

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. B. Ringelstein -

**Mikroembolusdetektion zur Identifikation
von Rechts-Links-Shunts**
- Wahl des günstigsten Zeitpunkts für das Valsalva-
Manöver, diagnostisches Zeitfenster und Schwellenwert
für die Anzahl der Mikroemboliesignale -

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

Vorgelegt von
Karen Silling
aus Münster
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: 27.10.2003

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

Mikroembolusdetektion zur Identifikation von Rechts-Links-Shunts

- Wahl des günstigsten Zeitpunkts für das Valsalva-Manöver, diagnostisches Zeitfenster und
Schwellenwert für die Anzahl der Mikroemboliesignale -

Silling, Karen

Kardiale und extrakardiale Rechts-Links-Shunts (RLS) können durch paradoxe Embolien aus dem venösen System zerebrale Insulte auslösen. RLS werden mit der transösophagealen Echokardiographie (TEE) und der kontrastverstärkten transkraniellen Dopplersonographie (KM-TCD) unter Verwendung eines nicht lungengängigen Kontrastmittels und dem Valsalva-Manöver (VM) als Provokationsmethode diagnostiziert. Besteht ein RLS, gelangt Kontrastmittel über den Shunt in den arteriellen Kreislauf und verursacht bei der TCD Mikroemboliesignale (MES). Ziel dieser Arbeit war es, den günstigsten Zeitpunkt zur Durchführung des VM festzulegen. Außerdem sollten ein diagnostisches Zeitfenster und ein Schwellenwert der MES-Anzahl für die Diagnose eines RLS bestimmt werden.

58 Patienten wurden sowohl mit der TEE als auch mit der KM-TCD untersucht. Fünfmal wurden 10 ml des Kontrastmittels Echovist-300® während der TCD in randomisierter Reihenfolge nach folgendem Protokoll appliziert: (1) ohne VM, (2) fünfsekündiges VM, ausgeführt in der zweiten Sekunde nach Beginn der Injektion, (3) fünfsekündiges VM, ausgeführt in der fünften Sekunde, (4) fünfsekündiges VM, ausgeführt in der achten Sekunde, (5) wiederholte kurze VM zwischen der zweiten und dreizehnten Sekunde nach Injektionsbeginn. Sensitivität und Spezifität der Tests wurden einzeln und in Kombination für verschiedene Zeitfenster und MES-Schwellenwerte ermittelt.

21 Patienten wiesen einen Shunt sowohl in der TEE als auch in der TCD auf. Bei 21 Patienten wurde in keiner der beiden Untersuchungen ein Shunt entdeckt. 16 Patienten waren nur während der TCD Shunt-positiv. Kein Patient ohne Shunt-Nachweis in der TCD zeigte einen in der TEE. Test (3) war der effektivste Test und erreichte in der Kombination mit Test (4) eine Sensitivität von 100%. Bei negativem ersten Testergebnis sollte die Teiluntersuchung mit VM wiederholt werden. Hohe Sensitivitäten ergaben sich, wenn das Zeitfenster auf 40 s ausgedehnt wurde und der Nachweis eines MES zur Shunt-Diagnose ausreichte.

Tag der mündlichen Prüfung : 27.10.2003

Meinen Eltern in großer Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis häufig verwendeter Abkürzungen	1
Abbildungen	2
Tabellen	3
<u>1 Grundlagen und Fragestellung</u>	4
<u>1.1 Ischämische Hirninsulte</u>	4
1.1.1 <u>Definition und Epidemiologie</u>	4
1.1.2 <u>Ätiologie</u>	5
1.1.3 <u>Einteilung und Klinik</u>	5
<u>1.2 Die paradoxe Embolie</u>	6
1.2.1 <u>Paradoxe Embolien über kardiale Shunts</u>	7
1.2.2 <u>Das PFO</u>	7
1.2.3 <u>Weitere Defekte des Vorhofseptums</u>	10
1.2.4 <u>Rechts-Links-Shunts</u>	10
1.2.5 <u>Paradoxe Embolien über extrakardiale Shunts</u>	11
1.2.6 <u>Prädisponierende Faktoren für eine paradoxe Embolie</u>	11
1.2.7 <u>Diagnostik der RLS</u>	12
<u>1.3 Detektion von RLS mit Hilfe der KM-TCD</u>	13
1.3.1 <u>Grundlagen der Dopplersonographie</u>	13
1.3.2 <u>Dopplersonographie intrakranieller Gefäße</u>	16
1.3.3 <u>Ableitung der ACM</u>	17
1.3.4 <u>Embolusdetektion</u>	18
1.3.5 <u>Detektion eines RLS mittels KM-TCD</u>	19
1.3.6 <u>Fragestellung</u>	20

<u>2</u>	<u>Methodik</u>	22
<u>2.1</u>	<u>Patienten</u>	22
<u>2.2</u>	<u>Untersuchungsverfahren und Geräte</u>	23
<u>2.2.1</u>	<u>Erhebung der Anamnese und Datenerfassung</u>	23
<u>2.2.2</u>	<u>Echokardiographie</u>	24
<u>2.2.3</u>	<u>Ultraschalluntersuchung der Gefäße</u>	24
<u>2.2.4</u>	<u>TCD-Embolusdetektion</u>	25
<u>2.3</u>	<u>Dokumentation, Auswertung und Statistik</u>	27
<u>3</u>	<u>Ergebnisse</u>	30
<u>3.1</u>	<u>Sensitivität und Spezifität der KM-TCD im Vergleich zur TEE</u>	30
<u>3.2</u>	<u>Verteilung der MES über die Zeit und Wahl des diagnostischen Zeitfensters</u>	31
<u>3.3</u>	<u>Sensitivität und Spezifität der Einzeltests und Testkombinationen bei verschiedenen Zeitfenstern und MES-Schwellen</u>	35
<u>3.4</u>	<u>Vergleich der Einzeltests und Testkombinationen in Hinblick auf die MES-Anzahl</u>	37
<u>3.5</u>	<u>Unterscheidung von Patienten mit gleichen Ergebnissen in TEE und TCD von Patienten mit ausschließlich positiver KM-TCD</u>	38
<u>4</u>	<u>Diskussion</u>	40

<u>5</u>	<u>Literaturverzeichnis</u>	58
<u>6</u>	<u>Danksagung</u>	72
<u>7</u>	<u>Lebenslauf</u>	74
<u>8</u>	<u>Anhang</u>	I

Verzeichnis häufig verwendeter Abkürzungen

A. = Arteria

Aa. = Arteriae

ACA = Arteria cerebri anterior

ACI = Arteria carotis interna

ACM = Arteria cerebri media

ANOVA = Varianzanalyse (analysis of variance)

ASD = Vorhofseptumdefekt (atrial septal defect)

AT = Antithrombin

CT = Computertomographie

DAT = digital audio tape

KM = Kontrastmittel

KM-TCD = kontrastverstärkte transkranielle Dopplersonographie

MES = Mikroemboliesignal(e)

MRT = Magnetresonanztomographie

PAVM = pulmonal(e) arteriovenöse Malformation(en)

PFO = persistierendes Foramen ovale

RLS = Rechts-Links-Shunt(s)

TCD = transkranielle Dopplersonographie (transcranial Doppler sonography)

TEE = transösophageale Dopplersonographie (transesophageal Doppler sonography)

VM = Valsalva-Manöver

kein VM = Einzeltest ohne Provokationsmanöver

VM 2. s = Einzeltest, bei dem das VM 2 s nach KM-Injektion durchgeführt wird

VM 5. s = Einzeltest, bei dem das VM 5 s nach KM-Injektion durchgeführt wird

VM 8. s = Einzeltest, bei dem das VM 8 s nach KM-Injektion durchgeführt wird

VM wiederholt = Einzeltest, bei dem das VM zwischen der zweiten und dreizehnten Sekunde nach KM-Injektion mehrfach wiederholt wird

VSD = Ventrikelseptumdefekt

Abbildungen

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Entwicklung der Septen im Vorhof.	9
Abbildung 2: Vektorzerlegung der Blutströmungsgeschwindigkeit in einen meßbaren Anteil V_{parallel} und einen nicht erfaßbaren Teil $V_{\text{senkrecht}}$	15
Abbildung 3: Darstellung des transkraniellen Dopplerspektrums einer ACM.	16
Abbildung 4: Darstellung eines Dopplerspektrums der ACM mit mehreren typischen MES.	18
Abbildung 5: Vergleich der KM-TCD mit der TEE hinsichtlich des Vorhandenseins eines RLS.	30
Abbildung 6: Erstes Auftreten von MES während der fünf Einzeltests.	34
Abbildung 7: Gesamtzahl der MES jedes einzelnen Patienten während aller fünf Einzeltests im Vergleich.	39

Tabellen

Tabelle 1: Anzahl der MES während der fünf Einzeltests der KM-TCD.	32
Tabelle 2: Sensitivität und Spezifität der fünf Einzeltests und ihrer Kombinationen für verschiedene Zeitfenster und MES-Schwellenwerte.	36
Tabelle 3: Vergleich der Einzeltests und der Kombinationen von zwei Tests anhand der insgesamt mit diesen Tests detektierten MES und den dazugehörigen Rangzahlen, die sich aus der Friedmann-ANOVA ergeben.	37
Tabelle 4 a: Gegenüberstellung der Studien von 1991 bis 1994 über die kontrastverstärkte TCD.	45
Tabelle 4 b: Gegenüberstellung der Studien von 1995 bis 1998 über die kontrastverstärkte TCD.	46
Tabelle 4 c: Gegenüberstellung der Studien von 1998 bis 2002 über die kontrastverstärkte TCD.	47
Tabelle 5: Empfohlene Durchführung der einzelnen Details während der KM-TCD mit Erklärung und zugehöriger Literaturangabe.	57

1 Grundlagen und Fragestellung

1.1 Ischämische Hirninsulte

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Ein ischämischer Hirninsult ist ein plötzlich einsetzender Funktionsausfall, der durch eine Durchblutungsstörung hirnvorsorgender Arterien entsteht und zu einer akuten Minderdurchblutung umschriebener, den Gefäßen zugeordneter Hirnareale führt. Von einem Infarkt spricht man, wenn durch ein bildgebendes Verfahren oder eine Autopsie eine ischämische Hirnnekrose nachgewiesen werden kann. Sie führen häufig zu bleibenden neurologischen Defiziten, während flüchtige Insulte meist ohne Infarzierung einhergehen. Der klinische Oberbegriff „Insult“ oder „Schlaganfall“ umfaßt zusätzlich Hirnblutungen, die durch die kraniale Computertomographie (CCT) von ischämischen Läsionen unterschieden werden können.

Der Schlaganfall ist die dritthäufigste Todesursache in Deutschland nach Krebs und ischämischen Herzkrankheiten und die häufigste Ursache lebenslanger Behinderung im Erwachsenenalter. In der Erlanger Schlaganfall-Studie (48) betrug die Inzidenz für die Bevölkerung in Deutschland 1,82 Neuerkrankungen auf 1000 Einwohner. Jedes Jahr erleiden ca. 130000 Menschen in diesem Land einen ischämischen Hirninfarkt. Ca. 13% der Patienten mit ischämischem Hirninfarkt versterben innerhalb von 28 Tagen und 36% nach einem Jahr. Nach Schätzungen beanspruchen die Kosten für die Akut-Behandlung und die Nachsorge von Schlaganfällen schon jetzt ca. 6-10% der Ausgaben der Gesetzlichen Krankenversicherungen (46). Die Höhe der Todesfälle, der Prävalenz sowie die Häufigkeit der Pflegebedürftigkeit lassen die Bedeutung von Untersuchungsmethoden erkennen, die eine Risikoabschätzung für die Neuerkrankung an einem Insult oder einem Reinfarkt erlauben, um gegebenenfalls therapeutisch entgegenwirken zu können.

1.1.2 Ätiologie

Nur 20% der Insulte basieren auf Blutungen in das Gehirn oder seine Hohlräume. Die überwiegende Mehrheit, rund 80%, beruht auf einer Durchblutungsminderung, meistens verursacht durch verschleppte Thrombembolien aus vorgeschalteten Arterien (athero-arterielle Embolie vor allem aus der A. carotis) oder aus dem Herzen. Kardiale Embolien entstehen bei Vorhofflimmern, Herzklappenkrankheiten, koronarer Herzkrankheit oder auch durch eine paradoxe Embolie bei einem persistierenden Foramen ovale (PFO). Weitere Ursachen für ischämische Insulte sind die Atherosklerose der kleinen hirnversorgenden Gefäße und Dissekte. Überdies führen immunologische Mechanismen, wie Gefäßverschlüsse bei Meningitiden sowie Vaskulitiden bei erregerbedingten Infektionen oder als Begleiterkrankung der Kollagenosen (Arteriitis temporalis, Lupus erythematodes, Panarteriitis nodosa u. a.) zu Schlaganfällen. Auch bei der Migräne kann es zu migräneassoziierten Infarkten kommen (66).

1.1.3 Einteilung und Klinik

Insulte werden durch den zeitlichen Verlauf eingeteilt. Man unterscheidet den flüchtigen Insult oder auch die transitorisch-ischämische-Attacke (TIA), bei dem die fokalen neurologischen Funktionsstörungen innerhalb von 24 Stunden vollständig rückläufig sein müssen, und den vollendeten Schlaganfall mit stabiler oder nur leicht abnehmender Symptomatik in den ersten 24 Stunden. Eine dritte Form ist der progrediente Insult mit zunehmendem Ausmaß und Schwere der Symptome über Stunden oder Tage. Man unterteilt Hirninfarkte anhand ihrer Morphologie, die Hinweise auf den Entstehungsmechanismus gibt. Dies geschieht mit Hilfe der bildgebenden Verfahren CCT und Magnetresonanztomographie (MRT). Die erste große Gruppe sind die mikroangiopathischen, die kleinsten Gefäße betreffenden Hirninfarkte, wie die lakunären Infarkte und die subkortikale atherosklerotische Enzephalopathie; sie sind meistens Ausdruck einer „Systemkrankheit“. Zu den makroangiopathischen Infarkten gehören Endstrom- und Grenzzoneninfarkte, die hämodynamisch durch

Stenosen extrakranieller Gefäße entstehen, und Territorialinfarkte, die durch embolischen Verschluss und lokalthrombotischen Verschluss großer hirnersorgender Arterien ausgelöst werden (66). Typisch für ein embolisches Infarktmuster sind kortikale, häufig dreieckförmige Läsionen oder auch große Territorialinfarkte, die ein ganzes Versorgungsgebiet einer Hirnarterie umfassen (70).

Symptomatik und Verlauf werden von der Größe und Lokalisation der ischämischen Hirnschädigung bestimmt. Insulte im vorderen Stromgebiet führen unter anderem zu Amaurosis-fugax-Attacken, sensiblen, motorischen oder sensomotorischen kontralateralen Halbseitensyndromen, Störungen der Blick- und Sprechmotorik und neuropsychologischen Syndromen wie Aphasien und Apraxien. Insulte im vertebrobasilären Stromgebiet führen z. B. zu Paresen, Sensibilitätsstörungen, Dysarthrie, Schluckstörungen, Doppelbildern und Nystagmus (46). Auch der potentielle Erfolg einer Behandlung hängt von Umfang und Ort der Hirnschädigung ab. Mit einer frühen Behandlung steigen die Überlebenschancen und die Wahrscheinlichkeit, Folgeschäden zu minimieren. Ziel der Insultbehandlung ist es, die Schädigung des Gehirns möglichst gering zu halten, die Vitalfunktionen zu stabilisieren und Reinfarkte zu verhindern. Auf die konkrete Behandlung von Insulten kann im Rahmen dieser Arbeit nicht eingegangen werden, da die Darstellung nur unvollständig sein könnte.

1.2 Die paradoxe Embolie

Ein besonderer Mechanismus zur Entstehung eines ischämischen Insults ist die paradoxe Embolie. Es gelangt thrombotisches Material venösen Ursprungs durch einen Rechts-Links-Shunt (RLS) in den arteriellen Kreislauf und somit in die hirnersorgenden Gefäße. Aber auch Luft oder Bakterien können über diesen Weg zerebrale Ischämien oder Abszesse auslösen. Shunts sind Verbindungen zwischen dem venösen und dem arteriellen System. Man unterteilt die für die paradoxen Hirnembolien ursächlichen Shunts grob in kardiale und extrakardiale Shunts. Die Richtung des Shunts hängt von den jeweils bestehenden Druckverhältnissen ab. Befunde, die den Verdacht auf eine paradoxe Embolie lenken, sind das Vorhandensein eines Shunts und eines

embolischen Infarktmusters mit zeitgleichem Vorliegen einer venösen Thrombose, einer Lungenembolie, deren prädisponierenden Risikofaktoren oder Pressen vor dem Insultereignis bei Ausschluß anderer Insultursachen (21).

1.2.1 Paradoxe Embolien über kardiale Shunts

Als erster beschrieb Cohnheim (13) eine paradoxe Embolie der A. cerebri media (ACM) durch ein weit offenes Foramen ovale, d. h. einen Defekt in der Herzscheidewand. Lange Zeit wurde diesem Infarktmechanismus wenig Bedeutung zugemessen, doch neuere Studien zeigen, daß kardiale RLS eine häufige Ursache zerebraler Ereignisse infolge paradoxer Embolien sind (7, 10, 32, 88). Kardiale Shunts sind das PFO, der Vorhofseptumdefekt oder atriale septale Defekt (ASD), der Ventrikelseptumdefekt (VSD) und der persistierende Ductus arteriosus Botalli. Die Shunts auf Vorhofebene sind für paradoxe Embolien von überwiegender Bedeutung. Das PFO ist die häufigste Form eines kardialen Shunts. Seine allgemeine Prävalenz wird zwischen 13% in einer Studie mit der TEE (52) und 27% in einer neueren Autopsiestudie (31) angegeben. Vor allem bei jungen Patienten mit ungeklärter Infarktsursache konnten mehrere Arbeitsgruppen erheblich höhere Prävalenzen eines PFO feststellen als bei gesunden Kontrollgruppen oder bei Patienten mit geklärter Infarktsursache (9, 19, 34, 35, 41, 45, 50, 72, 77, 79, 94). Die Angaben reichen dabei von 36,8% bis hin zu 77,5% bei Patienten mit ungeklärter Infarktsursache. Wahrscheinlich sind paradoxe Embolien die Ursache für einen größeren Teil der Insulte als bisher vermutet.

1.2.2 Das PFO

Das Foramen ovale ist eine Öffnung in der Vorhofscheidewand, die für den fetalen Kreislauf unentbehrlich ist. Da die Aufsättigung des fetalen Blutes mit Sauerstoff an der Plazenta stattfindet, besteht keine Notwendigkeit, den gesamten Blutstrom durch die noch unbelüftete Lunge zu leiten, die außerdem über einen relativ

hohen Gefäßwiderstand verfügt (62). Um den Lungenkreislauf zu umgehen, wird der Hauptstrom des Blutes aus der Vena cava inferior durch deren Klappe, die Eustachische Klappe, gegen das Foramen ovale und somit direkt in den linken Vorhof geleitet. Bei der Entwicklung eines getrennten Kreislaufs bildet sich am Ende der 4. Woche das Septum primum, das vom Dach des einheitlichen Vorhofs auf den Atrioventrikularkanal zu wächst und das Ostium primum zunächst dabei ausspart. Beim Verschluss dieses Ostiums reißt oben am Septum primum das Ostium secundum auf, um den Blutfluß von der Vena cava inferior in den linken Ventrikel zu erhalten. Später bildet sich rechts vom Vorhofsdach aus das Septum secundum. Es verschließt das Ostium secundum nur teilweise und läßt das Foramen ovale offen (49). Abbildung 1 zeigt schematisch die verschiedenen Entwicklungsstadien der Septen im Vorhof.

