patienten Nr. 20 bis 28). Diese Feststellung ist auch umgekehrt

gültig: ein Patient mit spontan offenem Foramen ovale während der TEE zeigte nur während der Durchführung des VM in der TCD-Untersuchung MES (Patient Nr. 29).

Das allerdings extrem seltene Erscheinen des letzten Phänomens spricht eher dafür, dass sich die Detektion eines RLS echokardiographisch schwieriger gestaltet. Sogar für einen erfahrenen Untersucher ist es nicht einfach, das Vorhandensein eines offenen Foramen ovale zu diagnostizieren.

#### **5.1.4 Diskussion der Effektivität der Echovist<sup>®</sup>-200 und Echovist<sup>®</sup>-300-Lösungen**

Ein weiterer, wesentlicher Punkt unserer Arbeit war der Vergleich der beiden Echovist<sup>®</sup>-Lösungen.

In den meisten bislang durchgeführten Studien wurde ein KM, sei es NaCl-Lösung (Chimowitz et al. 1991; Venketasubramian et al. 1993; Anzola et al. 1995; Zanette et al. 1996), Gelatine-Lösung (Karnik et al. 1992; Di Tulio et al. 1993), Oxypolygelatine-Lösung (Job et al. 1994; Albert et al. 1997) oder Echovist<sup>®</sup>-Suspension (Jaus et al. 1994; Klötzsch et al. 1994; Schminke et al. 1995; Horner et al. 1997; Stendel et al. 1998), benutzt. Nur die Arbeitsgruppe um Droste beschäftigte sich mit der Frage des Vergleichs zweier KM – NaCl-Lösung und Echovist<sup>®</sup>-300-Lösung – hinsichtlich deren Sensitivität und Spezifität. Die beiden KM zeigten diesbezüglich keine signifikante Differenz. Nichtsdestotrotz beweisen die Ergebnisse der früheren in unserer Klinik

durchgeführten Studien, dass die Echovist<sup>®</sup>-Lösung in Hinsicht auf die registrierte MES-Anzahl der Kochsalzlösung überlegen ist (Droste et al. 1999a; Droste et al. 1999b). Sogar eine kleinere Dosis von 5 ml Echovist<sup>®</sup> ergab die doppelte Anzahl der MES als 9 ml Kochsalzlösung. Wahrscheinliche Erklärungen hierfür sind die höhere Stabilität und die größere Menge der Bläschen in der Echovist<sup>®</sup>-Lösung.

Unsere Arbeit führte zu folgenden Resultaten:

Der höchste Rang (3,44) in der Friedman-Varianzanalyse ergab sich durch den Test mit Echovist<sup>®</sup>-300-Lösung und mit VM, das 5 s nach Beginn der Injektion durchgeführt wurde. Die gleiche Untersuchung mit der Echovist<sup>®</sup>-200-Injektion ergab den zweithöchsten Rang (3,28). Hinsichtlich der Sensitivität erbrachte die letzte Untersuchung das beste Ergebnis (96%). Insofern ist die Verwendung beider Präparate zuverlässig, allerdings erscheint die Echovist<sup>®</sup>-300-Lösung leicht überlegen. Die Diskrepanz rührt möglicherweise von der höheren Konzentration der Galaktosepartikel in der Echovist<sup>®</sup>-300-Lösung her:

Sie beträgt in diesem Fall 300 mg/ml, während die Echovist<sup>®</sup>-200-Lösung eine Konzentration von 200 mg/ml. Das Volumen des übertretenden KM hängt sowohl von der Größe eines Shunts als auch von der Verdünnung des KM-Bolus mit Blut ab. In Anbetracht dieser Tatsache wäre es sinnvoll, ein KM mit höherer Bläschenkonzentration zu wählen, d.h. Echovist<sup>®</sup>-300 gegenüber Echovist<sup>®</sup>-200 bevorzugen.

In unserer Studie erfolgte kein Vergleich der Echovist<sup>®</sup>-300 und NaCl-Lösung. Es ist zu erwarten, dass auch in diesem Fall die Echovist<sup>®</sup>-Lösung eindeutig vorteilhafter wäre. Andererseits sprechen die geringen Kosten der Kochsalzlösung dafür, sie zur Diagnostik eines RLS in unterfinanzierten Gesundheitssystemen zu verwenden.

### **5.1.5 Allgemeine Empfehlungen zur Durchführung der RLS-Diagnostik mittels KM-TCD**

Um einen Überblick über unsere Studie zu verschaffen, fassen wir unsere Ergebnisse noch einmal kurz zusammen:

1. Bei der Diagnostik von RLS ergibt die KM-TCD eine Sensitivität von 93-96% und eine Spezifität von 59-73% im Vergleich zur TEE.
2. Durch Kombination zweier einzelner Tests steigt die Sensitivität auf 100%.
3. Die Wiederholung des Tests bei erstem negativen Ergebnis erhöht die Wahrscheinlichkeit, einen RLS zu identifizieren.
4. Ein festgelegter Zeitraum von 40 s für die Registrierung von MES kristallisiert sich als sinnvoller heraus als 25 s.
5. Durch das VM erhöht sich eindeutig die Sensitivität der Methode.
6. Das beste Timing von VM ist 5 s nach dem Beginn der KM-Injektion bei 5 s Dauer des Manövers.
7. Die Echovist<sup>®</sup>-300- ist der Echovist<sup>®</sup>-200-Suspension leicht überlegen.

In der folgenden Tabelle werden unsere Empfehlungen zur Optimierung der RLS-Detektion zusammengefasst. Sie beruhen sowohl auf den Ergebnissen dieser Arbeit als auch auf aktueller Literatur.

<b>Modalität</b>	<b>Maximal erwartete Anzahl der MES</b>	<b>Literatur</b>
<b>Position des Patienten</b>	Liegend (besser als im Sitzen)	Schwarze et al. 1999
<b>ACM-Beschallung</b>	Bilateral (besser als unilateral)	Droste et al. 1999a
<b>Kontrastmittel</b>	Echovist <sup>®</sup> -300 (Echovist <sup>®</sup> -200 bzw. der Kochsalzlösung überlegen)	Droste et al. 1999a Droste et al. 1999b; die vorliegende Studie
<b>Menge des KM</b>	10 ml (aussagekräftiger als 5 ml, als 2,5 ml und als 1,2 ml)	Schwarze et al. 1999
<b>Provokationsmanöver</b>	Nichtstandardisiertes VM (besser als Husten, als standardisiertes VM); Übung vor der Untersuchung ist vorausgesetzt	Droste et al. 1999b

<b>Timing des VM</b>	Dauer des Manövers von 5 s, Beginn 5 s nach dem Injektionsstart	Zanette et al. 1996; Schwarze et al. 1999; Droste et al. 2000; vorliegende Studie
<b>MES-Detektions- Schwelle</b>	Detektion eines MES ist für RLS-Diagnose ausreichend	Nemec et al. 1991; Ven- ketasubramian et al. 1993; Jauss et al. 1994; Job et al. 1994; Klötzsch et al. 1994; Anzola et al. 1995; Schminke et al. 1995; Za- nette et al. 1996; Horner et al. 1997; Stendel et al. 1998; Droste et al. 1999a, b und 2000
<b>Zeitfenster, inner- halb dessen erfolg- te MES-Detektion</b>	40 s vom Beginn der Injektion	Droste et al. 2000
<b>Anzahl der Unter- suchungen</b>	1. Ohne VM 2. Mit VM 3. Falls der zweite Test negativ war, Wiederholung	Droste et al. 1999a, b und 2000; vorliegende Studie
<b>Quantifizierung des RLS</b>	Absolute Anzahl der MES, re- gistriert mit und ohne VM. Kate- gorien werden post hoc definiert und sind nur dann relevant, wenn sie unterschiedliche diagnosti- sche und therapeutische Konsequenzen mit sich ziehen	Serena et al. 1998; vorliegende Studie
<b>Differenzierung von intra- und ex- trakardialen Shunts</b>	Während TCD nicht möglich, Latenz von MES-Auftreten oder MES-Anzahl nicht hilfreich	Horner et al. 1997 und 1998; Droste et al. 1999a, b und 2000; vorliegende Studie

**Tab. 5:** Empfohlene Modalitäten für RLS-Detektion anhand von Literatur und unserer Studie.

## 5.2 Therapeutische Konsequenzen

Die KM-TCD gibt durch die funktionelle Quantifizierung des Shunts wichtige Zusatzinformationen zur Risikoeinstufung. Das weitere Prozedere beim Verdacht auf eine paradoxe Embolie bleibt problematisch.

Ein bislang wenig berücksichtigter Aspekt der Relevanz eines RLS ist die Drucksteigerung im rechten Vorhof durch eine akut aufgetretene Lungenembolie, sei sie klinisch manifest oder stumm. Der Mechanismus ist folgender: Ein Embolus gelangt aus den tiefen Bein- oder Beckenvenen in die Lungenarterie. Dies erhöht den pulmonalarteriellen Widerstand und somit den Druck im rechten Herz deutlich. Infolgedessen wird ein vorhandener kardialer RLS verstärkt, wodurch der Übertritt weiterer Emboli, diesmal aber in das linke Atrium, begünstigt und das Infarktrisiko erhöht werden (Konstantinides et al. 1998). Der Nachweis einer gleichzeitig abgelaufenen Lungenembolie stellt eine wichtige Zusatzinformation bei der Diagnose einer paradoxen Embolie dar.

Des Weiteren soll das Vorhandensein eines PFOs zusammen mit einem Vorhofseptumaneurysma (VSA) besprochen werden, weil hier ebenfalls eine höhere Gefahr für das Entstehen der paradoxen Embolien besteht. Das VSA ist kein unabhängiger Risikofaktor, sondern lediglich Epiphänomen eines großen Shunts (Droste et al. 2002). Die Prävalenz eines VSA wird in der Literatur unterschiedlich angegeben, da eine genaue Differenzierung zwischen sog. hypermobilem Vorhofseptum und einem VSA schwierig ist. Das VSA wird als eine Auswölbung des interatrialen Septums von mindestens 11 mm in den linken/rechten Vorhof oder beide Vorhöfe bezeichnet. Die Patienten, die einen Hirninfarkt erlitten, zeigten eine deutlich höhere Prävalenz als Kontroll-Gruppen (28% vs. 8%, Cabanes et al. 1993). Der Unterschied war noch deutlicher (39,1% vs. 8%), wenn nur die Patienten mit einem kryptogenen Hirninfarkt berücksichtigt wurden.