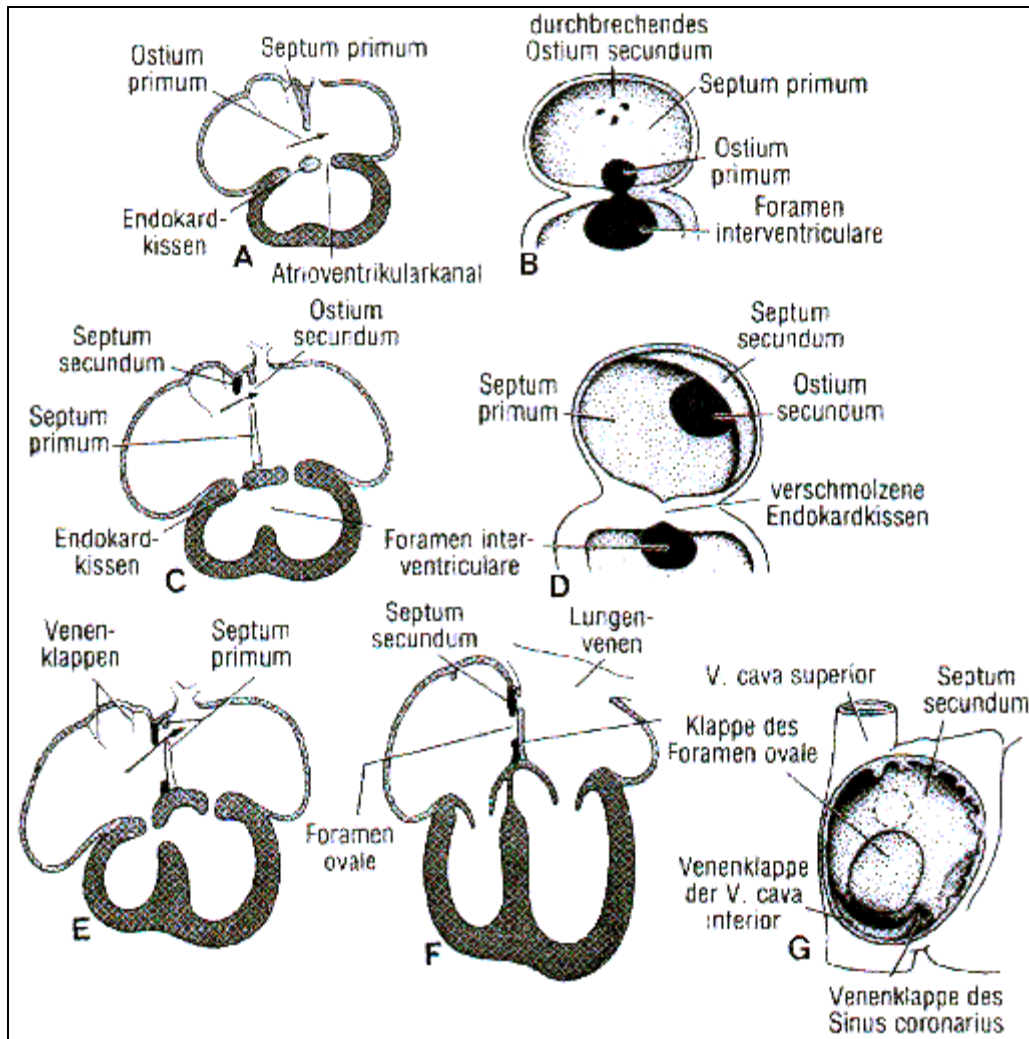


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Entwicklung der Septen im Vorhof: A: mit etwa 30 Tagen (6 mm). B: wie A, jedoch in der Ansicht von rechts. C: mit etwa 33 Tagen (9 mm). D: wie C in der Ansicht von rechts. E: mit etwa 37 Tagen (14 mm). F: beim Neugeborenen. G: Ansicht des Vorhofseptums beim Neugeborenen von rechts. Die Pfeile zeigen den Blutstrom aus dem rechten in den linken Vorhof an. (49)

Nach der Geburt kommt es zu einer Druckerhöhung im systemischen Kreislauf sowie im linken Vorhof und zu einem Druckabfall im rechten Vorhof durch die Belüftung der Lunge. Dabei wird das Septum primum gegen das Septum secundum gedrückt und das Foramen ovale vorläufig reversibel verschlossen. Nach einigen Monaten verwachsen die beiden Septen und bilden einen permanenten Verschluss (62). Autopsiestudien haben ergeben, daß in bis zu 27% (31) oder sogar 35% (85) der normalen Bevölkerung dieser permanenten Verschluss des Foramen ovale unterbleibt, und somit eine potentielle Möglichkeit für den Shunt von rechts nach links besteht. Ein

PFO kann spontan oder nur funktionell, d. h. sondendurchgängig und nur bei bestimmten Druckverhältnissen offen sein.

1.2.3 Weitere Defekte des Vorhofseptums

Das PFO, das unvollständig durch eine Klappe verschlossen wird, ist von einem echten ASD zu unterscheiden, bei dem eine weite Kommunikation zwischen beiden Vorhöfen besteht. Die drei häufigsten Formen sind der Septum-secundum-Defekt (ASD II) in der Gegend des Fossa ovalis und der Ostium-primum-Defekt (ASD I) an der basisnahen Vorhofscheidewand, die durch eine Entwicklungsstörung des jeweiligen Septums entstehen, sowie der Sinus-venosus-Defekt zwischen der Fossa ovalis und der Einmündung der Vena cava superior. Dieser Herzfehler wird meistens im frühen Erwachsenenalter auffällig (67). Obwohl der ASD der häufigste angeborene Herzfehler des Erwachsenenalters ist, ist seine Prävalenz aufgrund der stetigen Abnahme mit dem Alter schwer zu ermitteln. Die Inzidenz wird mit ca. 6,4 : 10000 Geburten angegeben (49). In einer Studie von Leung et al. 1995 (52) an 824 Schlaganfallpatienten wurde ein ASD in 1% der Fälle nachgewiesen. VSD sind bei Erwachsenen noch seltener und sollen deshalb hier nur Erwähnung finden.

1.2.4 Rechts-Links-Shunts

Damit ein Thrombus auf Vorhofebene vom venösen in den arteriellen Kreislauf gelangen kann, muß ein RLS bestehen. Unter physiologischen Verhältnissen übersteigt der Druck im linken Atrium den im rechten, so daß die kardialen Shunts mit einem Links-Rechts-Shunt einhergehen. Ein PFO kann unter Umständen sogar keine hämodynamische Relevanz haben, wenn das Septum primum durch diese Druckverhältnisse wie ein Ventil das Foramen ovale verschließt. Bestimmte Situationen können aber dazu führen, daß der Druck im rechten Vorhof den im linken übertrifft und ein RLS entsteht. Zu solchen Situtationen kommt es z. B. während des Valsalva-Preßmanövers, d. h. also auch bei schwerem Heben und der Bauchpresse, bei

Nutzung eines positiven endexpiratorischen Drucks bei der assistierten Beatmung, bei Lungenembolien, pulmonaler Hypertension, chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen oder infolge von Herzinfarkten (31). Langenholz et al. (48) beschrieben 1991 in drei Kasuistiken einen RLS sogar bei normaler Atmung.

1.2.5 Paradoxe Embolien über extrakardiale Shunts

Auch über extrakardiale Shunts, überwiegend pulmonale Shunts, kann eine Embolie auf die arterielle Seite des Blutkreislaufs gelangen. Paradoxe Embolien von thrombotischem Material, Luft oder Bakterien über pulmonale Shunts werden in verschiedenen Arbeiten beschrieben und ihre Bedeutung bewertet (43, 56, 59, 63, 93, 92). Nichtkardiale Shunts können wie die kardialen ein erhebliches Shuntvolumen haben. Auch das gleichzeitige Vorhandensein kardialer und extrakardialer Shunts wurde beschrieben (29).

1.2.6 Prädisponierende Faktoren für eine paradoxe Embolie

Tiefe Bein- und Beckenvenenthrombosen sind häufig Ursprung einer Embolie. Neben den oben genannten Shunts und den Situationen, bei denen ein RLS entstehen kann, prädisponieren alle Situationen zu einer paradoxen Embolie, die zu Thrombosen führen. Zu den Risikofaktoren für eine Thrombose gehören lange Immobilisierung z. B. bei Krankheit, langes Sitzen mit abgeknickten Beinen auf Reisen, Exsikkose, Varikosis, Adipositas, Schwangerschaft, Operationen, hormonelle Antikonzeptiva und Rauchen, postmenopausale Hormonsubstitution, Malignome oder Gerinnungsstörungen. Zu Gerinnungsstörungen und Thrombophilien führen Antithrombin-III-Mangel (AT III), Protein-C- oder Protein-S-Mangel, Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C, Faktor-V-Mangel (G-1691-A), Prothrombinmutation (G-20210-A), Thrombomodulinmutation, Hyperhomozysteinämie, β -2-Glykoprotein 1, Hypofibrinolyse und Antiphospholipid-Antikörper (2). In 80% der Fälle können tiefe Beinvenenthrombosen klinisch stumm verlaufen, so daß bei Verdacht auf eine paradoxe

Embolie danach gesucht werden sollte (51, 82). Findet sich zusätzlich zu einer Thrombose ein dem Valsalva-Manöver (VM) ähnliches Pressen kurz vor dem Insult in der Anamnese, erhärtet sich der Verdacht. Dann sollte auch nach den oben genannten Gerinnungsstörungen gezielt gefahndet werden (21). Ein weiterer bedeutender Punkt ist das gleichzeitige Auftreten einer Lungenembolie und eines ischämischen Insults, sei sie klinisch manifest oder stumm. Eine Lungenembolie erhöht den pulmonalarteriellen Widerstand, so daß der Druck im rechten Vorhof steigt und ein kardialer RLS ausgelöst oder verstärkt werden kann. Dies kann den Übertritt einer Embolie provozieren und die Gefahr für weitere erhöhen (47).

Ferner können gasförmige paradoxe Embolien zu Insulten führen. Hierdurch sind z. B. Taucher gefährdet. Bei zu raschem Auftauchen können venöse Gasbläschen entstehen und über einen RLS in die Hirngefäße gelangen. Durch den Druck, den die Tauchgeräte erzeugen, oder ein Valsava-Manöver zum Druckausgleich wird ein solcher Shunt zusätzlich provoziert (65).

1.2.7 Diagnostik der RLS

Die transösophageale Dopplersonographie (transesophageal echocardiography, TEE) mit Kontrastmittelgabe gilt im Moment als „gold standard“ für die Diagnose von kardialen RLS (5, 11, 60, 64, 81). Dabei wird eine Ultraschallsonde in den Ösophagus eingeführt, um eine von Lungengewebe oder dem knöchernen Thorax uneingeschränkte Darstellung des Herzens zu erreichen. Unter Ansicht des Vorhofseptums wird ein nicht lungengängiges Echokontrastmittel venös bei normaler Atmung und mit Durchführung eines VM appliziert. Ein RLS zeigt sich durch direktes Übertreten von Kontrastmittel (KM) vom rechten in den linken Vorhof. Das VM erhöht den Druck im rechten Vorhof und kann einen RLS durch ein vorhandenes PFO provozieren und es dadurch demaskieren (11, 53, 61). Extrakardiale Shunts lassen sich häufig nur durch Sekundärzeichen nachweisen, wie dem Auftauchen von Kontrastmittelbläschen ohne einen direkten Übertritt. Die Darstellung der Pulmonalvenen zum Nachweis pulmonaler Shunts ist schwierig und wird in den meisten Kliniken nicht routinemäßig durchgeführt.

Die TEE ist für die Patienten unangenehm, so daß nicht selten eine Sedierung notwendig ist. Darüber hinaus ist diese Untersuchungstechnik mit Risiken für die Patienten behaftet. Einige davon sind Verletzungen der Zähne, der Speiseröhre oder Trachea, Blutungen, Infektionen und das Auslösen von Herzrhythmusstörungen.

Eine für die Patienten schonendere Alternative ist die kontrastmittelverstärkte transkranielle Dopplersonographie (KM-TCD). Die ACM werden mit Ultraschallsonden abgeleitet. Mit Hilfe eines venös verabreichten Echokontrastmittels, das normalerweise in der Lunge aus dem Blut herausgefiltert wird, wird der Weg einer paradoxen Embolie nachgestellt. Nur wenn ein RLS vorliegt, kann das Kontrastmittel aus dem venösen in den arteriellen Stromkreis übertreten und in den Arterien als charakteristische Mikroemboliesignale (MES) nachgewiesen werden. (69, 84). Die Methode soll im folgenden genauer erklärt werden.

1.3 Detektion von RLS mit Hilfe der KM-TCD

1.3.1 Grundlagen der Dopplersonographie

Grundlage für die Dopplersonographie ist der von Christian Doppler 1842 zuerst untersuchte Doppler Effekt; bewegen sich ein Sender und ein Empfänger aufeinander zu, so nimmt der Empfänger eine höhere Frequenz wahr als der Sender ausstrahlt. Entfernen sie sich voneinander, so verringert sich die Frequenz für den Empfänger. Das Ausmaß der Frequenzänderung hängt dabei von der Geschwindigkeit ab, mit der sich Sender und Empfänger verhältnismäßig zueinander bewegen, und wird Dopplerfrequenzverschiebung bzw. Dopplerfrequenz („Dopplershift“) genannt. Der gleiche Effekt wird erzielt, wenn die Schallwellen eines feststehenden Senders, der gleichzeitig auch der Empfänger ist, von einem sich bewegenden Reflektor zurückgeworfen werden. Dann besteht eine direkt proportionale Beziehung zwischen der Dopplerfrequenz und der Geschwindigkeit des Reflektors. Dieses Modell kann man auch auf die Blutkörperchen im Blutstrom übertragen, die an ihrer Oberfläche Schallwellen zurückstreuen. Sind die Sendefrequenz = f_0 und die

Schallausbreitungsgeschwindigkeit im Gewebe = c bekannt, läßt sich die Blutkörperchengeschwindigkeit = v unter Berücksichtigung des Beschallungswinkels α anhand der gemessenen Dopplerfrequenz = Δf berechnen.

$$V = \frac{c \cdot \Delta f}{2 \cdot f_0 \cdot \cos \alpha}$$

Nur wenn $\alpha = 0^\circ$ groß ist, d. h. Schallausbreitung und die Bewegung des Blutkörperchens gleichgerichtet sind, wird die Geschwindigkeit durch die Messung hundertprozentig wiedergegeben. Trifft der Schall unter einem Winkel $\alpha \geq 0^\circ$ auf die reflektierende Oberfläche, muß man sich die Strömungsgeschwindigkeit in zwei Anteile oder Vektoren geteilt vorstellen (siehe Abbildung 2). Der erste Anteil liegt parallel zur Schallausbreitung und ist für die Dopplerverschiebung verantwortlich, der zweite Anteil liegt senkrecht dazu und nimmt keinen Einfluß bzw. ist nicht meßbar.

Diese Tatsache wird durch den Kosinus in der Formel wiedergegeben. Trifft der Schall senkrecht auf die Blutkörperchen ist keine Dopplerverschiebung meßbar, da $\cos 90^\circ = 0$. In der Praxis ist der Beschallungswinkel unbekannt, je kleiner α aber ist, um so genauer ist die Messung. In dem Bereich zwischen 0° und 30° beträgt die Abweichung der gemessenen Geschwindigkeit von der tatsächlichen bis zu 15%. Schallt man die ACM durch das Knochenfenster der Pars squamosa des Os temporale bei höchster einstellbarer Dopplerfrequenz, liegt der Winkel zwischen Schallrichtung und Blutstrom meistens genau in diesem Bereich, und der Fehler ist gering (87, 89).

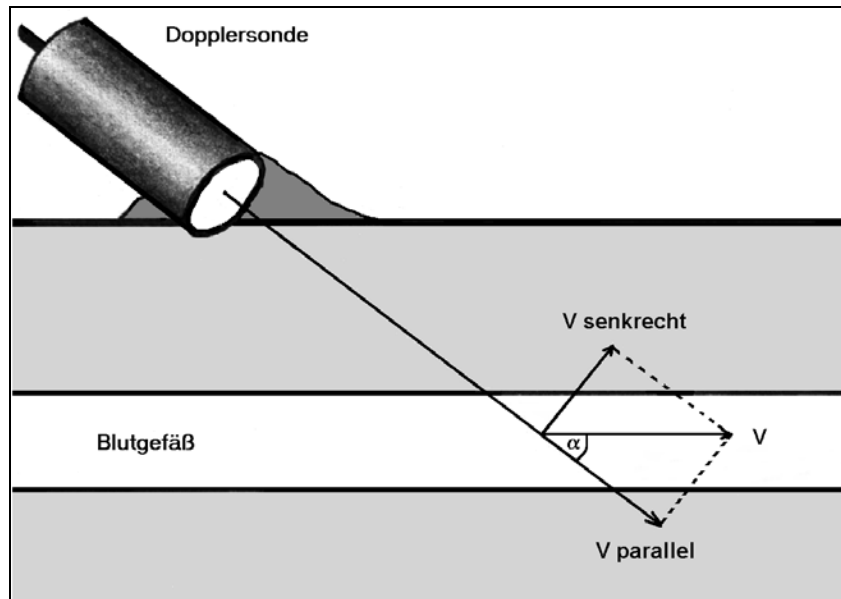


Abbildung 2: Vektorzerlegung der Blutströmungsgeschwindigkeit in einen meßbaren Teil V_{parallel} und einen nicht erfassbaren Teil $V_{\text{senkrecht}}$ (89).

Der Schallstrahl bei der Dopplersonographie erfäßt immer einen Abschnitt eines Gefäßes mit vielen einzelnen Blutkörperchen (s. u.). Die Strömungsgeschwindigkeit der einzelnen Blutkörperchen in diesem Abschnitt ist jedoch nicht gleich, sondern laminar über den Querschnitt verteilt. In der Mitte eines Gefäßes ist die Geschwindigkeit größer als am Rand. Somit besteht das Dopplersignal aus vielen einzelnen Dopplerfrequenzen der über einen Gefäßabschnitt verteilten Geschwindigkeiten. Es entsteht ein Frequenzspektrum. Dieses Spektrum liegt bei einer Sendefrequenz von 2 MHz im Bereich bis etwa 16 kHz und wird von den Ultraschallgeräten durch Lautsprecher für den Untersucher hörbar gemacht. Darüber hinaus kann das Frequenzspektrum einer sogenannten Fourier-Analyse unterzogen und jede Geschwindigkeit, mit der sich die Blutkörperchen fortbewegen, über einen Monitor sichtbar gemacht werden. Grundlage dafür ist, daß jede Schwingung sich als Überlagerung evtl. sehr vieler harmonischer Schwingungen erzeugen und umgekehrt auch wieder in ihre harmonischen Einzelschwingungen zerlegen läßt. Die Frequenzen der Einzelschwingungen werden in Abhängigkeit von der Zeit als Frequenzzeitspektrum abgebildet (siehe Abbildung 3).

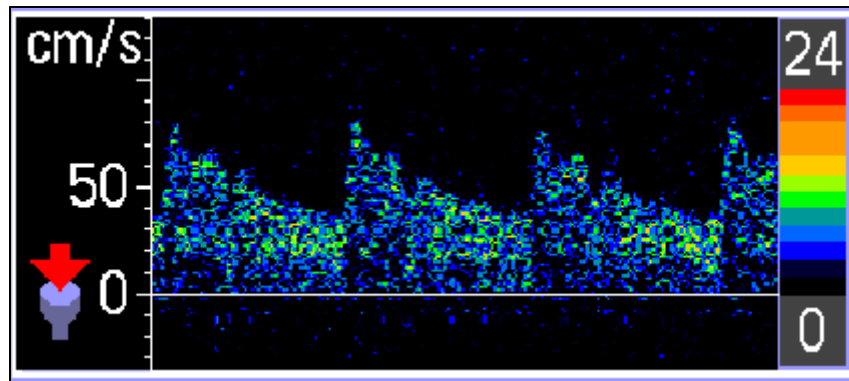


Abbildung 3: Darstellung des transkraniellen Dopplerspektrums einer ACM. Die x-Achse gibt die Zeit in Sekunden, die y-Achse die Blutflußgeschwindigkeit in cm/s wieder. Die Intensität des Dopplersignals wird in Farbstufen wiedergegeben.