Das VSA kommt vornehmlich – 56-69% – in Kombination mit einem PFO vor (Marquez et al. 1981; Marazanof et al. 1995; Agmon et al. 1999). Je größer ein RLS ist, desto höher ist die Prävalenz eines VSA. Dies geht aus einer Studie der

Forschungsgruppe um Mas hervor. Beim kleinen RLS (3 bis 9 Bubbles im linken Vorhof) wurden 4,4% VSA festgestellt, während beim großen RLS (mehr als 30 Bubbles) 25% VSA parallel existierten. Dementsprechend ist auch das Risiko eines Re-Infarkts nach 4 Jahren bei simultaner Präsenz beider Herzerkrankungen ohne andere mögliche Ursachen fast 13% höher als bei Patienten mit nur einem PFO (Mas et al. 2001).

Es gibt verschiedene Erklärungen für die Mechanismen dieses synergetischen Effekts:

1. Ein Embolus kommt durch das VSA leichter in das PFO hinein, da die rhythmischen Bewegungen der Membran des Fossa ovalis den Strom in Richtung PFO lenken.
2. Mit dem Herzschlag oder unter einem Provokationsmanöver kommt es zu weiterer Öffnung des PFOs.
3. An einem VSA können sich Thromben bilden.
4. Ein VSA geht mit einer höheren Rate von Arrhythmien und insofern mit Bildung von lokalen Thromben im linken Vorhof einher.

Im letzten Fall wäre der Shunt-Verschluss keine geeignete Therapie für die Risikopatienten, weil der Mechanismus nicht auf der paradoxen Embolie, sondern auf einer direkten Embolisation beruht.

Zur Problematik der invasiven Therapie:

Bei einem relativ geringen Risiko eines Re-Infarkts steht der Arzt häufig vor dem Dilemma: Ist eine interventionelle Therapie erforderlich oder nicht? Hier ist eine detaillierte Anamnese und möglichst umfangreiche zerebrale Bildgebung erforderlich, weil dadurch „ältere“ Hirninfarkte nachgewiesen werden könnten, die wiederum für multiple rezidivierende paradoxe Embolien sprechen.

Die Frage einer eventuellen invasiven Therapie wird oft in Zusammenhang mit dem Alter des Patienten diskutiert.

Bemerkenswert ist die Tatsache, dass die Prävalenz eines kardialen RLS bei jungen Menschen nach kryptogenen ischämischen Ereignissen mit ca. 50% deutlich höher als bei der normalen Bevölkerung (Di Tullio et al. 1992; Cabanes et al. 1993). Dies lässt sich teilweise dadurch erklären, dass jüngere Menschen seltener an Infarkt

verursachenden Erkrankungen wie Vorhofflimmern oder Stenosierung der Arterien leiden.

In **Tabelle 6** sind Ergebnisse verschiedener Studien aufgestellt, aus denen ersichtlich wird, dass bei diesen Patienten überdurchschnittlich häufig ein PFO auftritt.

<b>Quelle</b>	<b>Zahl der Patienten</b>	<b>Alter (Jahre)</b>	<b>Kontrast-TEE n (%)</b>
	64	>55	13 (20)
<b>de Belder, 1992</b>	17	<40	2 (12)
<b>Hausmann, 1992</b>	18	<40	9 (50)
	55	40-55	3 (14)
	20	>40	3 (15)
<b>van Camp, 1993</b>	29	alle	10 (24)
<b>Ranoux, 1993</b>	68	<55	32 (47)

**Tab. 6:** Häufigkeit eines PFO bei Patienten mit ungeklärter arterieller Embolie, nach Hausmann und Meyer, 2000.

Weil jüngere Patienten eine höhere Lebenserwartung haben, sollte ein Re-Infarktisiko maximal reduziert bzw. nach Möglichkeit ausgeschlossen werden. Deshalb wird in diesem Fall häufiger ein aggressiveres Therapieverfahren gewählt. Des weiteren leiden sie unter weniger Begleiterkrankungen, wodurch auch die Komplikationsrate minimiert wird.

Das frühzeitige Feststellen eines PFOs als wahrscheinlichste Ursache zerebraler Ischämien gewinnt immer mehr an Bedeutung, da wirkungsvolle therapeutische Optionen gegeben sind, sowohl konservativ (medikamentöse Antiaggregation mit Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel, Antikoagulation mit Marcumar<sup>®</sup>), als auch interventionell (Katheterverschluss, kardio-chirurgische OP). Allerdings sind die Kriterien für die eine oder andere Therapieform noch ungenau definiert.

Das endovaskuläre Verschlussverfahren existiert seit über 20 Jahren.

Ein selbstexpandierendes Schirmsystem wird transvenös über den Vorhofseptum-Defekt oder das offene Foramen ovale in den linken Vorhof eingebracht. Ein „single device“-System bedeutet, dass eine interatriale Verbindung bereits vorgefertigt ist, wie bei den Modellen Amplatzer Septal Occluder, Clamshell/Cardio-SEAL, Angel Wings Device. Bei den „double-devices“, z.B. ASDOS und Sideris buttoned device, wird der rechtsatriale Systemteil als „Gegenmutter“ verschraubt oder gegengeknötet. Es handelt sich hier um getrennte links- und rechtsatriale Systemanteile, die während der Intervention verbunden werden.

Die Rezidivrate eines Insultes nach perkutanem Transkatheterverschlussverfahren, die überwiegend große bzw. kombinierte Defekte betrifft, schwankt nach Erfahrungen verschiedenen Autoren von 1,6% bis etwa 8% pro Jahr. Die häufigsten Komplikationen sind Thrombosen am Okkluder, Teilembolisation, Blutungen an der Punktionsstelle und Materialermüdung (Burkhard-Meier et al. 1999). Die aktuellen Modelle wie Cardio-SEAL-Okkluder sind wesentlich verbessert worden hinsichtlich des Materials und der Form, wodurch auch die Komplikationsrate gesenkt wurde. Allerdings liegen bislang keine Langzeitstudien vor, die die Effektivität dieses Verfahrens eindeutig bestätigen könnten.

Eine Alternative zum Katheterverschluss stellt die Operation eines PFOs dar, die mittlerweile auch minimalinvasiv durchgeführt werden kann und relativ wenig Komplikationen mit sich bringt. Die Vollständigkeit des Verschlusses liegt bei 97%, ein Insultrezidiv wurde innerhalb von 5±3 Jahre nicht beobachtet (Klötzsch et al. 2001). Der aktuelle Informationsstand über die Rezidivrate für die beiden Therapieformen ist allerdings nicht ausreichend, um definitive Schlussfolgerungen zu ziehen. In **Tabelle 7** sind Daten über die Rezidive der ischämischen Ereignisse bei Patienten mit einem PFO unter verschiedenen Therapien dargestellt.



<b>Quelle</b>	<b>Zahl der Patienten</b>	<b>Follow-up (Monate)</b>	<b>Therapie</b>	<b>Rezidive</b>
<b>Hanna et al. 1994</b>	15	28±13	Medikamentös (40% ASS, 47% Marcumar <sup>®</sup> ), 13% Operation	0%
<b>Mas et Zuber 1995</b>	107	22±16	Medikamentös (45% ASS, 25% Marcumar <sup>®</sup> )	5%
<b>Ende et al. 1996</b>	10	10	Kathetertechnisch	0%
<b>Devuyst et al. 1996</b>	30	23±6	Operation	0%
<b>Meier, 1997</b>	31	20	Kathetertechnisch	7%

**Tab. 7:** Häufigkeit von Rezidivereignissen bei Patienten mit PFO unter verschiedenen Therapien, nach Hausmann und Meyer, 2000.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass multizentrische Studien mit hohen Fallzahlen und langer Beobachtungszeit notwendig sind, um alle offene Fragen beantworten zu können. Jedes Behandlungskonzept für Patienten mit einem PFO setzt eine Risikostratifizierung mit Konfrontation der Komplikations- und Erfolgsraten voraus, die derzeit wegen unvollständiger Datenlage nur bedingt möglich ist. Aktuell laufen zwei multizentrische Studien – die PEPSIS (Paradoxical Embolism Prevention Study in Ischemic Stroke) – Studie in Berlin und die PC (Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Embolism) – Studie in Bern.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

Paradoxe Embolien durch thrombotisches Material aus den tiefen Bein- oder Beckenvenen über einen Rechts-Links-Shunt (RLS) stellen eine Ursache von Hirninfarkten dar. Diese Shunts werden mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE), die bislang als Referenzmethode galt, oder transkranieller Dopplersonographie (TCD) diagnostiziert. Hierbei wird ein nicht-lungengängiges Kontrastmittel (KM) in eine kubitale Vene injiziert. Im Falle eines RLS lässt sich das KM mittels der TCD in der zerebralen Zirkulation nachweisen.

Ziele dieser Studie waren die Bestimmung des optimalen Timings des Valsalva-Manövers (VM) sowie Vergleich der zwei Kontrastmittel – Echovist<sup>®</sup>-300 und Echovist<sup>®</sup>-200.

64 Patienten wurden mittels beider Methoden untersucht. Nach der KM-Injektion wurden die Mikroemboliesignale (MES) in der Arteria cerebri media (ACM) bilateral dopplersonographisch registriert. Die Untersuchung wurde in fünf Subtests mit jeweils einer KM-Injektion anhand des folgenden randomisierten Protokolls unterteilt:

- 1) ohne VM;
- 2) 5 s andauerndes VM gleichzeitig mit Beginn der Echovist<sup>®</sup>-300-Injektion;
- 3) 5 s andauerndes VM mit Beginn 5 s nach der Echovist<sup>®</sup>-300-Injektion;
- 4) 5 s andauerndes VM mit Beginn 10 s nach der Echovist<sup>®</sup>-300-Injektion;
- 5) 5 s andauerndes VM mit Beginn 5 s nach der Echovist<sup>®</sup>-200-Injektion.

Bei 27 Patienten ergaben sich übereinstimmend positive Ergebnisse in der TEE und TCD (vorhandener RLS), bei 22 Patienten wurde mit keiner der beiden Methoden ein RLS diagnostiziert. Eine relativ große Anzahl (15) der Patienten zeigte mindestens ein MES in einem der TCD-Subtests, während das TEE-Ergebnis negativ ausfiel.