Ein Punkt der Kurve entspricht also einer bestimmten Dopplerverschiebefrequenz und somit einer Geschwindigkeit, mit der sich gerade eine gewisse Anzahl von Blutkörperchen zu einem bestimmten Zeitpunkt im Gefäß bewegen. Die Häufigkeit bzw. Intensität, mit der die einzelnen Frequenzen zurückgestreut werden, wird farbig kodiert. Die blaue Farbe entspricht geringer, grün und gelb mittlerer und rot starker Intensität. Die Punkte über der Nulllinie geben die Strömung auf die Sonde zu und die unter der Nulllinie die Strömung von der Sonde weg wieder (87, 89).

1.3.2 Dopplersonographie intrakranieller Gefäße

Um bei der TCD die relativ tiefliegenden Gefäße durch den knöchernen Schädel zu erreichen, benutzt man eine niedrige Sendefrequenz, meistens um 2 MHz, und eine hohe Schalleistung. Höherfrequente Schallwellen verlieren schneller ihre Schallenergie durch Dämpfung und erreichen die Gefäße nicht. Aber selbst unter diesen Bedingungen ist es nur an wenigen sogenannten Schallfenstern mit geringer Knochendicke möglich, den Schädelknochen zu durchdringen. Man unterscheidet drei Schallfenster. Das vordere befindet sich nahe am lateralen Rand der Orbita, das mittlere, das sich als erfolgreichstes erwiesen hat, liegt unmittelbar vor dem oberen Ansatz der Ohrmuschel, und das untere liegt oberhalb des äußeren Gehörgangs (89).

Ferner ist es bei der TCD wichtig, die gepulste Dopplertechnik zu verwenden, da nur sie die Differenzierung der einzelnen Gefäße bei der hohen Gefäßdichte ermöglicht. Es werden regelmäßig kurze Sendepulse abgegeben, in deren Zwischenzeit die reflektierten Signale registriert werden. Durch die Laufzeit des Sendepulses zum zurückstreuenden Medium und zurück kann man die Entfernung desselben zur Sonde bestimmen. Wenn man eine Schaltung verwendet, die den Empfang der Signale erst nach einer gewissen Latenzzeit ermöglicht, kann man dementsprechend nur Reflexe empfangen, die aus einer bestimmten Tiefe stammen. Begrenzt man zusätzlich diese Empfangszeit mit einer Torschaltung (Receiver Gate), bestimmt das Zeitintervall die räumliche Ausdehnung des Meßbereichs. Je größer das Zeitintervall desto länger ist der Meßbereich. Da der Schallstrahl auch eine laterale Ausdehnung hat, spricht man vom Meßvolumen. Durch Veränderung der Latenzzeit wird das Meßvolumen entlang dem Schallstrahl verschoben und das gewünschte Gefäß angepeilt. Durch die 2-torig (bigate) gepulste TCD ist es möglich, zwei aufeinanderfolgende Meßvolumina gleichzeitig zu bestimmen und ein Strömungsprofil entlang eines Gefäßes zu erstellen (87, 89).

1.3.3 Ableitung der ACM

Die ACM eignet sich aufgrund ihrer günstigen anatomischen Lage besonders für Monitoring-Untersuchungen. Die ACM entspringt aus der A. carotis interna (ACI). Sie kann vom temporalen Schallfenster aus von der Aufteilungsstelle der ACI in ACM und A. cerebri anterior (ACA) in ca. 55-65 mm Tiefe häufig bis zur Aufteilung in ihre eigenen Hauptäste in 40-45 mm Tiefe verfolgt werden. Durch die Strömungsrichtung, Schallsondenposition und Tiefeneinstellung wird die ACM von den anderen Hirnbasisarterien unterschieden. Die Strömungsrichtung des Gefäßes ist auf die Ultraschallsonde zu gerichtet, und das Frequenzspektrum befindet sich über der Nulllinie (89).

1.3.4 Embolusdetektion

Mit der TCD können zirkulierende Mikroembolien in den Hirnbasisarterien nachgewiesen werden. Die physikalische Grundlage dafür besteht darin, daß solide Partikel oder Gasbläschen eine andere akustische Impedanz haben als das sie umgebende Blut und so zu einer viel stärkeren Schallrückstreuung führen. Das bedeutet, daß die Intensität des Signals für eine kurze Zeit verstärkt wird. Diese MES sind sowohl im farbig kodierten Frequenzzeitspektrum als kurzes Signal hoher Intensität sichtbar (siehe Abbildung 4) als auch für den Untersucher als klickendes, zirpendes oder „Blupp“-artiges Geräusch hörbar (55). Gewöhnlich dauern sie weniger als 300 ms und haben eine Amplitude, die 3 dB höher ist als das Blutflußsignal im Hintergrund (24, 78). Damit sich diese kurzen Signale hoher Intensität besser abheben, soll das Hintergrundsignal des Gefäßes durch möglichst kleine Einstellung der Sendeleistung (power) und Verstärkung (gain) des Ultraschallgeräts minimiert werden. Zusätzlich sorgt ein kleines Meßvolumen, empfohlen wird <10 mm, dafür, daß ein MES sich deutlicher vom Hintergrund abhebt (69).

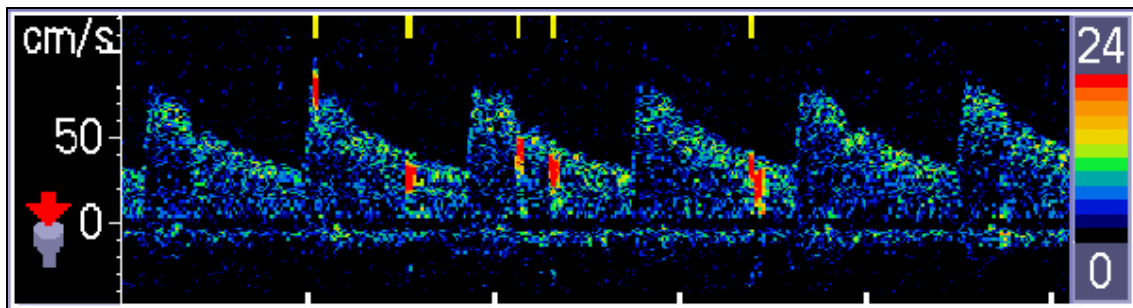


Abbildung 4: Darstellung eines Dopplerspektrums der ACM mit mehreren typischen MES. Es kommt zu transienten Intensitätsanstiegen innerhalb des Spektrums (rot). Akustisch nimmt man ein klickendes, zirpendes oder „Blupp“-artiges Geräusch wahr (55).

Artefakte im Dopplerspektrum, die durch Manipulation an der Sonde, unbeabsichtigte Bewegung des Patienten, z. B. Schlucken, oder pulsabhängige Gefäßwandschwingungen ausgelöst werden, können den echten MES sehr ähnlich sehen. Sie sind jedoch meistens von längerer Dauer, von an- oder abschwelldem Charakter, tauchen bei der bilateralen Ableitung oft auf beiden Seiten auf und sind im

Dopplerspektrum bidirektional, d. h. erscheinen über und unter der Nulllinie. Jedoch können auch gasförmige Embolien bidirektional sein, da sie zu sehr starken Signalen und leicht zu einer Übersteuerung führen (69). Eine relativ sichere Unterscheidungsmöglichkeit ergibt sich durch die mehrtorige Ableitung (s. o.). Ein Gefäß wird über eine Strecke durch mehrere hintereinander geschaltete Kanäle erfaßt, so daß eine Zeitverzögerung bei echten MES zwischen dem proximalen und distalen Meßvolumen gemessen werden kann, entsprechend einer Embolie, die sich nacheinander durch die Meßvolumina bewegt. Ein Artefakt erscheint in alle Kanälen gleichzeitig (55). Untersucher sind dazu angehalten, durch das absichtliche Auslösen von Artefakten die Unterscheidung zu üben (69).

1.3.5 Detektion eines RLS mittels KM-TCD

Wie oben bereits beschrieben, basiert die kontrastverstärkte TCD (KM-TCD) zum Nachweis eines RLS auf der Injektion eines nicht lungengängigen Kontrastmittels, das bei vorhandenem RLS in den arteriellen Kreislauf übertritt und im Frequenzzeitspektrum der abgeleiteten ACM charakteristische MES hervorruft (69, 84). Mit dieser Methode wird der Weg einer paradoxen Embolie künstlich nachvollzogen. Mehrere Arbeitsgruppen haben bisher dokumentiert, daß sich die KM-TCD in der Identifikation eines RLS in bezug auf die Sensitivität mit der TEE messen kann und 100% erreicht (1, 12, 18, 60, 76, 86).

Bei dem Kontrastmittel handelt es sich im Prinzip um winzige Luftbläschen in einer Trägersubstanz. Sie werden in der Lunge unter physiologischen Bedingungen herausgefiltert (8). Zur Shuntdiagnostik haben sich zwei Kontrastmittel durchgesetzt. Echovist-300[®] (Schering AG, Berlin, Deutschland) wird aus 8,5 ml einer wäßrigen Galaktoselösung und 3 g Mikropartikel-Granulat aus Galaktose gemischt. In dem Granulat ist Luft enthalten. Wird diese Suspension injiziert, lösen sich die Partikel in dem geringer konzentrierten Plasma auf, und es entstehen Mikrobläschen. 97% der Bläschen sind kleiner als 7 µm (71). Das zweite Kontrastmittel wird aus 0,9%iger Kochsalzlösung hergestellt, die mit Luft vermischt wird. Die Größe der Bläschen in

aufgeschüttelten Kochsalzlösungen ist nicht vorhersehbar und streut in einem weiten Bereich. In zwei Studien 1999 konnten Droste et al. eine größere MES-Menge und eine leichte Überlegenheit in bezug auf die Sensitivität bei Echovist[®] gegenüber der Kochsalzlösung nachweisen (23, 25).

Die KM-TCD wird zunächst ohne Provokation durchgeführt, um zu sehen, ob ein spontaner Shunt vorliegt. Wie bei der TEE versucht man dann, einen RLS durch ein VM zu provozieren oder zu verstärken. Hiermit werden die Sensitivität der Methode und die Anzahl der detektierten MES erhöht (11, 53). Das VM ist ein Preßversuch, bei dem der Patient nach tiefer Inspiration die Luft für einige Sekunden kräftig gegen die geschlossene Glottis preßt. Dadurch können intrathorakale Drücke von über 40 mmHg erzeugt werden. Vor der KM-TCD sollte das VM mit dem Patienten geübt werden. Wird das Manöver korrekt durchgeführt, zeigt sich in der TCD eine Abnahme der Flußgeschwindigkeit (37).

1.3.6 Fragestellung

Eine endgültige Einigung über eine standardisierte Durchführung und Interpretation der Embolusdetektion mit der kontrastverstärkten TCD zum Nachweis eines RLS ist noch nicht erreicht. Bisher haben sich mehrere Arbeitsgruppen mit der Thematik beschäftigt (1, 4, 12, 18, 20, 22, 23, 25, 30, 34, 37, 41, 42, 45, 60, 72, 76, 81, 86, 95), die Ergebnisse sind aber aufgrund ihrer unterschiedlichen Vorgehensweise schwer miteinander vergleichbar. Die Sensitivität der Methode ist mit der der TEE vergleichbar. Die KM-TCD zeigt allerdings mehr Shunts auf, so daß die Spezifität in bezug auf den Nachweis kardialer Shunts schlecht ist. Bisher wurde gezeigt, daß die zweiseitige Ableitung mit einer höheren Sensitivität einhergeht als die einseitige (25, 37), daß Echovist[®] als Kontrastmittel der Kochsalzlösung leicht überlegen ist (23, 25), daß sich die Sensitivität erhöht, wenn der Test mit Provokationsmanöver bei negativem Ausgang wiederholt wird (23, 25) und daß die Durchführung des Provokationsmanövers nach KM-Injektion besser ist als vor oder während der Injektion (95).

In der vorliegenden Arbeit sollen folgende Punkte und Fragen bearbeitet werden, die in den bisherigen Untersuchungen nur unzureichend geklärt werden konnten.

1. Sensitivität und Spezifität der KM-TCD im Vergleich zur TEE
2. Wiederholung des Tests mit Provokationsmanöver bei negativem Ergebnis
3. Die Frage nach dem geeigneten Zeitpunkt der Durchführung des VM
4. Die Frage nach dem Zeitfenster, in dem MES auftauchen müssen, um einen RLS zu diagnostizieren
5. Die Frage nach der MES-Schwelle, ab der die KM-TCD als positiv bewertet wird
6. Die Frage, wie sich die TCD-Ergebnisse von Patienten mit Shuntnachweis nur in der TCD von denen bei Patienten mit Shuntnachweis in TCD und TEE unterscheiden
7. Die Frage, ob die Unterscheidung von kardialen und extrakardialen Shunts anhand der Anzahl von MES oder ihres ersten Erscheinens möglich ist

2 Methodik

2.1 Patienten

58 Patienten, 28 Frauen und 30 Männer, im Alter zwischen 15 und 83 Jahren (Mittelwert 51 Jahre) wurden in die Studie einbezogen. Die Patienten wurden von den behandelnden Ärzten unserer Klinik, der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, für die Untersuchung ausgewählt. Eine Patientin, in deren Familie gehäuft ischämische Insulte in jungen Jahren aufgetreten waren, war symptomfrei und nahm an der Untersuchung teil, weil sie ein vollständiges Risikoprofil verlangte. Alle anderen zeigten Symptome eines flüchtigen Insults (29 Patienten), eines kompletten ischämischen Insults (25 Patienten) oder einer Amaurosis fugax (drei Patienten) und nahmen zur der Abklärung dieser Ereignisse teil. 25 dieser Patienten hatten bereits zuvor ein oder mehrere zerebrale oder retinale Ischämieereignisse erlitten. Zum Untersuchungszeitpunkt waren 19 der Patienten Raucher, sechs waren Diabetiker, 25 litten an einer arteriellen Hypertonie, 37 an einer Hyperlipidämie und fünf an einer absoluten Arrhythmie. 18 Patienten wurden mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt, zwei Patienten mit oralen Antikoagulantien, 35 Patienten erhielten Heparin i.v. und zwei Heparin s.c..

Bei allen Probanden wurde eine Anamnese erhoben, eine Ultraschalluntersuchung der Aa. carotides vorgenommen sowie mit einer TEE untersucht, ob ein kardialer Shunt vorlag oder nicht. Ein Patient wies eine hochgradige Abgangsstenose der ACI rechts auf, fünf Patienten eine mittlere oder hochgradige unilaterale extrakranielle Stenose der ACI, und ein weiterer hatte sowohl einen extrakraniell gelegenen Verschuß der rechten ACI als auch eine hochgradige Stenose auf der linken Seite. Vier Patienten zeigten mittel- oder hochgradige Siphonstenosen. Keine weiteren Stenosen über 50% wurden festgestellt.

Anfänglich wurden 106 Patienten für die Studie untersucht, von denen 48 aus folgenden Gründen ausschieden: bei 34 Patienten wurde keine TEE bzw. eine TEE in einem auswärtigen Krankenhaus mit einem unbekanntem Ablaufplan durchgeführt; bei

zwei Patienten mußte die TEE auf Grund von Unverträglichkeit vorzeitig abgebrochen werden; sieben Probanden hatten nur ein oder kein temporales Schallfenster; bei drei Patienten mußte die Embolusdetektion wegen Unruhe vorzeitig beendet werden; bei einem Patienten war es nicht möglich, den Katheter in die Ellenbeuge zu legen; eine Patientin war schwanger, so daß bei ihr aufgeschüttelte Kochsalzlösung als Kontrastmittel verwendet wurde.

2.2 Untersuchungsverfahren und Geräte

2.2.1 Erhebung der Anamnese und Datenerfassung

Vor der Untersuchung wurde von allen Patienten eine Anamnese in bezug auf die neurologischen Ereignisse, kardiovaskuläre Erkrankungen, Risikofaktoren und gerinnungsbeeinflussende Medikamente erhoben. Diese und weitere relevante verfügbare Daten aus den Patientenakten wurden mit einer standardisierten Tabelle mit dem Programm Excel 5.0 für Windows[®] von Microsoft erfaßt und statistisch bearbeitet. Im einzelnen handelte es sich um folgende Daten: laufende Untersuchungsnummer; Name; Station; Telefonnummer für evtl. Rückfragen; Ableitungsdatum und Uhrzeit; Geburtsdatum und Alter; Geschlecht; gegenwärtige Medikation bezüglich ASS, Ticlopidin, Heparin i.v. oder s.c. und Marcumar; allgemeine vaskuläre Risikofaktoren, nämlich Rauchen, arterielle Hypertonie, Diabetes und Hyperlipidämie; allgemeine Symptome vaskulärer Ischämie wie Herzinfarkt, Angina pectoris und Claudicatio intermittens; Klinik des letzten ischämischen Ereignisses hinsichtlich Zeitpunkt, Art (Infarkt/PRIND, TIA <24 h, Amaurosis fugax oder Zentralarterienverschluß) und wiederholten Auftretens; Befund der TEE; Ultraschallbefund der Aa. cerebri internaе, soweit verfügbar Laborparameter (AT-III-Aktivität in Prozent, Protein-C-Aktivität in Prozent, Protein-C-Kofaktor-Ratio, APC-Ratio, Protein-S gesamt, Protein-S frei, Protein-S-Aktivität, Antikardiolipid-IgG, Antikardiolipid-IgM, Lupus-Antikoagulanz, β -2-Glykoprotein-1-Antikörper); Reihenfolge der Einzeltests während der ME; Bandnummer und Bandzeiten. Die Tabelle zur Datenerhebung ist im Anhang beigelegt.

2.2.2 Echokardiographie

Die TEE, die alle Patienten in der Kardiologie unserer Klinik (Medizinische Klinik und Poliklinik C, Kardiologie und Angiologie, Direktor: Univ.-Prof. Dr. G. Breithardt) erhielten, wurde mit Hilfe des Hewlett Packard Sonos 2500 oder 5500 Ultraschall-Systems (Palo Alto, USA) und einer 4-7 MHz-Multiplanarsonde ausgeführt. Alle Patienten waren nüchtern und erklärten sich nach sorgfältiger Aufklärung mit der Untersuchung einverstanden. Vor Einführen der Sonde in den Ösophagus unter lokaler Rachenanästhesie mit 10%iger Lidokain-Lösung übten die Patienten das VM ein. Einige Patienten erhielten zusätzlich Midazolam i.v., weil sie die Sonde sonst nicht tolerieren konnten. An die übliche Suche nach morphologischen Auffälligkeiten und kardialen Emboliequellen, wie intrakavitären Thromben, Herzwandaneurysmen, Vorhofflimmern und Herzklappenkrankheiten, wurde zum Nachweis eines intrakardialen Shunts eine Kontrastmittelgabe von 10 ml Echovist® im Bolus in eine kubitale Vene angeschlossen. Von einem intraatrialen Shunt wurde ausgegangen, wenn innerhalb von drei Herzzyklen spontan oder nach dem VM Kontrastmittelbläschen vom rechten in den linken Vorhof übertraten. Das VM wurde als wirksam angesehen, wenn sich Vorhöfe und Ventrikel verkleinerten und sich das Septum in den linken Vorhof vorwölbte. Nach intrapulmonalen Shunts wurde nicht systematisch gesucht.

2.2.3 Ultraschalluntersuchung der Gefäße

Um mögliche pathologische Kollateralkreisläufe und vorgeschaltete Emboliequellen darzustellen, wurden die extra- und intrakraniellen hirnvorsorgenden Gefäße in unserer Klinik von erfahrenen Mitarbeitern untersucht. Besonderes Augenmerk wurde hierbei auf die Aa. carotis internae gelegt. Für die farbkodierte Duplexsonographie der Halsgefäße und die TCD wurde das Gerät Sonos 2500 von Hewlett Packard, PaloAlto, USA mit einem 7,5-MHz-Linearschallkopf für die extrakraniellen bzw. einem 2 MHz-Sektorschallkopf für die intrakraniellen Gefäße eingesetzt. Außerdem wurde eine konventionelle continuous-wave-Dopplersonographie der oben genannten Arterien und der Aa. supratrochleares durchgeführt.

2.2.4 TCD-Embolusdetektion

Nach ausführlicher Aufklärung über Zweck und Ablauf der Untersuchung und mit Zustimmung der Patienten wurde die KM-TCD durchgeführt. Zuerst wurde ein 21-gauge weiter Zugang in eine Vene der rechten Ellenbeuge gelegt und das VM mit den Patienten eingeübt. Sie lernten, nach Aufforderung, auf tiefe Inspiration folgend, die Luft gegen die Epiglottis zu pressen, dadurch Druck im Brustraum aufzubauen, diesen für eine gewünschte Zeit aufrechtzuerhalten und wieder auszuatmen. Die Patienten befanden sich während der Messung in liegender Position. Für die ME-Detektion wurde das Dopplergerät Pioneer TC4040 (EME/Nicolet, Kleinostheim, Deutschland) mit der Software-Version 2.30 benutzt. Es gibt sowohl die Intensität der empfangenen Dopplersignale in einer farbkodierten Skala als Spektrum wieder als auch das Doppler-Audiosignal über Lautsprecher. Die Geschwindigkeitsskala war auf den Bereich von -40 bis $+120$ cm/s festgelegt. Der Hauptstamm der ACM wurde mit zwei 2-MHz-Sonden, die mit Hilfe einer Plastikhalterung am Kopf der Patienten befestigt waren, bilateral durch die temporalen Knochenfenster beschallt. Es wurde die Bigate-Technik benutzt. Zwei Meßvolumina von jeweils 8 mm Länge wurden mit einem Abstand von 1 cm in eine Tiefe zwischen 38 und 60 mm in die ACM jeder Seite gelegt. Das Ultraschallgerät bediente sich einer 128-Punkt Fourier-Analyse mit einer zeitlichen Überlappung der Zeitfenster von 67%, dem höchsten einstellbaren Wert, damit keine MES durch Lücken in der kontinuierlichen Frequenzanalyse der Registrierung entgehen konnten (69). Neben dem kleinen Meßvolumen wurden Signalverstärkung (gain) und Sendeleistung (power) mit 22 mW/cm^2 möglichst niedrig gewählt, um eine optimale Abhebung der kompletten Emboliesignale vom Hintergrundspektrum zu erreichen (69). Das Hochpaßfilter war auf die Grenzfrequenz von 120 Hz eingestellt, so daß störende niederfrequente Signale, die z. B. durch Schwingungen der Gefäßwände entstehen, aus dem Spektrum beseitigt wurden. Die Justierung des Ultraschallgeräts war bei allen Messungen gleich. Die Software des Systems verfügt über automatische Erkennungsmechanismen für MES und Artefakte, die zu einer Speicherung eines Ausschnitts des Spektrums auf der Festplatte führten, sobald das Signal den Schwellenwert von 10 dB erreichte oder überschritt. Überdies wurde das Audiosignal mit einem Studio-DAT-Rekorder (TA-88, TEAC Corporation,

Japan) aufgenommen. Der Bandlaufzeitmesser des Digital-Audio-Tape-Rekorders (DAT-Rekorder) wurde als Zeitgeber für die einzelnen Untersuchungsschritte genutzt.

Granulat und Lösung des Kontrastmittels Echovist® (Schering AG, Berlin, Deutschland) wurden direkt vor den einzelnen Untersuchungsschritten nach den Anweisungen des Herstellers gemischt. Die Untersuchung bestand aus fünf Einzeltests von je 2-minütiger Dauer. Zum Zeitpunkt einer vollen Minute, abgelesen am DAT-Rekorder, wurden 10 ml des Kontrastmittels im Bolus innerhalb von höchstens 5 s in die Armvene gespritzt. Danach führte der Patient das entsprechenden VM aus, und eine Ruhephase bis zum Ablauf der 120sten Sekunde schloß sich an. Konnten zwischen der 80sten und 120sten. Sekunde MES gemessen werden, verlängerte sich die Ruhephase, bis über 40 s lang kein MES mehr nachweisbar war.

Folgende Einzeltests wurden in randomisierter Reihenfolge durchgeführt. Hinter der Testbeschreibung ist jeweils die Abkürzung in Kursivschrift angegeben, die in folgenden Tabellen und Abbildungen für den Test verwendet wird.

- (1) kein VM, im folgenden genannt „*kein VM*“
- (2) 5 s lang anhaltendes VM, einsetzend 2 s nach Injektionsbeginn des KM, im folgenden genannt „*VM 2. s*“
- (3) 5 s lang anhaltendes VM, einsetzend 5 s nach Injektionsbeginn des KM, im folgenden genannt „*VM 5. s*“
- (4) 5 Ss lang anhaltendes VM, einsetzend 8 s nach Injektionsbeginn des KM, im folgenden genannt „*VM 8. s*“
- (5) schnell wiederholte, kurze VM zwischen der zweiten und dreizehnten Sekunde nach Injektionsbeginn des KM, im folgenden genannt „*VM wiederholt*“

Alle Patienten tolerierten die Untersuchung gut, es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet. Einige Patienten klagten über leichte Kribbelparästhesien am Injektionsarm oder ein Wärmegefühl im Körper, diese Symptome bildeten sich kurz nach Untersuchungsende vollständig zurück.

2.3 Dokumentation, Auswertung und Statistik

Die von der Software gespeicherten Signale und die Bänder, die dazu erneut in das TCD-Gerät eingespielt wurden, wurden offline optisch und akustisch ausgewertet. Folgende Definition wurde dabei für ein MES zugrunde gelegt: typisches optisches und akustisches, klickendes oder zirpendes, Signal von kurzer Dauer und hoher Intensität mit zufälliger Verteilung innerhalb des Dopplerspektrums und Zeitverzögerung in den beiden Ableitungskanälen der jeweiligen Seite (24, 69). Um die einzelnen Signale eines Schwalls von ME auseinander zu halten, wurden der Ausschnitt stärker vergrößert, die Zeitachse gedehnt sowie die Verstärkung gesenkt. Nur die Embolien, die in den ersten 40 s nach Injektionsbeginn auftraten, wurden in der Statistik berücksichtigt.

Zunächst wurden für jeden Patienten fünf Auswertungstabellen, eine für jeden Einzeltest, mit dem Programm Excel erstellt, und die Anzahlen der Embolien in jeder Sekunde nach Injektionsbeginn wurden in jeweils eine Spalte für die rechte ACM und eine Spalte für die linke ACM eingetragen. Dies geschah, um die Dokumentation zu vereinfachen.

Zur Auswertung wurden die Spalten zusammengefaßt, so daß die Embolien der rechten und linken ACM eines Patienten pro entsprechender Sekunde addiert wurden. Die Dokumentation der Patientendaten und TEE-Ergebnisse wurde in 2.2.1 bereits beschrieben. Als Ausgangstabelle für die statistische Bearbeitung wurde schließlich eine Gesamttabelle erstellt, die für jeden Patienten das Ergebnis der TEE, die Anzahl der MES in jedem Einzeltest für die Zeitfenster bis 20, 25, und 40 s nach Injektionsbeginn sowie der Anzahl der MES insgesamt in allen Tests zusammen enthielt. Die Auswahl der drei Zeitfenster wird unten erklärt.

Für die statistische Analyse wurde die Anzahl der MES im Verlauf der fünf Einzeltests verglichen. Es wurde die nichtparametrische Friedman Two-Way ANOVA verwendet und mittlere Rangzahlen der Einzeltests ermittelt. Zusätzlich wurden die Kombinationen von zwei Ergebnissen der fünf Einzeltests mit den höchsten Rangzahlen in die Analyse mit einbezogen. Um die Werte für die Kombination der Ergebnisse von

zwei Tests zu berechnen, wurde die Anzahl der MES von den Tests in jeder Sekunde nach Injektionsbeginn addiert.

Mit der TEE als „gold standard“ für die Identifikation eines RLS wurden die Sensitivitäten und Spezifitäten der fünf Einzeltests und ihrer Kombinationen für die drei Zeitfenster 20, 25 und 40 s und für verschiedene MES-Schwellenwerte (≥ 1 , ≥ 2 , ≥ 3 , ≥ 4 , ≥ 6 und ≥ 11 MES) berechnet. Die Sensitivität (Empfindlichkeit) gibt in % an, wie viele Patienten mit RLS die TCD oder der Einzeltest richtig identifizieren konnte, bezogen auf alle von der TEE erkannten RLS.

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{Patienten}_{(\text{TCD}+ \text{ und } \text{TEE}+)}}{\text{Patienten}_{(\text{TCD}+ \text{ und } \text{TEE}+)} + \text{Patienten}_{(\text{TCD} - \text{ und } \text{TEE}+)}} = \frac{\text{Patienten}_{(\text{TCD}+ \text{ und } \text{TEE}+)}}{\text{Patienten}_{(\text{TEE}+)}}$$

$\text{Patienten}_{(\text{TCD}+ \text{ und } \text{TEE}+)}$: Patienten, mit RLS-Nachweis in der TCD und TEE,
d. h. die „richtig Positiven“

$\text{Patienten}_{(\text{TCD} - \text{ und } \text{TEE}+)}$: Patienten, mit RLS-Nachweis in der TEE ohne Nachweis in der TCD, d. h. die „falsch Negativen“

$\text{Patienten}_{(\text{TEE}+)}$: alle Patienten mit RLS-Nachweis in der TEE

Die Spezifität gibt in % an, bei wie vielen Patienten die TCD bzw. der Einzeltest richtigerweise keinen RLS nachweisen konnte, bezogen auf alle Patienten ohne RLS bei der TEE.

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{Patienten}_{(\text{TCD} - \text{ und } \text{TEE} -)}}{\text{Patienten}_{(\text{TCD} - \text{ und } \text{TEE} -)} + \text{Patienten}_{(\text{TCD}+ \text{ und } \text{TEE} -)}} = \frac{\text{Patienten}_{(\text{TCD} - \text{ und } \text{TEE} -)}}{\text{Patienten}_{(\text{TEE} -)}}$$

$\text{Patienten}_{(\text{TCD} - \text{ und } \text{TEE} -)}$: Patienten ohne RLS-Nachweis in der TCD und TEE,
d. h. die „richtig Negativen“

$\text{Patienten}_{(\text{TCD}+ \text{ und } \text{TEE} -)}$: Patienten mit RLS-Nachweis in der TCD ohne Nachweis in der TEE, d. h. die „falsch Positiven“

$\text{Patienten}_{(\text{TEE} -)}$: alle Patienten ohne RLS-Nachweis in der TEE

Die drei Zeitfenster wurden aus den folgenden Gründen ausgewählt. In zwei vorherigen Studien (23, 25) mit ähnlichem Aufbau konnte gezeigt werden, daß der Hauptteil der MES in den ersten 40 s nach Injektionsbeginn auftritt und später allenfalls vereinzelte MES nachweisbar sind. Dessen ungeachtet wurden erste MES erst nach 30 bzw. 34 s beobachtet, so daß eine Detektionszeit von 40 s sinnvoll erscheint, um eine möglichst hohe Sensitivität zu erreichen. Ferner schwanken die Zeitfenster, die in verschiedenen vorherigen Studien verwendet wurden, um einen kardialen Shunt zu diagnostizieren, zwischen 6 Herzzyklen nach Injektionsbeginn (45) und 25 s nach Injektionsbeginn (25). Zeitfenster von 20 oder 25 s nach Injektionsbeginn wurden in vier vorangehenden Studien als geeignet vorgeschlagen, um eine hohe Spezifität für kardiale Shunts im Vergleich mit der TEE zu erlangen bei einer dennoch hohen Sensitivität zwischen 85 und 100% (23, 25, 34, 76). Es soll überprüft werden, ob diese Zeitfenster geeignet sind, kardiale von extrakardialen Shunts zu unterscheiden.

Die verschiedenen MES-Schwellenwerte wurden gewählt, weil einige Autoren eine Mindestanzahl von MES zwischen ≥ 4 und ≥ 11 insgesamt oder auch innerhalb eines bestimmten Zeitfensters fordern, um die Spezifität der KM-TCD zu erhöhen und den Shuntort zu differenzieren (1, 18, 30, 34, 42, 76).

Zusätzlich sollen die Sensitivitäten und Spezifitäten der Kombinationen von jeweils zwei Tests mit denen der Einzeltests verglichen werden, um zu klären, ob es sinnvoll ist, den Test mit einem Provokationsmanöver zu wiederholen, wenn der erste mit Provokationsmanöver negativ ausfällt, wie es in zwei früheren Studien empfohlen wird (23, 25).

Mit dem Mann-Whitney-Wilcoxon-Test wurde die Anzahl der MES bei Patienten mit einem RLS in der TEE und der TCD verglichen mit der Anzahl bei Patienten, die nur einen RLS in der TCD aufwiesen. Hierzu wurden die MES von allen fünf Einzeltests jedes Patienten addiert, um Doppelzählungen zu vermeiden. Der Mann-Whitney-Wilcoxon-Test ist ein nichtparametrischer Test für unverbundene Stichproben.

Statistische Signifikanz wurde ab einem Niveau von $p < 0,05$ angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Sensitivität und Spezifität der KM-TCD im Vergleich zur TEE

21 Patienten (36%) wiesen in der TEE keinen RLS auf, und sie zeigten keine MES innerhalb der ersten 40 s nach Injektionsbeginn in den fünf Tests während der TCD. Bei 21 weiteren Patienten (36%) wurden sowohl in der TEE ein RLS, als auch in der TCD MES innerhalb der ersten 40 s in mindestens einem der fünf Tests nachgewiesen. Alle Patienten mit RLS in der TEE hatten ein PFO, keiner hatte einen ASD oder VSD. 16 Patienten (28%) hatten keinen RLS in der TEE, aber sie zeigten MES innerhalb der ersten 40 s in mindestens einem der fünf TCD-Tests. Bei allen Patienten, bei denen in der TEE ein RLS nachweisbar war, zeigte sich auch ein RLS in der TCD. Abbildung 5 stellt die Verteilung der Patienten dar. Die TCD mit allen fünf Einzeltests, einem Zeitfenster von 40 s nach Injektionsbeginn und einem Schwellenwert von ≥ 1 MES hat eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 57%.

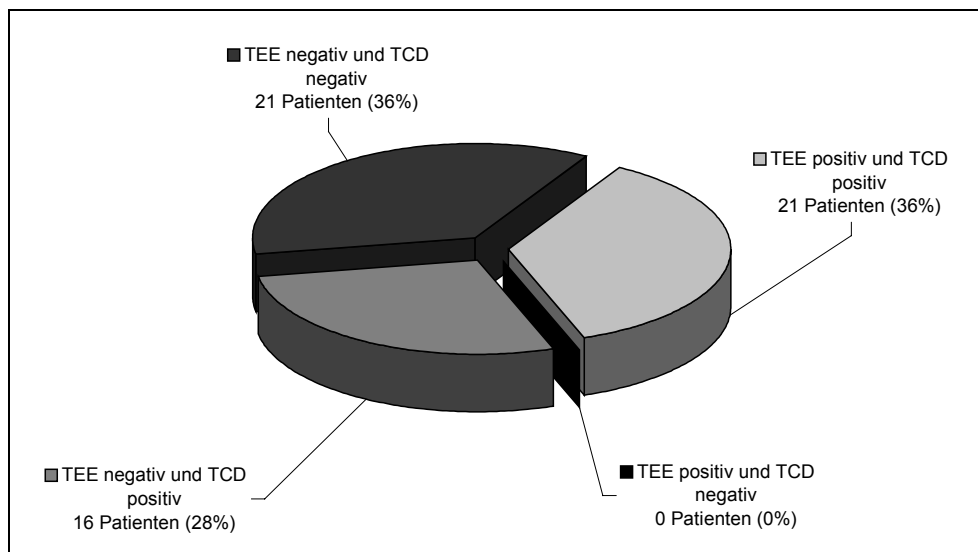


Abbildung 5: Vergleich der KM-TCD mit der TEE hinsichtlich des Vorhandenseins eines RLS. Die KM-TCD deckt alle RLS auf, die auch mit der TEE erkannt wurden. Bei 16 weiteren Patienten (28%) war die TCD positiv, aber in der TEE wurde kein RLS entdeckt. Es handelt sich vermutlich um pulmonale Shunts.

3.2 Verteilung der MES über die Zeit und Wahl des diagnostischen Zeitfensters

Tabelle 1 zeigt für alle Patienten mit MES während der TCD das Ergebnis der TEE, die Anzahlen der MES in jedem Einzeltest für die Zeitfenster bis 20, 25 und 40 s nach Injektionsbeginn, sowie die Anzahl der MES insgesamt in allen Tests. Innerhalb der Tabelle wurden die Patienten in Untergruppen, „Patienten mit Shuntnachweis in TEE und TCD (Patient 1-21)“ und „Patienten mit Shuntnachweis nur in der TCD (Patient 22-37)“, unterteilt und nach der Anzahl der MES insgesamt sortiert und durchnummeriert.

Tabelle 1: Anzahl der MES während der fünf Einzeltests der KM-TCD. Für jeden Patienten mit MES während der TCD ist die gemessene Anzahl für drei Zeitfenster (0-20 s, 0-25 s und 0-40 s nach Injektionsbeginn) und insgesamt angegeben. Die Patienten wurden in die Untergruppen „Patienten mit Shuntnachweis in TEE und TCD (Patient 1-21)“ und „Patienten mit Shuntnachweis nur in der TCD (Patient 22-37)“ unterteilt und nach dem MES-Gesamtwert aufsteigend sortiert. (U. = Untersuchung).