Die Subtests 3) und 5) erwiesen sich als die am besten geeigneten Methoden zur Identifikation TEE-bestätigter kardialer RLS heraus, wobei die Untersuchung mit Echovist<sup>®</sup>-300-Lösung der Untersuchung mit Echovist<sup>®</sup>-200 etwas überlegen war. Es konnte bestätigt werden, dass die kontrastmittelverstärkte TCD ein nichtinvasives, höchstsensitives Verfahren zur Identifikation von RLS ist.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Aaslid R. Transcranial Doppler Sonography. Springer Verlag, Wien, New York, 1986
2. Adams HP, Love BB. Transesophageal echocardiography in the evaluation of young adults with ischemic stroke: promise and concerns. *Cerebrovasc Dis*; 1995; 5: 323-327
3. Agmon Y, Khanheria BK, Meissner I, Gentile F, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Covalt JL Agmon, Wiebers DO, Seward JB, Cheng TO. Frequency of atrial septal aneurysmas in patients with cerebral ischemic events. *Circulation* 1999; 99: 1942-1944
4. Albert A, Hetzel A, Müller HR. Optimized Transcranial Doppler Technique for the Diagnosis of Cardiac Right-to-Left Shunts. *J Neuroimag* 1997; 7: 159-163
5. Anzola GP, Renaldini E, Magoni M, Costa A, Cobelli M, Guindani M. Validation of transcranial Doppler sonography in the assessment of patent foramen ovale. *Cerebrovasc Dis* 1995; 5: 194-198
6. Belder de MA, Tourikis L, Leech G, Camm AJ. Risk of patent foramen ovale for thromboembolic events in all age groups. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1316-1320
7. Belkin RN, Pollack BD, Ruggiero ML, Alas LL, Tatini U. Comparison of transesophageal and transthoracic echocardiography with contrast and color flow Doppler in the detection of patent foramen ovale. *Am Heart J* 1994; 128: 520-525
8. Berlit P and Klötzsch Ch. Pitfalls and problems of TCD-diagnosis of patent foramen ovale. In: *New Trends in Cerebral Hemodynamics and Neurosonology*. J. Klingelhöfer et al., eds. Elsevier Science, Amsterdam, 1997: 468-473
9. Bubenheimer P. Transösophageale Echokardiographie. In: *Herzkrankheiten: Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie*. Roskamm H und Reindell H (Hrsg.). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1996; 326-327

10. Burkhard-Meier C, Deutsch HJ, La Rosee K, Höpp HW, Erdmann E. Katheterinterventioneller Verschluss von Vorhofseptum-Defekten: Indikation, Implantation und System-Übersicht. *Herz/ Kreislauf* 1999; 31: 386-389
11. Cabanes L, Mas JL, Cohen A, Amarenco P, Cabanes PA, Oubary P, Chedru F, Guerin F, Bousser MG, de Recondo J. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke* 1993; 24: 1865-1873
12. Camp van G, Schulze D, Cosyns B, Vandebossche JL. Relation between patent foramen ovale and unexplained stroke. *Am J Cardiol* 1993; 71: 596-598
13. Chen WJ, Kuan P, Lien WP, Lin FY. Detection of patent foramen ovale by contrast transesophageal echocardiography. *Chest* 1992; 101: 1515-1520
14. Consensus Committee of the 9 International Cerebral Hemodynamics Symposium. Basic identification criteria of Doppler microembolic signals. *Stroke* 1995; 26:1123
15. De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M, Rasura M, Beni S, Urani C, Papetti F, Fedele F. Patent foramen ovale and its embolic implications. *Am J Cardiol* 2000; 86: 51G-2G
16. Devuyst G, Bogousslavsky J, Ruchat P, Jeanrenaud X, Despland PA, Regli F, Aebischer N, Karpusz HM, Castillo V, Guffi M, Sadeghi H. Prognosis after stroke followed by surgical closure of patent foramen ovale. *Neurology* 1996; 47: 1162-1166
17. Devuyst G, Despland PA, Bogousslavsky J, Jeanrenaud X. Complementarity of contrast transcranial Doppler and contrast transesophageal echocardiography for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *Eur Neurol* 1997; 38: 21-25
18. Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, Mohr JP, Homma S. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Intern Med* 1992; 117: 461-465

19. Droste DW, Reisener M, Kemeny V, Dittrich R, Schulte-Altendorneburg G, Stypmann J, Wichter T, Ringelstein EB. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: reproducibility, comparison of 2 agents and distribution of microemboli. *Stroke* 1999; 30: 1014-1018
20. Droste DW, Kriete J, Stypmann J, Castrucci M, Wichter T, Tietje R, Weltermann B, Young P, Ringelstein EB. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: comparison of different procedures and different contrast agents. *Stroke* 1999; 30: 1827-1832
21. Droste DW, Silling K, Stypmann J, Grude M, Kemeny V, Wichter T, Kühne K, Ringelstein EB. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: time window and threshold in microbubble numbers. *Stroke* 2000; 31: 1640-1645
22. Ende DJ, Chopra PS, Rao S. Transcatheter closure of atrial septal defect or patent foramen ovale with the buttoned device for prevention of recurrence of paradoxical embolism. *Am J Cardiol* 1996; 78: 233-236
23. Fritsch Th, Mützel W, Scharl M. First experiences with a standardized contrast medium for sonography. In: Otto, RC, Higgins CB (eds). *New developments in imaging*. Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, 1986; 141-149
24. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 17-20
25. Hamann GF, Schatzer-Klotz D, Frohlig G, Strittmatter M, Jost V, Berg G, Stopp M, Schimrigk K, Schieffer H. Femoral injection of echo contrast medium may increase the sensitivity of testing for a patent foramen ovale. *Neurology* 1998; 50: 1423-1428