Zeitfenster	TEE		TCD: Anzahl der MES															MES-Summe:
	PFO	zu	in den Einzeltests:															
			kein VM			VM 2. s			VM 5. s			VM 8. s			VM wiederholt			
0-20 s	0-25 s	0-40 s	0-20 s	0-25 s	0-40 s	0-20 s	0-25 s	0-40 s	0-20 s	0-25 s	0-40 s	0-20 s	0-25 s	0-40 s	0-20 s	0-25 s	0-40 s	
Negative in U.			19	18	15	17	17	13	14	13	10	17	12	11	15	14	13	
Summe MES			168	201	233	612	680	726	620	805	889	323	421	481	798	914	973	
Gruppe I:																		
Patient 1	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1
Patient 2	1		0	0	0	1	2	2	0	0	2	2	2	2	0	0	0	6
Patient 3	1		1	2	2	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	2	6
Patient 4	1		0	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0	4	1	1	1	7
Patient 5	1		0	0	0	0	0	0	7	7	7	0	0	0	0	0	0	7
Patient 6	1		0	0	1	3	3	3	2	2	2	1	1	1	11	11	11	18
Patient 7	1		6	6	6	9	9	9	4	4	4	6	11	11	8	8	8	38
Patient 8	1		4	6	7	6	9	11	6	7	8	9	9	9	3	3	5	40
Patient 9	1		0	0	0	0	0	6	0	0	18	0	0	0	8	20	21	45
Patient 10	1		0	0	0	32	33	33	6	7	7	7	7	8	0	1	1	49
Patient 11	1		4	4	5	4	4	4	12	12	18	5	6	6	15	16	18	51
Patient 12	1		2	3	4	25	27	27	16	16	16	0	2	2	8	8	8	57
Patient 13	1		6	6	6	42	48	49	31	37	37	0	0	0	4	4	4	96
Patient 14	1		27	28	32	13	13	15	13	19	21	13	24	28	3	3	4	100
Patient 15	1		1	1	1	74	75	75	34	34	34	31	31	31	5	5	5	146
Patient 16	1		0	2	2	1	6	9	54	58	58	58	64	68	23	24	25	162
Patient 17	1		1	2	2	10	10	10	85	87	87	30	32	32	39	42	42	173
Patient 18	1		3	4	4	39	39	39	113	114	117	10	13	13	155	157	157	330
Patient 19	1		12	23	31	112	118	126	68	154	171	56	72	75	44	45	47	450
Patient 20	1		79	86	92	47	52	52	45	56	73	58	84	100	129	153	167	484
Patient 21	1		13	15	16	187	225	245	99	149	157	25	41	56	325	392	416	890
Gruppe II:																		
Patient 22		1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Patient 23		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
Patient 24		1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Patient 25		1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
Patient 26		1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Patient 27		1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	2
Patient 28		1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	3
Patient 29		1	0	0	0	0	0	0	2	3	3	0	0	0	0	0	0	3
Patient 30		1	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	1	1	2	4
Patient 31		1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	3	0	0	0	4
Patient 32		1	2	4	4	0	0	1	1	1	1	1	1	2	0	0	0	8
Patient 33		1	0	0	0	3	3	3	0	0	0	0	0	0	7	7	7	10
Patient 34		1	0	0	0	0	0	1	1	1	2	1	2	2	3	5	5	10
Patient 35		1	4	6	8	0	0	0	0	0	0	2	3	3	0	0	1	12
Patient 36		1	0	0	0	1	1	1	17	29	30	2	2	2	0	0	0	33
Patient 37		1	1	1	6	0	0	2	1	4	11	4	8	18	3	5	15	52

Zusätzlich zeigt die Abbildung 6 das erste Auftreten von MES während der fünf Einzeltests bei Patienten mit positivem Ergebnis in KM-TCD und TEE (graue Balken) und bei Patienten mit lediglich positivem TCD-Ergebnis (schwarze Balken). Da erste MES während einiger Einzeltests bei Patienten aus der Gruppe mit Shunt in beiden Untersuchungen sehr spät, d. h. nach 25 s, auftreten können, wurde ein Zeitfenster von 40 s zur Diagnose eines RLS gewählt (siehe auch Patient 2: *VM 5. s*; Patient 4: *VM 8. s*; Patient 6: *kein VM*; Patient 9: *VM 2. s* und *VM 5. s* in Tabelle 1). Gleichzeitig können bei Patienten mit Shunt nur in der KM-TCD MES sehr früh und vor allem innerhalb der ersten 20 s (siehe Patienten 23, 24, 28-37 in Tabelle 1) erscheinen. Die Patientengruppen unterscheiden sich nicht hinsichtlich ihres ersten Auftretens von MES.

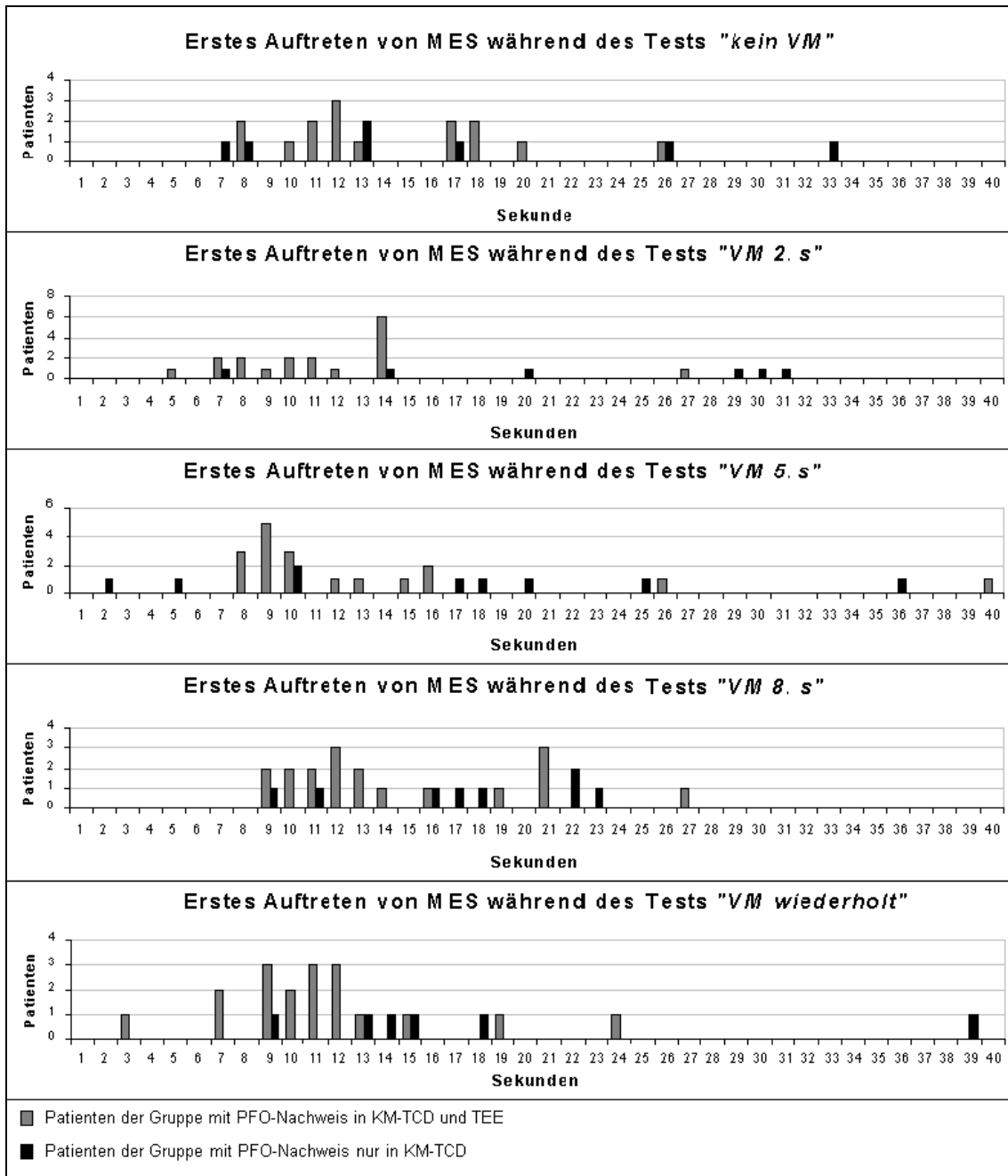


Abbildung 6: Erstes Auftreten von MES während der fünf Einzeltests. Auf der x-Achse der Diagramme sind die Sekunden nach Injektionsbeginn und auf der y-Achse ist die Anzahl der Patienten aufgetragen, die zu diesem Zeitpunkt ein erstes MES zeigten. Patienten der Gruppe mit Shunt-Nachweis in KM-TCD und TEE sind durch graue Balken, Patienten der Gruppe mit Shunt-Nachweis nur in der KM-TCD sind durch schwarze Balken wiedergegeben.

3.3 Sensitivität und Spezifität der Einzeltests und Testkombinationen bei verschiedenen Zeitfenstern und MES-Schwellen

Zu klärende Punkte der Arbeit waren die Wiederholung des Einzeltests bei negativem Ergebnis, der geeignete Zeitpunkt zur Durchführung des VM, das Zeitfenster, in dem MES zur Identifikation eines RLS auftauchen müssen, und die MES-Schwelle, ab der die KM-TCD als positiv erachtet wird. Tabelle 2 zeigt die Werte für Sensitivität und Spezifität der Einzeltests und der kombinierten Ergebnisse von zwei Tests mit VM für verschiedene Zeitfenster (0–20 s nach Injektionsbeginn, 0–25 s danach und 0–40 s danach) und MES-Schwellenwerte (≥ 1 , ≥ 2 , ≥ 3 , ≥ 4 , ≥ 6 und ≥ 11 MES).

Hohe Sensitivität wird jeweils erreicht, wenn das Zeitfenster auf 40 s nach Injektionsbeginn ausgedehnt wird und eine MES für die positive Bewertung ausreicht. Eine Konstellation mit einer hohen Sensitivität geht mit einer niedrigeren Spezifität einher. Die höchste Sensitivität von 100% im Nachweis durch die TEE zuvor diagnostizierter RLS wird bei der Kombination der Tests erreicht, bei denen das VM 5 und 8 s nach Injektionsbeginn ausgeführt wurde, in einem Zeitfenster von 40 s mit einer MES-Schwelle von ≥ 1 für die Positivbewertung der KM-TCD. Die Spezifität liegt bei 70%.

Tabelle 2: Sensitivität und Spezifität der fünf Einzeltests und ihrer Kombinationen für verschiedene Zeitfenster und MES-Schwellenwerte. Die Werte für die Kombination von *VM 5. s* mit *VM 8. s* bei einem Zeitfenster von 40 s und Ausreichen einer einzigen MES für die Positivbewertung der KM-TCD sind hervorgehoben.

Schwellenwert für MES:	Zeitfenster:	Sensitivität						Spezifität					
		≥ 1	≥ 2	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥11	≥ 1	≥ 2	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥11
Test:													
<i>kein VM</i>	40 s	71	62	48	48	33	19	81	89	92	92	95	100
	25 s	67	62	48	43	33	19	86	95	95	95	97	100
	20 s	62	48	43	38	29	19	86	95	97	97	100	100
<i>VM 2. s</i>	40 s	86	86	76	71	67	48	84	95	97	100	100	100
	25 s	81	81	71	67	62	43	92	97	97	100	100	100
	20 s	81	71	67	62	57	43	92	97	97	100	100	100
<i>VM 5. s</i>	40 s	86	86	76	76	71	57	76	86	92	95	95	95
	25 s	76	76	71	71	67	52	78	89	92	95	97	97
	20 s	76	76	71	71	67	52	81	92	97	97	97	97
<i>VM 8. s</i>	40 s	86	76	62	62	57	43	78	84	92	97	97	97
	25 s	81	71	57	57	57	43	78	89	95	97	97	100
	20 s	71	67	57	57	52	33	86	92	97	97	100	100
<i>VM wiederholt</i>	40 s	86	76	71	71	52	43	84	89	92	92	95	97
	25 s	86	76	71	62	52	43	86	92	92	92	97	100
	20 s	81	76	71	62	52	38	86	92	92	97	97	100
<i>VM 2. s und VM wiederholt</i>	40 s	90	90	76	76	76	71	76	89	92	92	95	97
	25 s	90	90	76	76	76	67	81	92	92	92	97	100
	20 s	90	86	76	76	76	62	81	92	92	97	97	100
<i>VM 2. s und VM 8.s</i>	40 s	95	90	81	76	71	62	73	81	89	97	97	97
	25 s	90	86	71	67	67	57	73	86	92	97	97	100
	20 s	86	86	71	67	62	52	81	89	95	97	100	100
<i>VM 2. s und VM 5. s</i>	40 s	90	90	81	76	76	67	70	84	89	95	95	95
	25 s	86	86	76	71	71	57	73	86	89	95	97	97
	20 s	86	81	76	71	71	57	76	89	95	97	97	97
<i>VM 8. s und VM wiederholt</i>	40 s	95	90	81	81	71	57	70	78	86	92	95	97
	25 s	95	86	86	76	71	57	70	86	89	92	95	100
	20 s	90	86	76	76	71	48	78	86	92	95	97	100
<i>VM 5. s und VM wiederholt</i>	40 s	95	90	81	81	81	62	68	84	86	89	92	95
	25 s	90	86	81	81	81	62	73	84	86	89	95	97
	20 s	90	86	81	81	81	57	76	84	86	89	95	97
<i>VM 5. s und VM 8. s</i>	40 s	100	95	81	81	76	62	70	78	86	95	95	95
	25 s	90	86	71	71	71	57	70	83	89	95	95	97
	20 s	86	86	71	71	71	52	78	86	95	95	97	97

3.4 Vergleich der Einzeltests und Testkombinationen in Hinblick auf die MES-Anzahl

Die Rangzahlen, die sich beim Vergleich der Anzahl der MES insgesamt in den Einzeltests im Zeitfenster zwischen 0 und 40 s mit der Friedman-Varianzanalyse ergeben, sind in Tabelle 3 wiedergegeben.

Tabelle 3: Vergleich der Einzeltests und der Kombinationen von zwei Tests anhand der insgesamt mit diesen Tests detektierten MES und den dazugehörigen Rangzahlen, die sich aus der Friedmann-ANOVA ergeben. Es sind nur die Kombinationen der Tests mit Provokationsmanöver aufgeführt, weil die Kombinationen mit dem Test ohne VM niedrigere Ränge erreichten.

Test	Anzahl der MES insgesamt	Rang
<i>Kein VM</i>	233	4,52
<i>VM 2. s</i>	726	4,80
<i>VM wiederholt</i>	973	5,04
<i>VM 8. s</i>	481	5,14
<i>VM 5. s</i>	889	5,23
<i>VM 2. s und VM wiederholt</i>	1699	6,55
<i>VM 2. s und VM 8. s</i>	1207	6,75
<i>VM 2. s und VM 5. s</i>	1615	6,87
<i>VM 8. s und VM wiederholt</i>	1454	6,92
<i>VM 5. s und VM wiederholt</i>	1862	6,99
<i>VM 5. s und VM 8. s</i>	1370	7,18

Man erwartet, daß ein besonders effektiver Test mit einer hohen Anzahl von MES einhergeht und einen höheren Rang in der Friedman Two-Way ANOVA erreicht. Die höchsten Ränge zeigen die Einzeltests *VM 5. s* und *VM 8. s* bzw. *VM wiederholt*. Bei der Kopplung der Ergebnisse von zwei Tests erzielen die Kombinationen von *VM 5. s* mit *VM 8. s* bzw. *VM wiederholt* sowie *VM 8. s* mit *VM wiederholt* die höchsten Ränge. Durch die Kombination der Ergebnisse von *VM 5. s* und *VM 8. s* wurden alle Shunts identifiziert, die auch die TEE aufgezeigt hat. *VM 5. s* erreicht sowohl als Einzeltest und in Kombination die höchsten Rangzahlen und ist als effektivster zu bewerten.

3.5 Unterscheidung von Patienten mit gleichen Ergebnissen in TEE und TCD von Patienten mit ausschließlich positiver KM-TCD

Der Vergleich hinsichtlich der Anzahl von MES der Patientengruppe, bei der sowohl mit der TEE als auch der TCD ein Shunt identifiziert wurde ($n = 21$), mit der Gruppe, die nur in der TCD einen Shunt aufwies ($n = 16$), zeigt im Mann-Whitney-U-Test einen signifikanten Unterschied. In der Gruppe mit Shuntnachweis in TCD und TEE wurden im ganzen mehr MES registriert ($p = 0,0002$). Die Gesamtzahl der MES der einzelnen Patienten, ihr Mittelwert und der Median sind für die beiden Gruppen in Abbildung 7 dargestellt. Es war jedoch nicht möglich, einen Schwellenwert zu bestimmen, der eine verlässliche Unterscheidung der beiden Gruppen erlauben würde. Patienten mit positivem Ausgang bei beiden Methoden können eine geringe MES-Anzahl aufweisen, die unter dem Mittelwert (Mittelwert: 9) von der Gruppe mit Shuntnachweis nur in der TCD liegt (siehe Patienten 1-5). Analog können Patienten mit Shunt-Nachweis nur in der KM-TCD eine hohe MES-Anzahl aufweisen. Patient 37 aus dieser Gruppe zeigt mehr MES als 50% der Patienten der Gruppe mit positivem Ergebnis in beiden Untersuchungen (Median: 51). Auch in Hinblick auf das erste Auftreten von MES unterscheiden sich die beiden Patientengruppen nicht (siehe Abbildung 6).

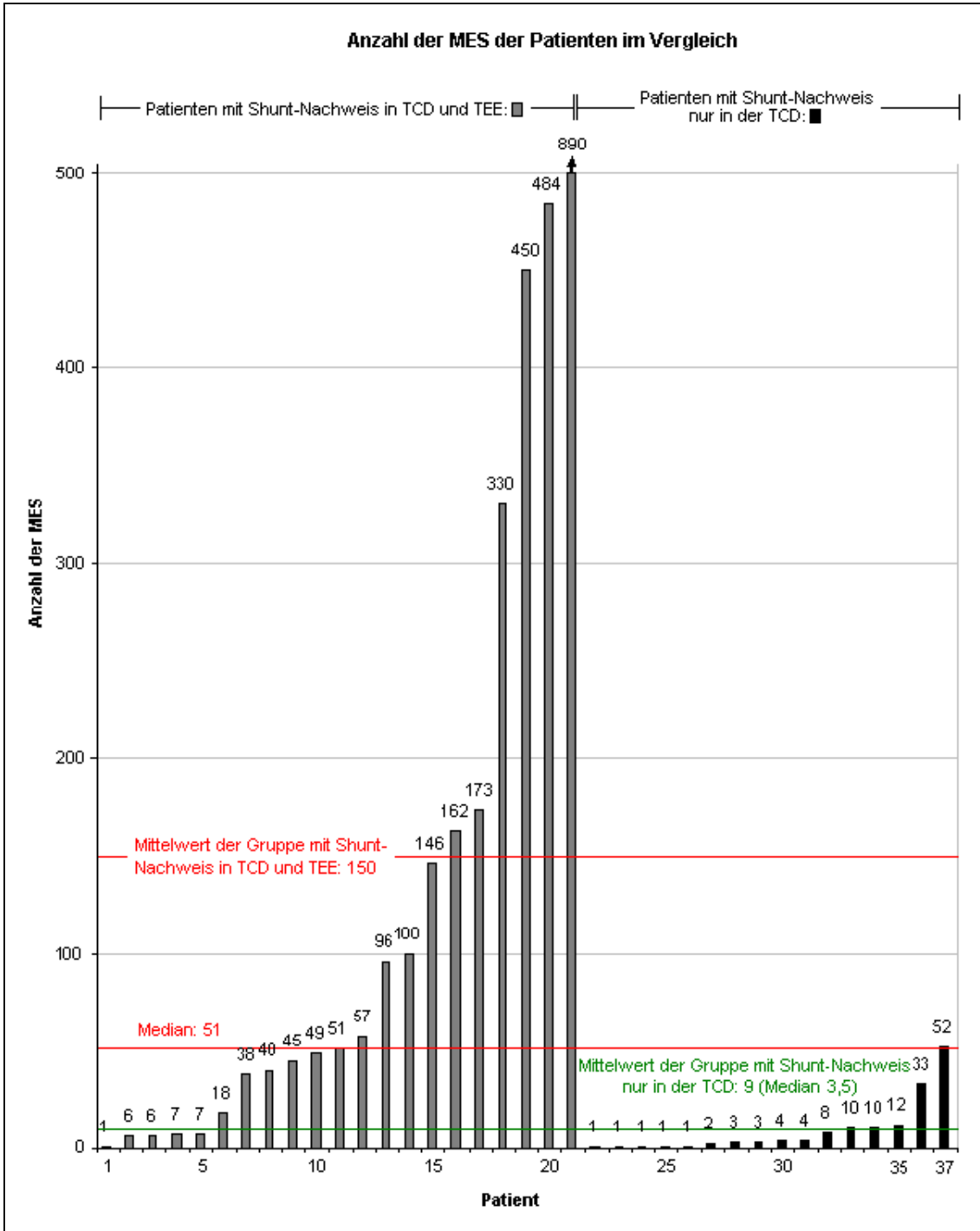


Abbildung 7: Gesamtanzahl der MES jedes einzelnen Patienten während aller fünf Einzeltests im Vergleich. Auf der x-Achse sind die Patienten, auf der y-Achse die Anzahl der MES aufgetragen. Patienten der Gruppe mit Shunt-Nachweis in TCD und TEE sind mit grauen Balken, der Mittelwert und Median der MES dieser Gruppe in rot, Patienten der Gruppe mit Shunt-Nachweis nur in der TCD sind mit schwarzen Balken und ihr Mittelwert und Median in grün wiedergegeben.

4 Diskussion

Unsere Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Bei der kontrastverstärkten TCD mit VM ist es sinnvoll, den Test mindestens einmal zu wiederholen, wenn der erste Test negativ ausgefallen ist.

Durch die Kombination von zwei Tests mit VM erreicht die TCD eine Sensitivität zwischen 90% und 100% und eine Spezifität zwischen 68% und 76% bei der Identifikation von kardialen RLS, die zuvor von der TEE nachgewiesen wurden.

Die Durchführung des VM für 5 s, einsetzend 5 s nach Injektionsbeginn, ist zweckmäßig, denn dieser Test erreicht sowohl einzeln als auch in Kombination mit anderen, bei denen das VM in verschiedenen Zeitintervallen in bezug auf die Injektion durchgeführt wird, die höchsten Ränge in der ANOVA.

Die besten Ergebnisse werden erzielt, wenn die MES-Schwelle ≥ 1 ist und das Zeitfenster 40 s nach Injektionsbeginn umfaßt.

Die TCD deckt mehr Shunts auf als die TEE.

Patienten mit Shuntnachweis in TCD und TEE haben signifikant mehr MES als Patienten mit Shuntnachweis lediglich in der TCD.

Die Unterscheidung von kardialen und extrakardialen Shunts anhand der Anzahl von MES oder ihres ersten Erscheinens ist aber nicht möglich.

Die Embolusdetektion mit Hilfe der kontrastverstärkten TCD ist eine vielversprechende Methode zum Aufspüren von kardialen und extrakardialen RLS. Die Methode rekonstruiert bei den untersuchten Schlaganfallpatienten den Ablauf einer möglicherweise vorangegangenen paradoxen Embolie. Ein VM erhöht sowohl die Gesamtzahl der MES als auch die Sensitivität der Methode (11, 53). Jedoch bedienen sich die bisherigen Studien über diese Methode uneinheitlicher Vorgehensweisen, wodurch sie schwer miteinander vergleichbar sind. Einige setzten die unilaterale Ableitung der ACM ein, andere die bilaterale. In einem Teil der Studien wurde der Test wiederholt, falls er vorher negativ ausgefallen war, das VM wurde zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt, und es wurden eine verschieden große Anzahl von MES als Schwellenwerte für die Unterscheidung von kardialen und extrakardialen Shunts zugrunde gelegt. Das Zeitfenster nach Injektionsbeginn, in dem MES auftreten müssen,

damit ein RLS diagnostiziert wird, variiert. Einige Autoren diagnostizieren nur dann einen kardialen Shunt, wenn die MES innerhalb eines bestimmten Zeitfensters auftreten (1, 4, 17, 18, 24, 25, 30, 34, 39, 42, 45, 77). Eine endgültige Einigung über eine standardisierte Durchführung und Interpretation der Embolusdetektion mit der kontrastverstärkten TCD zum Nachweis eines RLS ist noch nicht erreicht.

In dieser Studie wurde die bilaterale Ableitung gewählt, weil die Sensitivität der zweiseitigen Ableitung in vorherigen Studien (25, 37) nachweislich höher ist und keine Seitenprävalenz der kontrastmittelinduzierten MES festgestellt werden konnte. Im Falle des Auftretens weniger einseitiger MES werden mögliche falschnegative Diagnosen durch die zweiseitige Ableitung verhindert.

Als Kontrastmittel für diese Studie wurden jeweils 10 ml Echovist[®]-300 gewählt. Schwarze (76) belegte, daß die Reduktion der Echovist[®]-Kontrastmitteldosis von 10 ml auf 5 ml bzw. 2,5 ml bzw., 1,2 ml zu einem Abfall der mittleren zu detektierenden MES-Anzahl führt. Obwohl sich Echovist[®] und ein Kochsalz-Luft-Gemisch hinsichtlich Sensitivität und Spezifität in der Identifikation eines RLS nicht signifikant unterschieden (23, 25), konnten Droste et al. 1999 (25) bei Injektion von nur 5 ml Echovist[®] im Gegensatz zu 9 ml Kochsalzlösung etwa doppelt so viele MES nachweisen. Ferner sind die Gaspartikel in der Galaktoselösung stabiler und gleichmäßig groß. 97% der Bläschen sind kleiner als 7 µm (71). Die Größe eines kardialen RLS läßt sich funktionell über die Anzahl der MES abschätzen, die durch das Volumen des übergetretenen Kontrastmittels bestimmt ist (40, 77, s. u.). Das Volumen des übertretenden Kontrastmittels hängt in erste Linie von der Größe des Shunts ab, aber auch von der Verdünnung des KM-Bolus mit Blut, bedingt durch individuelle hämodynamische Gegebenheiten auf dem Weg zum Shuntort. Aufgrund der oben genannten Vorteile wäre die Quantifizierung der RLS mit Echovist[®] verlässlicher, denn ein bestimmtes Volumen an KM würde annähernd die gleiche Menge an Mikrobläschen enthalten und die gleiche Menge an MES auslösen, was bei unterschiedlicher Bläschengröße bei Kochsalzlösung nicht der Fall wäre. Außerdem vermutet man, daß das Risiko für den Patienten durch kleinere Bläschen sinkt, da die Durchmesser der

Bläschen in agitierter Kochsalzlösung z. T. größer als die Durchmesser von Arteriolen bzw. Kapillaren sind und somit ein Embolierisiko darstellen (71).

Ein Ziel der Studie war es zu überprüfen, wann das VM am günstigsten durchzuführen ist. Der Test, bei dem das VM 5 s nach Injektionsbeginn durchgeführt wird (*VM 5. s*), ist nach den Ergebnissen dieser Studie der effektivste. Von einem erfolgreichen Test fordert man, daß er mit einer hohen Anzahl von MES einhergeht, daß er somit einen hohen Rang in der Friedman Varianzanalyse erreicht und daß er eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweist. *VM 5. s* erreichte sowohl unter den Einzeltests als auch in Kombination mit einem der anderen Tests die höchsten Ränge in der ANOVA. Die Sensitivität des Einzeltests lag bei 86% mit einer Spezifität von 76%. Durch Kombination mit *VM 8. s* stieg die Sensitivität auf 100%.

In den meisten Studien wurde das VM nach Injektion des Kontrastmittels durchgeführt. Zanette et al. (95) verglichen 1996 in einer ersten Studie über den geeigneten Zeitpunkt des VM die Durchführung des Provokationsmanövers nach KM-Injektion mit denen vor und während der Injektion. Sie fand die höchste Sensitivität, als das VM nach Injektionsbeginn ausgeführt wurde. Daß das VM vor der Kontrastmittelinjektion ausgeführt wird (4, 12), ist aus folgenden Gründen nicht sinnvoll. Für die Bolusinjektion von 10 ml Echovist[®] benötigt man drei bis maximal 5 s. Die durchschnittliche Zeit, bis die KM-Bläschen ohne VM in den rechten Vorhof gelangen, beträgt $5,1 \pm 1,4$ s (39), so daß sich der Kontrastmittelbolus frühestens zwischen der fünften und achten Sekunde im rechten Atrium befindet. Nishimura (61) teilt das VM in vier Phasen ein. In der ersten Phase, zu Beginn des VM, kommt es durch den Anstieg des intrathorakalen Drucks zu einer Erhöhung der Drücke im rechten Vorhof und den Pulmonalarterien, was in der zweiten, der sogenannten aktiven Phase des VM, zu einem reduzierten venösen Rückfluß zum Herzen führt. Dies könnte eine Akkumulation des Kontrastmittels vor dem Herzen bewirken und den Eintritt in das rechte Atrium weiter verzögern. Während des initialen Druckabfalls in Phase III sinkt der Druck im linken Atrium aufgrund des venösen Poolings in den erweiterten Lungengefäßen. Gleichzeitig steigt er durch den plötzlichen venösen Rückfluß im rechten Vorhof. Zu diesem Zeitpunkt kann der Druck im rechten Atrium den im linken

übersteigen und einen RLS auslösen. In mehreren Studien wurde der prompte Übertritt von KM-Bläschen in den rechten Vorhof und eine Ablenkung des atrialen Septums nach links beim Lösen des VM beobachtet (26, 27, 48, 53, 60). Phase IV besteht aus einem Overshoot des systemischen Drucks. Nimmt man die oben genannten Fließeigenschaften des Kontrastmittels dazu, ist ein fünfsekündiges VM 5 s nach Injektionsbeginn, d. h. ein Lösen des VM um die zehnte Sekunde sinnvoll. Diese Annahme wird durch die Ergebnisse dieser Studie und einer nachfolgenden von Droste et al. 2002 (22) bestärkt. In der anderen Studie wurde die Durchführung des fünfsekündigen VM 5 s nach Injektionsbeginn mit denjenigen 10 s nach Injektionsbeginn und gleichzeitig mit der Injektion verglichen. Auch hier erwies sich VM 5. s als überlegen.

In den meisten Studien wurde eine Dauer für das VM von 5 s benutzt. Dies scheint zweckmäßig zu sein, denn ein fünfsekündiges VM kann von fast allen Patienten problemlos durchgeführt werden. Ein zehnssekündiges VM hingegen bereitet vielen älteren akuten Insultpatienten Schwierigkeiten.

Die einfache Kontrast-TCD mit einem VM nach Kontrastmittelinjektion erreicht in dieser Studie eine Sensitivität von 86% und eine Spezifität zwischen 84% und 76% in der Identifikation von mit der TEE nachgewiesenen Shunts. Durch die Kombination der Ergebnisse von zwei Tests steigt die Sensitivität auf Werte zwischen 90% und 100% und erreicht damit Werte wie die TEE. Die Spezifität sinkt jedoch auf Werte zwischen 68% und 76%. Dies entspricht den Erwartungen, daß bei einem sehr kleinen PFO gar keine oder nur wenige Kontrastmittelbläschen den Shunt passieren, die wiederum nicht in die ACM gelangen müssen. Durch die Wiederholung des Tests steigt die Wahrscheinlichkeit, daß ein Kontrastmittelbläschen in die ACM gelangt und der Shunt entdeckt wird. Bei den Patienten in der Gruppe mit positivem PFO-Nachweis in TCD und TEE, die nur sehr geringe Mengen von MES (≤ 10) aufweisen und bei denen man deshalb einen sehr kleinen Shunt vermutet, fiel mindestens einer der vier Tests mit Provokationsmanöver negativ aus (siehe Tabelle 1). Indes war bei nur zwei Patienten mit mehr als zehn MES einer der Tests negativ. Zwei frühere Studien (23, 25) stellten bereits heraus, daß sich die Sensitivität der TCD erhöht, wenn ein Test mit einem

Provokationsmanöver ein zweites Mal durchgeführt wird, falls der erste negativ ausfällt. Ebenso ist zu erwarten, daß sich durch die Wiederholung des Tests die Wahrscheinlichkeit erhöht, einen extrakardialen Shunt (s. u.) aufzuspüren, so daß die Spezifität sinkt. Die Tabellen 4 a, b und c geben einen Überblick über bisherige Studien, die TEE, TCD und verschiedene Ausführungsarten des Provokationsmanövers gegenüberstellen. Bei allen Studien wurden die Ergebnisse der TEE als Basis für die Berechnung von Sensitivität und Spezifität der KM-TCD zu Grunde gelegt.

Tabelle 4 a: Gegenüberstellung der Studien von 1991 bis 1994 über die kontrastverstärkte TCD. Arbeiten, die ein anderes Kontrastmittel als Echovist® benutzt haben sind im Gegensatz zu den anderen in kursiver Schrift gehalten. Sie sind nur eingeschränkt mit dieser Studie vergleichbar. (n. = nach; pos. = positives; re. = rechten; Sens. = Sensitivität; Spez. = Spezifität; VH = Vorhof; IKS = intrakardialer Shunt; IPS = intrapulmonaler Shunt)

Autor	Jahr	Provokationsmanöver	Dauer des Provokationsmanövers	Zeitpunkt des Provokationsmanövers bezogen auf Injektionsbeginn	MES-Schwelle für pos. TCD-Ergebnis	Zeitfenster für positives TCD-Ergebnis	Sens. der TCD in %	Spez. der TCD in %
<i>Nemec et al. (60)</i>	<i>1991</i>	<i>VM</i>	<i>keine Angabe</i>	<i>keine Angabe</i>	≥ 1 <i>(≥ 5 für IKS)</i>	<i>keine Angabe</i>	<i>100</i>	<i>100</i>
<i>Chimowitz et al. (12)</i>	<i>1991</i>	<i>VM</i>	<i>keine Angabe</i>	<i>Injektionsbeginn am Ende des VM</i>	<i>keine Angabe</i>	<i>keine Angabe</i>	<i>100</i>	<i>67</i>
<i>Karnik et al. (42)</i>	<i>1992</i>	<i>VM</i>	<i>keine Angabe</i>	<i>Injektion während VM</i>	≥ 5 für IKS < 5 für IPS	<i>10 Herzzyklen n. Injektion für IKS (danach IPS)</i>	<i>87</i>	<i>100</i>
<i>Venketasubramian et al. (86)</i>	<i>1993</i>	<i>VM</i>	<i>keine Angabe</i>	<i>keine Angabe</i>	≥ 1	<i>keine Angabe</i>	<i>100</i>	<i>100</i>
<i>Di Tullio et al. (20)</i>	<i>1993</i>	<i>VM</i>	<i>keine Angabe</i>	<i>keine Angabe</i>	<i>keine Angabe</i>	<i>keine Angabe</i>	<i>68</i>	<i>100</i>
<i>Job et al. (41)</i>	<i>1994</i>	<i>VM und Husten</i>	<i>keine Angabe</i>	<i>Injektion vor Provokation</i>	≥ 1	<i>15 s n. Injektionsende</i>	<i>89</i>	<i>92</i>
<i>Jauss et al. (39)</i>	<i>1994</i>	<i>VM</i>	<i>5 s</i>	<i>VM bei Erscheinen von KM-Bläschen im re. VH (mit TEE)</i>	≥ 1	<i>25 s n. Injektionsbeginn für IKS (danach IPS)</i>	<i>93</i>	<i>100</i>
<i>Klötzsch et al. (45)</i>	<i>1994</i>	<i>VM (überprüft durch Geschwindigkeitsabfall in der Strömungskurve)</i>	<i>keine Angabe</i>	<i>keine Angabe</i>	≥ 1	<i>6 Herzzyklen n. Injektionsbeginn für IKS (danach IPS)</i>	<i>91</i>	<i>94</i>

Tabelle 4 b: Gegenüberstellung der Studien von 1995 bis 1998 über die kontrastverstärkte TCD. Arbeiten, die ein anderes Kontrastmittel als Echovist® benutzt haben sind im Gegensatz zu den anderen in kursiver Schrift gehalten. Sie sind nur eingeschränkt mit dieser Studie vergleichbar. (Komb. = Kombination; pos. = positives; Sens. = Sensitivität; Spez. = Spezifität; u. = und; IKS = intrakardialer Shunt; IPS = intrapulmonaler Shunt)

Autor	Jahr	Provokationsmanöver	Dauer des Provokationsmanövers	Zeitpunkt des Provokationsmanövers bezogen auf Injektionsbeginn	MES-Schwelle für pos. TCD-Ergebnis	Zeitfenster für positives TCD-Ergebnis	Sens. der TCD in %	Spez. der TCD in %
<i>Anzola et al. (4)</i>	<i>1995</i>	<i>VM (überprüft durch Blutdruckmessung)</i>	<i>≥5s</i>	<i>Injektionsbeginn am Ende des VM</i>	<i>≥1</i>	<i>10 s nach Injektion für IKS</i>	<i>90</i>	<i>100</i>
Schminke et al. (72)	1995	VM und Husten	keine Angabe	keine Angabe	≥1	keine Angabe	91	81
<i>Zanette et al. (95) nur mit TEE vordiagnostizierte RLS in Studie enth.</i>	<i>1996</i>	<i>VM VM VM 3-5maliges schnelles Husten</i>	<i>10 s 10 s 10 s</i>	<i>Injektionsbeginn direkt vor VM Injektionsbeginn direkt nach VM Injektion während des VM Injektion während des Hustens</i>	<i>≥1</i>	<i>22 s nach Injektion</i>		
Horner et al. (37)	1997	VM (überprüft durch Geschwindigkeitsabfall in der Strömungskurve)	≥5 s	VM direkt nach Injektionsende	≥1	war Fragestellung	97	70
<i>Devuyt et al. (18) TCD allein und in Komb. mit TEE</i>	<i>1997</i>	<i>VM</i>	<i>keine Angabe</i>	<i>Injektion während VM</i>	<i>≥4 für IKS</i>	<i>10 s nach Injektion für IKS (danach IPS)</i>	<i>100</i>	<i>62 bzw. 100</i>
<i>Albert et al. (1)</i>	<i>1997</i>	<i>VM</i>	<i>keine Angabe</i>	<i>VM beginnend vor Injektion und endend kurz nach Injektion</i>	<i>≥10 für IKS</i>	<i>10 s nach Injektion (ab 8s nach Injektion IPS)</i>	<i>100</i>	<i>100</i>
Hamann et al. (30) (simultane TCD und TEE, KM cubital u. femoral)	1998	VM	2 s	VM bei Erscheinen von KM-Bläschen im rechten Vorhof	≥11 für IKS	10 s nach Injektion für IKS	75 bzw. 100	100

Tabelle 4 c: Gegenüberstellung der Studien von 1998 bis 2002 über die kontrastverstärkte TCD. Arbeiten oder Tests, bei denen ein anderes Kontrastmittel als Echovist® benutzt wurde sind im Gegensatz zu den anderen in kursiver Schrift gehalten. Sie sind nur eingeschränkt mit dieser Studie vergleichbar. (enth. = enthalten; n. = nach; pos. = positives; Sens. = Sensitivität; Spez. = Spezifität; IKS = intrakardialer Shunt; IPS = intrapulmonaler Shunt)

Autor	Jahr	Provokationsmanöver	Dauer des Provokationsmanövers	Zeitpunkt des Provokationsmanövers bezogen auf Injektionsbeginn	MES-Schwelle für pos. TCD-Ergebnis	Zeitfenster für positives TCD-Ergebnis	Sens. der TCD in %	Spez. der TCD in %
Stendel et al. (81)	1998	VM	keine Angabe	Injektion vor VM	≥ 1	keine Angabe	92	100
Droste et al. (25)	1999	VM	5 s	VM 5 s nach Injektionsbeginn <i>VM 5 s nach Injektionsbeginn</i>	≥ 1 ≥ 1	25 s n. Injektionsbeginn <i>25 s n. Injektionsbeginn</i> (in beiden für IKS)	95 95	83 83
Schwarze et al. (76) nur mit TCD vordiagnostizierte RLS in Studie enth.	1999	VM (manometerkontrolliert)	5 s	VM 5 s nach Injektionsbeginn	≥ 5	20 s n. Injektionsbeginn	100	100
		VM (manometerkontrolliert)	5 s	VM direkt zu Injektionsbeginn	≥ 5	20 s n. Injektionsbeginn	100	
Droste et al. (23)	1999	VM	5 s	VM 5 s nach Injektionsbeginn	≥ 1	25 s n. Injektionsbeginn	90	81
		<i>VM</i>	<i>5 s</i>	<i>VM 5 s nach Injektionsbeginn</i>	≥ 1	<i>25 s n. Injektionsbeginn</i>	85	81
		VM	5 s	VM 5 s nach Injektionsbeginn	≥ 1	25 s n. Injektionsbeginn	80	73
		(manometerkontrolliert) 3maliges Husten	innerhalb 5 s	VM 5 s nach Injektionsbeginn	≥ 1	25 s n. Injektionsbeginn	85	69
Heckmann et al. (34)	1999	VM	keine Angabe	VM am Ende der Injektion	≥ 6 (für IKS)	20 s nach Injektion (danach IPS)	85	100
Droste et al. (22) mit Echovist-300® mit Echovist-200®	2002	VM	5 s	VM direkt ab Injektionsbeginn	≥ 1	40 s n. Injektionsbeginn	93	59
				VM 5 s nach Injektionsbeginn	≥ 1	40 s n. Injektionsbeginn	93	62
				VM 10 s nach Injektionsbeginn	≥ 1	40 s n. Injektionsbeginn	93	68
				VM 5 s nach Injektionsbeginn	≥ 1	40 s n. Injektionsbeginn	96	59

Sensitivität und Spezifität der KM-TCD in dieser Studie sind sowohl für die einzelnen Tests als auch für die Kombination der Ergebnisse von zwei Tests mit denen in anderen Studien vergleichbar, obwohl die oben genannten Unterschiede in der Durchführung den direkten Vergleich erschweren.