26. Hanna JP, Sun JP, Furlan AJ, Stewart WJ, Sila CA, Tan M. Patent foramen ovale and brain infarct. Echocardiographic predictors, recurrence, and prevention. *Stroke* 1994; 25: 782-786
27. Harms V. Biomathematik, Statistik und Dokumentation. Kiel, Harms Verlag, 1982
28. Hausmann D, Mügge A, Becht I, Daniel WG. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and association with cerebral and peripheral embolic events. *Am J Cardiol* 1992; 70: 668-672
29. Hausmann D, Mügge A, Daniel WG. Identification of patent foramen ovale permitting paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1030-1038
30. Hausmann D, Meyer GP. Offenes Foramen ovale (PFO), Vorhofseptum-Aneurysma (ASA). In: Angewandte Echokardiographie. Völler H und Flachskampf FA. Steinkopff-Verlag, Darmstadt, 2000; 76-80
31. Heckmann JG, Niedermeier W, Brandt-Pohlmann M, Hilz MJ, Hecht M, Neundörfer B. Detection eines offenen Foramen ovale. *Med Klin* 1999; 94: 367-370
32. Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Mihalatos D, Li Mandri G, Mohr JP. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke. A biplane transesophageal echocardiographic study. *Stroke* 1994; 25: 582-586
33. Horner S, Ni XS, Weihs W, Harb S, Augustin M, Niederkorn K. Simultaneous bilateral contrast transcranial doppler monitoring in patients with intracardiac and intrapulmonary shunts. *J Neurol Sci* 1997; 150: 49-57
34. Horner S, Schuchlenz S, Harb S, Weihs W, Ni XS, Fazekas F, Duft M, Kleinert G, Niederkorn K. Contrast transcranial Doppler monitoring in stroke patients with pulmonary right-to-left shunts. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8 (suppl 3): 7 abstract

35. Hufschmidt A, Lücking CH. Neurologie compact. Leitlinien für Klinik und Praxis. Thieme-Verlag, Stuttgart, 2003
36. Jauss M, Kaps M, Keberle M, Haberbosch W, Dorndorf W. A comparison of transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography with contrast medium for detection of patent foramen ovale. *Stroke* 1994; 25: 1265-1267
37. Job FP, Ringelstein EB, Grafen Y, Flachskampf FA, Doherty C, Stockmanns A, Hanrath P. Comparison of transcranial contrast Doppler sonography and transesophageal contrast echocardiography for the detection of patent foramen ovale in young stroke patients. *Am J Cardiol* 1994; 74: 381-384
38. Karnik R, Stöllberger C, Valentin A, Winkler WB, Slany J. Detection of patent foramen ovale by transcranial contrast Doppler ultrasound. *Am J Cardiol* 1992; 69: 560-562
39. Kistler JP, Furie KL. Patent foramen ovale diameter and embolic stroke: a part of a puzzle? *Am J Med* 2000; 109: 506-507
40. Klötzsch C, Janssen G, Berlit P. Transesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale: experiences with 111 patients. *Neurology* 1994; 44: 1603-1606
41. Klötzsch C, Franke A, Kaps M. Interdisziplinäre Behandlungskonzepte nach paradoxer Hirnembolie. *DÄ* 2001; 45: 2529-2532
42. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blumel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998; 97: 1946-1951
43. Langholz D, Louie EK, Konstadt SN, Rao TLK, Scanlon PJ. Transoesophageal echocardiographic demonstration of distinct mechanisms for right to left shunting

across a patent foramen ovale in the absence of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1112-1117

44. Langmann J. Medizinische Embryologie: Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildung. Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, 8. Auflage, Band IV, 1989

45. Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Therad M, Klimczas M, Drobinski G, Thomas D, Grosgeat Y. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988; 318: 1148-1152

46. Lethen H, Flachskampf FA, Schneider R, Sliwka U, Kohn G, Noth J, Hanrath P. Frequency of deep vein thrombosis in patients with patent foramen ovale and ischemic stroke or transient ischemic attack. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1066-1069

47. Leung DY, Black IW, Cranney GB, Walsch WF, Grimm RA, Stewart WJ, Thomas JD. Selection of patients for transesophageal echocardiography after stroke and systemic embolic events. Role of transthoracic echocardiography. *Stroke* 1995; 26: 1820-1824

48. Lippert H. Lehrbuch Anatomie. Urban & Schwarzenberg, München; Wien; Baltimore, 1990; 46-47

49. Lynch JJ, Schuchard GH, Gross CM, Wann LS. Prevalence of right-to-left atrial shunting in a health population: detection by Valsalva maneuver contrast echocardiography. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1478-1480

50. Marazanof M, Roudaut R, Cohen A, Tribouilloy C, Malergues MC, Halphen C, Bussiere JL, Schultz R, Marcaggi X, Lardoux H et al. Atrial septal aneurysm. Morphological characteristics in a large population: pathological associations. A French multicenter study on 259 patients investigated by transesophageal echocardiography. *Int J Cardiol* 1995; 52: 59-65