Wie bereits aus vorangehenden Studien bekannt, konnte auch in dieser Studie mit der kontrastverstärkten TCD bei mehr Patienten, nämlich 37, ein RLS nachgewiesen werden als mit der TEE, die 21 kardiale Shunts aufzeigte. Eine mögliche Fehlerquelle ist die Übersättigung der Lunge als Filter für Gas. In einem Versuch an Hunden zeigten Butler und Hills 1979 (8), daß die Filterfunktion der Lunge unter normalen Bedingungen bis zu 20 ml für Gas umfaßt, bevor sie überladen ist. 10 ml Echovist®-300 enthalten laut Angaben des Herstellers Schering ein Gesamtvolumen von ca. 120 µl Luft (71). Eine Überlastung des menschlichen Lungenfilters unter normalen Bedingungen mit 5 x 120 µl Gas ist also unwahrscheinlich und kann die Differenz zwischen TCD und TEE nicht erklären. In ihrem Versuch zeigten Butler und Hills jedoch auch, daß durch Gabe von Vasodilatoren die arteriovenöse Barriere geöffnet werden kann. Unter welchen Bedingungen oder ob überhaupt dieser Filter in der gesunden menschlichen Lunge bei geringen Gasmengen erschöpft ist, ist nicht bekannt. Um die Gefahr einer Überbeanspruchung des Lungenfilters möglichst gering zu halten, wurde nach jedem Test eine Ruhephase von 80 s eingehalten. Diese Ruhephase wurde gegebenenfalls so lange verlängert, bis eine MES-freie Zeitspanne von mindestens 40 s nachgewiesen wurde. Eine Überlastung des Lungenfilters ist also sehr unwahrscheinlich.

Eine andere mögliche Erklärung, warum bei der KM-TCD mehr RLS detektiert werden als mit der TEE, ist, daß die Patienten das VM während der TCD-Untersuchung leichter und effektiver durchführen können, weil sie nicht wie bei der TEE durch das Endoskop oder eine Sedierung behindert werden, und daß die KM-TCD der TEE überlegen ist. In einer Studie von Greim et al. 2000 (28) wurden 60 Patienten mit der TEE untersucht, und das VM wurde als Provokationsmanöver mit einem Ventilationsmanöver verglichen, das anschließend bei denselben aber tracheal intubierten und narkotisierten Patienten durchgeführt wurde. Das Ventilationsmanöver

deckte bei vierzehn Patienten ein PFO auf, die TEE beim wachen Patienten mit VM war unterlegen und entdeckte nur bei sieben Patienten ein PFO, was mit einer Behinderung der Patienten durch den Schlauch der Ultraschallsonde erklärt wurde. In einer Studie von Devuyst et al. 1997 (18) wurde die Kontrast-TCD zunächst alleine und danach in Kombination mit der TEE durchgeführt. Die TCD deckte allein fünf zusätzliche RLS auf. Nur drei dieser Shunts waren nachweislich pulmonale Shunts. Die Herkunft der anderen MES konnte nicht geklärt werden. Insgesamt deckte die TCD mehr größere Shunts auf als die TEE. Aus diesen beiden Befunden wurde geschlossen, daß bei der Kontrast-TCD allein durch das effektivere VM mehr Kontrastmittel übertritt und sie für die Quantifizierung eines Shunts geeigneter ist.

In den meisten vorangegangenen Studien wird das Phänomen, daß die TCD mehr Shunts nachweist als die TEE, durch das Vorhandensein von extrakardialen, überwiegend pulmonalen Shunts erklärt (1, 4, 12, 18, 20, 22, 23, 25, 30, 34, 37, 39, 41, 42, 45, 60, 72, 76, 81, 86, 95). Diese extrakardialen Shunts scheinen die wahrscheinlichste Ursache für die Ergebnisdifferenz zu sein. Durch sie könnten Mikroembolien über die Lungenvenen in das Herz und in den großen Kreislauf gelangen. In der TEE stellen sich diese Mikroembolien nur sekundär als Kontrastmittelbläschen im linken Vorhof dar, ohne daß die direkte Überleitung sichtbar wird. Ihr Nachweis ist mit großem Aufwand verbunden, und dieses Verfahren wird in der Kardiologie unserer Klinik nicht routinemäßig durchgeführt. Einige Autoren berichten, daß auch große pulmonale Shunts, wie die pulmonalen arteriovenösen Malformationen (PAVM), zerebrale Ischämien und rezidivierende Hirnabszesse durch paradoxe Embolien von thrombotischen Material, Luft oder Bakterien auslösen können (43, 56, 59, 63, 83, 92, 93). Sie treten z. B. kongenital beim M. Osler oder erworben bei Tumoren, Traumen und Leberzirrhose auf. Wingen et al. (92) gaben 2001 die Häufigkeit von zerebralen Ischämien bei Patienten mit PAVM mit einem Drittel an sowie die Häufigkeit von rezidivierenden Hirnabszessen mit 5%. Angesichts dieses Risikos würde sich die kontrastverstärkte TCD besonders bei jungen Patienten mit den oben genannten Erkrankungen als Screening-Methode oder als Erfolgskontrolle der selektiven Embolisation einzelner PAVM anbieten. Umgekehrt ist es sinnvoll, bei Patienten mit einer zerebralen Ischämie unklarer Ursache und mit schwallartigem

Auftreten von MES während der KM-TCD ohne PFO-Nachweis in der TEE nach einem pulmonalen Shunt zu suchen. Dessen ungeachtet sind echte PAVM eher selten. Die Häufigkeit der Gefäßanomalien wird von bis zu 20 pro 100000 angegeben (92). Über die Prävalenz kleinerer pulmonaler RLS und ihre Relevanz für Schlaganfälle gibt es keine Angaben. Vermutlich sind sie für die Insultgenese von untergeordneter Bedeutung.

Einige Autoren vermuten, daß eine hohe Anzahl an MES und ihr frühes Auftreten helfen könnten, kardiale von extrakardialen Shunts (4, 18, 34, 39, 41, 42, 45) oder klinisch relevante von unbedeutenden (30, 72) zu unterscheiden. Das Zeitfenster (siehe Tabellen 4 a, b, und c), in dem MES erscheinen müssen, um einen kardialen RLS zu diagnostizieren, reicht in den verschiedenen Studien von 10 s (1, 4, 18) bis 22 s nach der Injektion (95) für NaCl und von sechs Herzzyklen (45) bis 25 s nach Injektionsbeginn (25) für Echovist[®]. In unserer Studie zeigte sich jedoch, daß eine Unterscheidung des Shuntortes anhand des Zeitfensters im Einzelfall nicht möglich war. In der TEE aufgezeigte kardiale Shunts lösten spät auftretende erste MES aus, während von der TEE unentdeckte Shunts zu frühen Signalen führten. Die Abbildung 6 zeigt für diese Studie das erste Auftreten der MES in den Einzeltests für alleine durch die TCD und in Kombination mit der TEE aufgedeckte RLS. Eine Sensitivität von 100% für die KM-TCD konnte nur durch die Ausdehnung des Zeitintervalls auf 40 s erlangt werden (siehe Tabelle 2). Auch andere Studien zweifeln die Differenzierung des Shuntortes anhand eines Zeitintervalls an. Die Arbeitsgruppe um Horner fand keinen signifikanten Zeitunterschied in der Transitzeit zwischen pulmonalen und intrakardialen Shunts (37, 38). In den Studien von Droste et al. 1999 (23, 25) zeigte sich eine große Überlappung der Zeitspannen bis zum ersten Auftreten von MES bei den beiden Patientengruppen, sowie im Einzelfall ein spätes Auftreten der ersten MES bei Patienten mit kardialen Shunts. Wie es zu diesen späten MES kommt, die zweifellos einen Shunt passiert haben müssen, bleibt unklar. Eine Möglichkeit ist, daß Kontrastmittelbläschen an der Spitze der Injektionskanüle, an Venenklappen, im rechten Herzhohr oder in der Lunge hängenbleiben, bevor sie einen Shunt passieren. Da sie nicht Teil des Hauptblutstroms sein können, gelangen sie vermutlich durch sehr kleine Shunts in den systemischen Kreislauf, was für paradoxe Embolien klinisch vermutlich keine Relevanz hat.

Trotzdem empfehlen wir ein Zeitfenster von 40 s nach Injektionsbeginn, um eine Sensitivität von 100% für die TCD zu erreichen.

Der Schwellenwert für die Anzahl von MES, um einen kardialen RLS zu diagnostizieren, reicht in den verschiedenen Studien von ≥ 1 bis ≥ 11 insgesamt bzw. innerhalb des angegebenen Zeitfensters (siehe Tabellen 4 a, b und c). Auch hier zeigte sich in dieser Studie, daß diese Unterscheidung anhand der MES-Anzahl insgesamt und innerhalb der Zeitfenster bis 20 oder 25 s nach Injektionsbeginn nicht möglich war. Shunts, die von der TEE nicht aufgedeckt wurden, erlaubten einen beträchtlichen Transit von Mikrobläschen im gesamten Beobachtungszeitraum und zum Teil schon innerhalb der ersten 20 s (siehe Patienten 36 und 37 in Tabelle 1 und Abbildung 7). Patient 37 aus der Gruppe der Patienten mit Shuntnachweis nur während der KM-TCD zeigt mehr MES als das Mittel der Patienten mit Shuntnachweis in beiden Untersuchungen. Hingegen können durch die TEE nachgewiesene kardiale Shunts nur zu vereinzelt späten MES in der TCD führten (siehe Patienten 1-4). Insgesamt wiesen die in der TEE aufgezeigten Shunts jedoch in der TCD signifikant mehr MES auf im Vergleich zu denen ohne Bestätigung durch die TEE. Jedenfalls nach den Ergebnissen dieser Studie ist im Einzelfall eine Unterscheidung des Shuntortes durch die Anzahl an MES nicht zulässig.

Mehrere Studien mit der TEE belegen, daß sowohl die Existenz eines RLS in Ruhe als auch eines großen RLS mit einem höheren Risiko für paradoxe Embolien behaftet sind (15, 33, 35, 44, 73, 77, 79, 83). Die Unterscheidung in einen spontan offenen RLS bei normaler Atmung und einen RLS, der nur bei einem Provokationsmanöver sichtbar wird, gibt eine erste Abschätzung der Shunt-Hämodynamik, aber sie ist nicht ausreichend. Die Größe des Shunts wird in dieser Unterscheidung nicht berücksichtigt. Interessant ist, daß in einzelnen Fällen die detektierte MES-Anzahl ohne Provokationsmanöver höher ist als mit Provokationsmanöver. Bei Patient 14 trifft das auf alle Tests zu, bei den Patienten 3, 7 und 20 zumindest auf *VM 5. s* (siehe Tabelle 1). Um eine Aussage über die Relevanz eines Shunts zu machen, ist es zusätzlich nötig, seine Größe zu bestimmen. Diese kann bei der kontrastverstärkten TCD wesentlich einfacher als bei der TEE durch den KM-

Übertritt, d. h. semiquantitativ durch Zählen der MES bestimmt werden (40, 77). Das Volumen des übertretenden Kontrastmittels und damit die Menge der MES hängen jedoch nicht alleine von der Größe des Shunts ab. Die Wahl und Konzentration des KM, die Position des Patienten und die Injektionsstelle beeinflussen die MES-Zahl (30, 73, 75, 76). Folglich ist eine strikte Standardisierung der Methode nötig, um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten (40). Eine Restunsicherheit bleibt, da sich z. B. individuelle hämodynamische Besonderheiten der Kontrolle entziehen. Der KM-Bolus kann durch Blut verdünnt werden, oder es kann zu einer Ablenkung des Hauptblutstroms aus der V. cava superior vom PFO weg kommen, z. B. durch eine nicht zurückgebildete Eustachische Venenklappe. Auf einer Konsens-Konferenz einigte man sich auf eine vierstufige Einteilung in: (1) kein MES; (2) 1 bis 20 MES; (3) > 20 MES, aber noch kein „Schauer“ und (4) „Schauer“, bei dem keine einzelnen MES im Spektrum unterschieden werden können (40). Es ist aber fraglich, ob eine solch starre Einordnung für den einzelnen Patienten verwendbar ist. Es fehlen Studien, inwieweit Insult- und Reinsultrisiko von der MES-Anzahl abhängen. Eine funktionelle Quantifizierung ist vermutlich nur dann sinnvoll, wenn sie zu unterschiedlichen diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen führen würde (21).

Die Ergebnisse der kontrastverstärkten TCD können nicht allein für sich betrachtet zu einer Aussage über die klinischen Relevanz eines RLS für den einzelnen Patienten führen. Ein großer RLS in der KM-TCD reicht nicht für die Diagnose einer paradoxen Embolie aus. Die Diagnose einer paradoxen Embolie wird bisher gestellt, wenn andere, wahrscheinlichere Insultursachen ausgeschlossen worden sind und folgenden Befunde vorliegen (21):

1. Vorliegen eines möglichst **großen RLS**, im Falle eines PFO möglichst zusammen mit einem großen Vorhofseptumaneurysma;
2. **embolisches Infarktmuster** im Schädel-CT oder -MRT und damit Ausschluß von mikroangiopathisch bedingten und Grenzzoneninfarkten (insbesondere diffusionsgewichtetes MRT ist hilfreich);
3. **Pressen kurz vor dem Insult** in der Anamnese (z. B. Husten, Stuhlgang, schweres Heben, Koitus);

4. Nachweis einer **Venenthrombose** durch eine Sonographie mit Kompression, ggf. auch durch eine Phlebographie oder KM-CT des Beckens;
5. Nachweis **prädisponierender Risikofaktoren zu einer Venenthrombose** wie Schwangerschaft, Immobilisierung (insbesondere langes Sitzen in Fahrzeugen), Adipositas, Operation, hormonelle Antikonzeptiva und Rauchen, postmenopausale Hormonsubstitution oder Malignome;
6. **zeitgleiches Auftreten des Insultes mit einer Lungenembolie**, Nachweis evtl. durch Spiral-CT des Thorax und/oder Lungenperfusions-/Ventilationsszintigraphie [Eine Lungenembolie erhöht den pulmonalarteriellen Widerstand, so daß der Druck im rechten Vorhof steigt und ein kardialer RLS ausgelöst oder ein vorhandener RLS verstärkt werden kann (47)];
7. Nachweis einer **zu venösen Thrombosen prädisponierenden Gerinnungsstörung**; zur Zeit werden neben der Routineparametern die Bestimmung von Antithrombin-III-Aktivität, Protein-C-Aktivität, APC-Kofaktor-Ratio, Faktor-V-G1691A-Mutation = Faktor-V-Leiden-Mutation (hetero-/homozygot), Prothrombin-G20210A-Mutation (hetero-/homozygot), Protein S gesamt und frei, Protein-S-Aktivität, Lupus-Antikoagulanz, Antikardiolipid-IgG und -IgM, Beta-2-Glykoprotein-I-Antikörper und Homozystein empfohlen;
8. **Ausschluß anderer häufiger Insultursachen**, wie stenookklusive atherothrombotische Prozesse und Dissekte der hirnversorgenden Arterien (Ultraschall, CT-/MR-Angiographie, ggf. intraarterielle digitale Subtraktionsangiographie und Weichteil-MRT des Halses) oder andere kardiale Emboliequellen (EKG, TEE, Langzeit-EKG).

Wie oben bereits erwähnt, gibt es keine Studien, inwieweit eine hohe MES-Zahl während der KM-TCD mit einem erhöhten Reinsultrisiko einhergeht. In mehreren Studien über die TEE wurde bislang nachgewiesen, daß der Durchmesser des PFO mit dem Reinfarkttrisiko korreliert. Ein kleiner Durchmesser muß aber nicht gleichzeitig ein kleines Shuntvolumen bedeuten. Mit der KM-TCD müßte sich dieses Risiko durch die MES-Anzahl für den einzelnen Patienten wesentlich genauer abschätzen lassen, da sie Informationen über die tatsächliche Größe des Shuntvolumens liefert. Sie gibt vermutlich sehr wichtige Hinweise für die Indikationsstellung einer Therapie.

Die Behandlungsmöglichkeiten bei einer paradoxen Embolie durch einen RLS umfassen die vorübergehende oder lebenslange Therapie mit Antikoagulantien oder Antiaggregantien, den minimalinvasiven endovaskulären Shuntverschluß mittels „Schirmchen“ bis hin zur Herzchirurgie am offenen Herzen. Die optimale Langzeittherapie unter Einbeziehung der oben genannten Befunde ist nicht bekannt, weil aufgrund des geringen Reinfarkttrisikos zur Zeit keine Studien mit ausreichend hohen Fallzahlen oder langen Beobachtungszeiträumen vorliegen (17, 36). Folgende allgemeine Empfehlungen werden im Moment gegeben (21): Primärprophylaktisch sollten alle asymptomatischen Patienten mit einem RLS prothrombotische Zustände, wie z. B. hormonelle Antikonzeptiva, Rauchen oder längeres Sitzen vermeiden und in Risikosituationen Kompressionsstrümpfe tragen. Vor langen Reisen sollten Patienten mit einem großen RLS oder einem PFO mit Vorhofseptumaneurysma zusätzlich niedermolekulares Heparin subkutan erhalten. Patienten mit einer paradoxen Embolie und Gerinnungsstörung oder Vorhofflimmern sowie ältere Patienten sollten unter Abwägung des Risikos antikoaguliert werden (Ziel INR 2 bis 3). Alle anderen symptomatischen Patienten mit einem kardialen RLS sollten über einige Jahre antikoaguliert werden, bis aussagekräftige Studien über die optimale Langzeittherapie vorliegen. Ein endovaskulärer oder herzchirurgischer Verschluß kann bei rezidivierenden paradoxen Embolien, bei großen kardialen RLS und bei einem PFO mit kombiniertem Vorhofseptumaneurysma in Erwägung gezogen werden. Ein Verschluß des PFO garantiert jedoch keine Emboliefreiheit (14, 36, 91). Es konnte gezeigt werden, daß Patienten mit einem PFO oder ASD und einem Infarkt ungeklärter Ursache eine erhöhte Vulnerabilität für Herzrhythmusstörungen haben, vermutlich ausgelöst durch die veränderte Anatomie (63). Zum einen wirft das die Frage auf, inwieweit diese Arrhythmien in der Insultgenese bei Patienten mit kardialem Shunt eine Rolle spielen. Zum anderen könnte es erklären, warum einige Patienten nach einer invasiven Therapie Reinfarkte erlitten, denn durch diese Therapieform wird eine Störung in der Erregungsbildung oder -leitung nicht beseitigt. Als Therapiemöglichkeit für symptomatische pulmonale Shunts kommen die Embolisation und die Resektion in Frage (92). Für die RLS-verschließenden Verfahren bietet sich die KM-TCD als einfache, für den Patienten wenig belastende Untersuchung zur Erfolgskontrolle an.

Weitere Einsatzmöglichkeiten der KM-TCD ergeben sich unter anderem dann, wenn ein erhöhtes Risiko für venöse Gasembolien besteht, z. B. in der Sportmedizin oder bei neurochirurgischen Eingriffen in sitzender Position, und eventuell bei Migränepatienten. Ein RLS birgt ein erhöhtes Risiko für paradoxe Gasembolien bei der Dekompressionskrankheit und zerebrale Schädigung (65, 68, 90). Paradoxe Gasembolien aus dem venösen Stromgebiet können durch eine rechtsatriale Drucksteigerung während eines Tauchgangs ausgelöst werden. Venöse Gasblasen stellen ein häufiges Phänomen bei ansonsten unauffälligen Tauchgängen dar (65). Eine Untersuchung von Sporttauchern auf RLS wird empfohlen, damit sie auf die möglichen Risiken hingewiesen werden und ihr Tauchverhalten gegebenenfalls anpassen können. Die KM-TCD wäre dafür eine wesentlich schonendere und günstigere Screening-Methode als die TEE.