51. Marquez J, Sladen A, Gendell H, Boehnke M, Mendelow H. Paradoxical cerebral air embolism without an intracardiac septal defect. *J Neurosurg* 1981; 55: 997-1000
52. Mas JL, Zuber M. Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both and cryptogenic stroke or transient ischemic attack. French Study Group on Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm. *Am Heart J* 1995; 130: 1083-1088
53. Mas J, Arquizan C, Cabanes L, Zuber M, Coste J, Lamy C. Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both in cryptogenic stroke: the PFO-ASA study. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11 (suppl 4): 128 (Abstract)
54. Meier B. Transcatheter closure of patent foramen ovale in adults with cryptogenic systemic embolism. *Circulation* 1997; 96(8): 217 (abstract)
55. Naidich ThP, Quencer RM (Hrsg.). Clinical Neurosonography. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokio, 1986
56. Nemecek JJ, Marwick TH, Lorig RJ, Davidson MB, Chimowitz MI, Litowitz H, Salcedo EE. Comparison of transcranial Doppler ultrasound and transesophageal contrast echocardiography in the detection of interatrial right-to-left shunts. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1498-1502
57. Nendaz MR, Sarasin FP, Junod AF, Bogousslavsky J. Preventing stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: antithrombotic therapy, foramen closure, or therapeutic abstention? A decision analytic perspective. *Am Heart J* 1998; 135: 532-541
58. Netter FH. Netter's Innere Medizin mit Farbtafeln von F. H. Netter. Fachred. von Thomas Böttcher. Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, 2000

59. Nishimura RA, Tajik AJ. The Valsalva maneuver and response revisited. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 211-217
60. Norris JW, Hachinski WC. Prevention of Stroke. Springer-Verlag, New York, Berlin, Heidelberg, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, 1999
61. Norusis MJ. SPSS for Windows: base system user's guide, release 5. Chicago, SPSS Inc. 1992a
62. Norusis MJ. SPSS for Windows: advanced statistics, release 5. Chicago, SPSS Inc. 1992b
63. Pearson AC, Labowitz AJ, Tatineti S, Gomez CR. Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 66-72
64. Ranoux D, Cohen A, Cabanes A, Amarenco P, Bousser MG, Mas JL. Patent foramen ovale: Is stroke due to paradoxical embolism. *Stroke* 1993; 24: 31-34
65. Reutern von GM, Kaps M, Büdingen von HJ. Ultraschalldiagnostik der hirnversorgenden Arterien: Dopplersonographie der extra- und intrakraniellen Arterien, Duplex-Sonographie. Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, 2000
66. Ringelstein EB, Koschorke S, Holling A, Thron A, Lambertz H, Minale C. Computed tomographic patterns of proven embolic brain infarctions. *Ann Neurol* 1989; 26: 59-65
67. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, Wolf PA. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 1989; 25: 382-390

68. Satomura S, Kaneko Z. Ultrasonic blood rheograph. Proceedings of the 3 International Conference on Medical Electronics. 1960: 254-258
69. Schlieff R. Echovist: physikalisch-pharmakologische Eigenschaften, Ergebnisse klinischer Prüfungen und Anwendungspotential eines neuartigen Ultraschall-Kontrastmittels. *Jahrbuch der Radiol* 1988; 163-170
70. Schminke U, Ries S, Daffertshofer M, Staedt U, Hennerici M. Patent foramen ovale: A potential source of cerebral embolism? *Cerebrovasc Dis* 1995; 5: 133-138
71. Schuchlenz H, Weihs W, Horner S, Quehenberger F. The association between the diameter of a patent foramen ovale and the risk of embolic cerebrovascular events. *Am J Med* 2000; 109: 456-462
72. Schwarze JJ, Jauss M, Klingelhöfer J. Methodological aspects of contrast-TCD in the detection of right-to-left shunts. In: Klingelhöfer J, Bartels EM, Ringelstein EB, eds. New trends in cerebral hemodynamics. Elsevier Science B. V. Amsterdam, 1998; 459-467
73. Serena J, Segura T, Perez Ayuso MJ, Bassaganyas J, Molins A, Davalos A. The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke: a case-control study. *Stroke* 1998; 29: 1322-1328
74. Spencer MP, Thomas GI, Nicholls SC, Sauvage LR. Detection of middle cerebral artery emboli during carotid endarterectomy using transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* 1990; 21: 415-423
75. Spencer MP. Transcranial Doppler monitoring and causes of stroke from carotid endarterectomy. *Stroke* 1997; 28: 685-691

76. Steiner MM, Di Tullio MR, Rundek T, Gan R, Chen X, Liquori C, Brainin M, Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29: 944-948
77. Stendel R, Schröder K, Funk T, Brock M. Is transcranial Doppler reliable in the detection of a patent foramen ovale? In: Klingelhöfer J, Bartels EM, Ringelstein EB, eds. *New trends in cerebral hemodynamics*. Elsevier Science, Amsterdam, 1998; 483-489
78. Stöllberger C, Slany J, Schuster I, Leitner H, Winkler WB, Karnik R. The prevalence of deep venous thrombosis in patients with suspected paradoxical embolism. *Ann Intern Med* 1993; 119: 461-465
79. Stone DA, Godard J, Coretti MC, Kittner SJ, Sample C, Price TR, Plotnick GD. Patent foramen ovale: association between the degree of shunt by contrast transesophageal echocardiography and the risk of future ischemic neurologic events. *Am Heart J* 1996; 131: 158-161
80. Thompson Th and Evans W. Paradoxical Embolism. *QJM* 1930: 135-153
81. Umansky F, Juarez SM, Dujowny M, Ausmann JI, Diaz FG, Gomes F, Mirchandani HG, Ray WJ. Microsurgical anatomy of the proximal segments of the middle cerebral artery. *J Neurosurg* 1984; 61: 458-467
82. Van Camp G, Schulze D, Cosyns B, Vandenbossche JL. Relation between patent foramen ovale and unexplained stroke. *Am J Cardiol* 1993; 71: 596-598
83. Venketasubramanian N, Sacco RL, Di Tullio M, Sherman D, Homma S, Mohr JP. Vascular distribution of paradoxical emboli by transcranial doppler. *Neurology* 1993; 43: 1533-1535

84. Ward R, Jones D, Haponik EF. Paradoxical embolism: An underrecognized problem. *Chest* 1995; 108: 549-558
85. Webster MWI, Chancellor AM, Smith HJ, Swift DL, Sharpe DN, Bass NM, Glasgow GL. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet* 1988; 2: 11-12
86. Widder B. Doppler- und Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien. Springer-Verlag, 1999.
87. Zanette EM, Mancini G, De Castro S, Solaro M, Cartoni D, Chiarotti F. Patent foramen ovale and transcranial Doppler. Comparison of different procedures. *Stroke* 1996; 27: 2251-2255

## 8 LEBENSLAUF

### Persönliche Daten

Name: Ruta Jekentaite  
Straße: Westöninger Kirchstr. 18  
PLZ/ Ort: 59457 Werl  
Telefon: 02922/863322  
Geburtsdatum: 25.07.1963  
Geburtsort: Alytus/Litauen  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: verwitwet, 2 Kinder (13 und 6 Jahre)

### Schulbildung

09.1969-06.1972 Grundschole in Alytus  
09.1972-06.1980 Schule in Alytus; Abschluss: Abitur

### Studium

09.1980-06.1986 Staatliche Universität in Vilnius/Litauen, Human-Medizin, Staatsexamen am 20.06.1986  
09.1986-06.1987 Internatur (Facharztausbildung) im psychiatrischen Krankenhaus Vilnius; Prüfung am 25.06.1987 mit der Qualifikation „Ärztin für Psychiatrie“

### Beruflicher Werdegang

11.1984-02.1986 St.-Jokubas-Krankenhaus in Vilnius  
Krankenschwester  
08.1987-11.1988 Psychiatrisches Krankenhaus Sveksna  
Psychiaterin; Leiterin der psychiatrischen Abteilung ab dem 03.1988  
11.1988-01.1994 Psychiatrische Klinik Vilnius  
Psychiaterin in der Suchtabteilung; Leiterin der Abteilung für Allg. Psychiatrie ab dem 02.1992  
03.1994-03.1995 Krankenschwesternhelferin in versch. Krankenhäusern in Hagen, NRW (seit Umzug nach Deutschland 1994)  
04.1995-03.1996 Assistenzärztin in der Westfälischen Klinik für Psychiatrie in Warstein  
06.1995-05.2000 Gutachterin für private Pflegeversicherungen bei Medicproof, Gesellschaft für medizinische Gutachten, in Köln  
03.1999-05.2000 Doktorandin im neurosonologischen Labor der Klinik und Poliklinik der WWU Münster  
06.2000-01.2001 Projektmitarbeiterin bei Medizert-Qualitätsmanagement im Gesundheits- und Sozial-Wesen GmbH in Bochum  
02.2001-06.2002 Assistenzärztin in der neurologischen Abteilung der Marcus Klinik in Bad Driburg  
07.2002-jetzt Assistenzärztin in der psychosomatischen Abteilung der Klinik Möhneseesee in Möhneseesee-Körbecke

## 9 DANKSAGUNG

In erster Linie möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. D. W. Droste für die freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit, ständige Unterstützung und ununterbrochene Motivation sowie hilfreiche Betreuung bedanken.

Mein besonderer Dank gebührt Herrn Prof. Dr. med. E. B. Ringelstein für die Möglichkeit, die Untersuchungen und die Auswertungen in seiner Klinik durchführen zu können.

Des weiteren danke ich den ärztlichen Kollegen der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin C, insbesondere Herrn PD Dr. med. T. Wichter, Herrn Dr. med. J. Stypmann und Herrn M. Grude, für die Durchführung der transösophagealen Echokardiographien und ihre Hinweise zur Interpretation der Befunde.

Mein herzlichster Dank gilt den Mitarbeiterinnen des neurosonologischen Labors, Frau R. Lerch und Frau B. Nientiedt, die mir geduldig bei technischen und organisatorischen Schwierigkeiten Hilfe leisteten. Darüber hinaus bedanke ich mich bei den stets hilfsbereiten Ärztinnen/-en der neurologischen Klinik und Poliklinik Frau E. M. Nam, Herrn Dr. med. D. Nabavi, Herrn T. Hansberg und Herrn Dr. M. Ritter.

Für die Einarbeitung sowie zahlreiche Ratschläge bedanke ich mich bei den ehemaligen Doktorandinnen Frau K. Silling und Frau K. Junker.

Schließlich möchte ich mich bei allen Patientinnen/-en, die an der Studie teilgenommen haben, bedanken.