Stendel et al. (80) berichteten 2001, daß bei Patienten, die während eines neurochirurgischen Eingriffs in sitzender Position gelagert wurden, in 23-45% der Fälle venöse Gasembolien beobachtet wurden. In einer Studie von Mammoto et al. 1998 (54) erfaßte die TEE bei allen 21 untersuchten Patienten während solcher Eingriffe venöse Gasembolien und bei drei der Patienten paradoxe Gasembolien. Wie diese venösen Gasembolien bei der sitzenden Lagerung entstehen, ist nicht bekannt. Ein RLS stellt für diese Patienten ein besonderes Risiko dar, da er den Embolien einen Übertritt in den arteriellen Kreislauf ermöglicht und so einen Schlaganfall verursachen kann. Auch für Patienten, die sich einem neurochirurgischen Eingriff in sitzender Position unterziehen müssen, wird die KM-TCD als schonendere und preiswertere Screening-Methode im Gegensatz zur TEE empfohlen (80), damit sie gegebenenfalls liegend gelagert werden können.

In anderen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Migräne und der Existenz eines PFO nachgewiesen werden (3, 16) oder sogar eine Besserung der Migränesymptomatik nach PFO-Verschuß (90). Anzola fand eine Prävalenz des PFO von 48% bei jungen Patienten, die an einer Migräne mit Aura litten, und folgert daraus, daß deren erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall durch eine Disposition zu paradoxen Embolien erklärt werden könnte. In der Lausanne-Studie zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen aktiver Migräne bei Patienten mit

einem ischämischen Hirninfarkt und einem PFO (58). Leider wurde diese Patientengruppe mit aktiver Migräne bei einem ischämischen Insult nicht weiter in Patienten mit Schlaganfall und zusätzlicher Migräne und Patienten migräneassoziiertem Hirninfarkt unterteilt. Ob und inwieweit ein Zusammenhang zwischen einem RLS und migräneassoziierten Hirninfarkten besteht, muß noch geklärt werden. Auch hier bietet sich die KM-verstärkte TCD als einfache und schonende Screening-Untersuchung an.

Abschließend ist die kontrastverstärkte TCD eine wertvolle Screening-Methode mit einer hohen Sensitivität in der Diagnostik eines RLS. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die nach den Angaben in der Literatur und den Ergebnissen dieser Studie empfohlene Durchführung der kontrastverstärkten TCD. Die Stärken der TEE liegen in der Klärung eines zusätzlich zum PFO vorliegenden hypermobilen Vorhofseptums oder eines Vorhofseptumaneurysmas, das mit einem erhöhten Reinsultrisiko einhergeht (57), und in der Lokalisation des RLS vor einem geplanten operativen Verschuß. Die kontrastverstärkte TCD hingegen ist für die Patienten schonender, für die Untersucher unkomplizierter und günstiger. Sie erlaubt nicht nur die einfache Erfassung nichtkardialer, pulmonaler Shunts, die Ursache paradoxer Embolien sein können, sondern auch die funktionelle Quantifizierung eines RLS und damit eine Abschätzung seiner Relevanz. Die KM-TCD kann als eine Screening-Methode vor der TEE verwendet werden, denn bei negativem kardialen MES-Übertritt in der TEE, aber positiver TCD, kann gezielt nach pulmonalen Shunts gesucht werden. TEE und KM-TCD sind sich ergänzende Untersuchungen. Es empfiehlt sich, die jeweils negative Untersuchung zu wiederholen, wenn die andere positiv ausgefallen ist, um die Sicherheit der Diagnose zu erhöhen.

Tabelle 5: Empfohlene Durchführung der einzelnen Details während der KM-TCD mit Erklärung und zugehöriger Literaturangabe.

Detail der Ausführung	Empfehlung	Erklärung	Literatur
Patientenposition	liegend	liegend mehr MES als sitzend, vermutlich wegen des verminderten venösen Rückstroms im Sitzen	76
Ableitung der ACM	möglichst bilateral	höhere Sensitivität als unilateral	25, 37
KM	10 ml Echovist-300®	- höhere Bläschenzahl bei Echovist-300® als bei Echovist-200® und NaCl; bei NaCl vereinzelt falschnegative Befunde - 10 ml besser als 5 ml besser als 2,5 ml wegen höherer Bläschenzahl	22, 23, 25 75, 76
Injektion	in rechte Kubitalvene über einen 21-Gauge-Butterfly	- bei femoraler Injektion zwar höhere Bläschenzahl, aber hohe Gefahr der arteriellen Punktion oder der paravaskulären KM-Injektion - es werden auch dickere Nadeln empfohlen, die die Vene aber leichter zum Platzen bringen	30, 74, 75, 76 21, 40
Provokationsmanöver	konventionelles VM über 5 s; das VM muß mit dem Patienten vorher trainiert werden	- konventionelles VM besser als Husten und standardisiertes VM oder mehrmalig kurzes VM über 10 s	23, 43, 95, diese Studie
Zeitpunkt des VM	5 s nach Beginn der Injektion	Höhere Sensitivität der Methode als bei anderen Zeitpunkten	22, 75, 76, diese Studie
MES-Schwelle	Nachweis von ≥ 1 MES ausreichend für Diagnose eines RLS		4, 22, 23, 25, 37, 39, 41, 45, 60, 72, 77, 81, 86, 95, diese Studie
Zeitfenster für das Auftreten von MES	bis zu 40 s nach Injektionsbeginn	nur dann Sensitivität von 100% erreichbar	22, diese Studie
Anzahl der Tests	(1) ohne VM; (2) mit VM; wenn (2) negativ (3) mit VM	- Abschätzung der Shunt-Hämodynamik; nur wenn in (1) Embolie- „Schauer“, kann (2) entfallen - Sensitivität von 100% nur erreichbar, wenn ggf. Wiederholung des VM	21 23, 25, diese Studie
Differenzierung von kardialen und extrakardialen Shunts	mit TCD nicht möglich	Differenzierung des Shuntortes anhand Zeitpunkt des Auftretens oder MES-Anzahl im Einzelfall nicht möglich	22, 23, 25, 37, 38, diese Studie
RLS-Quantifizierung	Einteilung in 4 Stufen: (1) keine MES, (2) 1 bis 20 MES, (3) > 20 MES, aber kein „Schauer“, (4) „Schauer“	nur in Kenntnis anderer Untersuchungen (TEE) sinnvoll, wenn es zu anderen diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen führt	21, 40, 77

5 Literaturverzeichnis

1. Albert A, Müller HR, Hetzel A. Optimized transcranial Doppler technique for the diagnosis of cardiac right-to-left shunts. *J Neuroimag.* 1997;7:159-163.
2. Anders O, Freund M. Übergerinnbarkeit und thrombophile Diathesen. In: Alexander K u. a. Hrsg. *Thiemes Innere Medizin.* Stuttgart, New York: Thieme-Verlag; 1999: S. 970-976.
3. Anzola GP, Magoni M, Guindani M, Rozzini L, Dalla Volta G. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study. *Neurology.* 1999;52:1622-1625.
4. 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.
5. 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.
6. Berthet K, Levergne T, Cohen A, Guize L, Bousser MG, Le Heuzey JY, Amarenco P. Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause. *Stroke.* 2000;31:398-403.
7. Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, Aebischer N, Van Melle G. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne Study. Lausanne Stroke with Paradoxal Embolism Study Group. *Neurology.* 1996;46:1301-1305.
8. Butler BD, Hills BA. The lung as a filter for microbubbles. *J Appl Physiol.* 1979;47:537-543.

9. Cabanes L, Mas JL, Cohen A, Amarenco P, Cabanes PA, Oubary P, Chedru F, Guérin 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.
10. Carolei A, Marini C, Ferranti E, Frontoni M, Prencipe M, Fieschi C. A prospective study of cerebral ischemia in the young. Analysis of pathogenic determinants. The National Research Council Study Group. *Stroke*. 1993;24:362-367.
11. Chen WJ, Kuan P, Lien WP, Lin FY. Detection of patent foramen ovale by contrast transesophageal echocardiography. *Chest*. 1992;101:1515-1520.
12. Chimowitz MI, Nemecek JJ, Marwick TH, Lorig RJ, Furlan AJ, Salcedo EE. Transcranial Doppler ultrasound identifies patients with right-to-left cardiac or pulmonary shunts. *Neurology*. 1991;41:1902-1904.
13. Cohnheim J. Thrombose und Embolie. In: *Vorlesung über Allgemeine Pathologie*, Berlin: Hirschwald; Band I, 1877: S. 134.
14. Dearani JA, Ugurlu BS, Danielson GK, Daly RC, McGregor CGA, Mullany CJ, Puga FJ, Orszulak TA, Anderson BJ, Brown RD, Schaff HV. Surgical patent foramen ovale closure for prevention of paradoxical embolism-related cerebrovascular ischemic-events. *Circulation*. 1999;100:III171-175.
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(suppl):51G-52G.
16. Del Sette M, Angeli S, Leandri M, et al. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study. *Cerebrovasc Dis*. 1998;8(6):327-330.

17. Devuyst G, Bogousslavsky J, Ruchat P, Jeanrenaud X, Despland PA, Regli F, Aebischer N, Karpuz HM, Castillo V, Guffi M, Sadeghi H. Prognosis after stroke followed by surgical closure of patent foramen ovale: a prospective follow-up study with brain MRI and simultaneous transesophageal and transcranial Doppler ultrasound. *Neurology*. 1996;47:1162-1166.
18. 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.
19. 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.
20. Di Tullio M, Sacco RL, Venketasubramanian N, Sherman D, Mohr JP, Homma S. Comparison of diagnostic techniques for the detection of a patent foramen ovale in stroke patients. *Stroke*. 1993;24:1020-1024.
21. Droste DW, Freund M, Wichter T, Stypmann J, Mesters RM, Ritter M, Henningsen H, Nabavi DG, Dittrich R, Heindel W, Ringelstein EB. Paradoxe Hirnembolien als Ursache des Schlaganfalls. *Dtsch Arztebl*. 2002;99(5):A281-A291.
22. Droste DW, Jekentaite R, Stypmann J, Grude M, Hansberg T, Ritter M, Nabavi D, Nam EM, Dittrich R, Wichter T, Ringelstein EB. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunt: comparison of Echovist[®]-200 and Echovist[®]-300, timing of the Valsalva maneuver, and general recommendations for the performance of the test. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13(4):235-241.
23. 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.

24. Droste DW, Nabavi D, Hansberg T, Ritter M, Kemény V, Ringelstein EB. Detection of clinically silent emboli by transcranial Doppler ultrasound: technical and clinical aspects. In: Klingelhöfer J, Bartels EM, Ringelstein EB, Hrsg. *New Trends in Cerebral Hemodynamics*. Amsterdam: Elsevier Science; 1997: S. 393-397.
25. Droste DW, Reisener M, Kemény V, Dittrich R, Schulte-Altedorneburg 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.
26. Dubourg O, Bourdarias JP, Farcot JC, Gueret P, Terdjman M, Ferrier A, Rigaud M, Bardet JC. Contrast echocardiographic visualization of cough-induced right to left shunt through a patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol*. 1984;4:587-594.
27. Ferguson III JJ, Miller MJ, Aroesty JM, Sahagian P, Grossman W, McKay R. Assessment of right atrial pressure-volume relations in patients with and without an atrial septal defect. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13:630-636.
28. Greim CA, Trautner H, Krämer K, Zimmermann P, Apfel CC, Roewer N. The detection of interatrial flow patency in awake and anesthetized patients: a comparative study using transnasal transesophageal echocardiography. *Anesth Analg*. 2001;92(5):1111-1116.
29. Guffi M, Bogousslavsky J, Jeanrenaud X, Devuyst G, Sadeghi H. Surgical prophylaxis of recurrent stroke in patients with patent foramen ovale: a pilot study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;112:260-263.
30. 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(5):1423-1428.

31. 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.
32. 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.
33. Hausmann D, Mügge A, Daniel WG. Identification of patent foramen ovale permitting paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:1030-1038.
34. Heckmann JG, Niedermeier W, Brandt-Pohlmann M, Hilz MJ, Hecht M, Neundörfer B. Transösophageale Echokardiographie und transkraniale Dopplersonographie mit Ultraschallkontrastmittel sind „ergänzende, nicht konkurrierende Methoden“. *Med Klin.* 1999;94:367-370.
35. 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.
36. Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Smith C, Mohr JP. Surgical closure of patent foramen ovale in cryptogenic stroke patients. *Stroke.* 1997;28:2376-2381.
37. Horner S, Ni XS, Weihs W, Harb S, Augustin M, Duft M, Niederkorn K. Simultaneous bilateral contrast transcranial Doppler monitoring in patients with intracardiac and intrapulmonary shunts. *J Neurol Sci.* 1997;150:49-57.
38. 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):24.

39. 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.
40. Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. Meeting report for the Consensus Conference. *Cerebrovasc Dis*. 2000;10:490-496.
41. 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.
42. 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.
43. Kimura K, Minematsu K, Wada K, Yasaka M, Tagaya M, Kuribayashi S, Yamaguchi T. Transcranial Doppler of a paradoxical brain embolism associated with a pulmonary arteriovenous fistula. *Am J Neuroradiol*. 1999;20:1881-1884.
44. Kistler JP, Furie KL. Patent foramen ovale diameter and embolic Stroke: a part of the puzzle? *Am J Med*. 2000;109:506-507.
45. Klötzsch C, Janssen G, Berlit P. Transesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale: experience with 111 patients. *Neurology*. 1994;44:1603-1606.
46. Kolominsky-Rabas P, Neundörfer B. Gesundheitsberichterstattung: Schlaganfall in Deutschland. Projekt A3. Behandlung und Pflege nach Schlaganfall. Erlanger Schlaganfall Projekt. Neurologische Klinik der Friedrich-Alexander-Univ. Erlangen, Nürnberg. Juli 2002 aus dem Internet: <http://mfv.web.med.uni-muenchen.de>.

47. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blümel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation*. 1998;97:1946-1951.
48. Langholz D, Louie EK, Konstadt SN, Rao TLK, Scanlon PJ. Transesophageal 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;12:1112-1117.
49. Langman J. *Medizinische Embryologie: Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildung*. Stuttgart, New York: Thieme-Verlag; Band IV, 1989.
50. Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczac M, Drobinski G, Thomas D, Grosgeat Y. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med*. 1988;318:1148-1152.
51. 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.
52. Leung DY, Black IW, Cranney GB, Walsh 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.
53. Lynch JJ, Schuchard GH, Gross CM, Wann LS. Prevalence of right-to-left atrial shunting in a healthy population: detection by Valsalva maneuver contrast echocardiography. *Am J Cardiol*. 1984;53:1478-1480.
54. Mammoto T, Hayashi Y, Ohnishi Y, Kuro M. Incidence of venous and paradoxical embolism in neurosurgical patients in the sitting position: detection by transesophageal echocardiography. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998;42(6):643-647.

55. Markus H. Methodological aspects of microembolic signal detection. In: Klingelhöfer J, Bartels EM, Ringelstein EB, Hrsg. *New Trends in Cerebral Hemodynamics*. Amsterdam: Elsevier Science; 1997: S. 347-354.
56. 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.
57. 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. *Am Heart J*. 1995;130:1083-1088.
58. Milhaud D, Bogousslavsky J, van Melle G, Liot P. Ischemic stroke and active migraine. *Neurology*. 2001;57:1805-1811.
59. Natarajan, Khabiri, Jung: Case 3. Pulmonary arteriovenous malformation (PAVM): paradoxical embolism through the arteriovenous fistula can cause brain abscess and infarct. *Am J Roentgenol*. 2000;175:854.
60. Nemeč JJ, Marwick TH, Lorig RJ, Davison 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.
61. Nishimura RA, Tajik AJ. The Valsalva maneuver and response revisited. *Mayo Clin Proc*. 1986;61:211-217.
62. Nugent EW, Plauth WH, Edwards JE, Williams WH. The pathology, pathophysiology, recognition, and treatment of congenital heart disease. In: Schlant RC, Wayne Alexander R, O'Rourke RA, Roberts R, Sonnenblick EH, Hrsg. *The Heart: Arteries and Veins*. New York: McGraw-Hill Inc.; 1994: S. 1761-1828.

63. Oliveira GH, Seward JB, Stanson AW, Swanson JW. Paradoxical cerebrovascular embolism associated with pulmonary arteriovenous fistula: contrast transoesophageal echocardiographic diagnosis. *Eur J Echocardiogr.* 2001;2(3):207-211.
64. Pearson AC, Labovitz AJ, Tatineni 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(1):66-72.
65. Plafki C, Welslau W, Almeling M. Die Bedeutung des persistierenden Foramen ovale (PFO) für das Risiko von Dekompressionsunfällen und neurologischen Langzeitschäden bei Tauchern: Übersicht und Bewertung des aktuellen Standes. *Dt Zeitschrift für Sportmedizin.* 1998;49(3):88-92.
66. Poeck K, Hacke W. *Neurologie.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 2001.
67. Reindell H, Roskamm H, Wink K, Barmeyer J, Eichstädt H. Vorhofseptumdefekt. In: Roskamm H, Reindell H, Hrsg. *Herzkrankheiten: Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie.* Berlin: Springer-Verlag; 1989: S. 1314-1332.
68. Ries S, Knauth M, Daffertshofer M, Sartor K, Hennerici M. Echocontrast TCD-testing for patent foramen ovale in sport divers: a useful test to estimate the risk of accumulating brain lesions. *Neurology.* 1998;50:A445.
69. Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, Evans DH, Grosset DG, Kaps M, Markus HS, Russell D, Siebler M. Consensus on microembolus detection by transcranial Doppler ultrasound. *Stroke.* 1998;29:725-729.
70. Ringelstein EB, Koschorke S, Holling A, Thron A, Lambertz H, Minale C. Computed tomographic patterns of proven embolic brain infarctions. *Ann Neurol.* 1989;26:759-765.

71. Schlieff R. Echovist[®]: physikalisch-pharmakologische Eigenschaften, Ergebnisse klinischer Prüfungen und Anwendungspotential eines neuartigen Ultraschall-Kontrastmittels. In: *Jahrbuch der Radiologie 1988*. Münster: Regensberg & Biermann; 1988: S. 163-171.
72. 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.
73. Schuchlenz HW, 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.
74. 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, Hrsg. *New Trends in Cerebral Hemodynamics*. Amsterdam: Elsevier Science; 1997: S. 459-467.
75. Schwarze JJ, Klingelhöfer J, Sander D, Kukla C, Wittich I. Factors influencing the sensitivity of the contrast-TCD method in the detection of right-to-left shunts. In: Klingelhöfer J, Bartels EM, Ringelstein EB, Hrsg. *New Trends in Cerebral Hemodynamics*. Amsterdam: Elsevier Science; 1997: S. 475-482.
76. Schwarze JJ, Sander D, Kukla C, Wittich I, Babikian VL, Klingelhöfer J. Methodological parameters influence the detection of right-to-left shunts by contrast transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke*. 1999;30:1234-1239.
77. 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.

78. 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.
79. Steiner MM, Di Tullio MR, Rundek T, Gan R, Chen X, Liguori 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.
80. Stendel R, Gramm HJ, Schroder K, Lober C, Brock M. Transcranial Doppler ultrasonography as a screening technique for detection of a patent foramen ovale before surgery in the sitting position. *Anaesthesiology*. 2001;95(3):808-809.
81. 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, Hrsg. *New Trends in Cerebral Hemodynamics*. Amsterdam: Elsevier Science; 1997: S. 483-489.
82. 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.
83. Stone DA, Godard J, Corretti 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.
84. Teague SM, Sharma MK. Detection of paradoxical cerebral echo contrast embolization by transcranial Doppler ultrasound. *Stroke*. 1991;22:740-745.
85. Thompson T, Evans W. Paradoxical embolism. *Quarterly Journal of Med*. 1930;23:135-153.

86. 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.
87. von Reutern GM, Büdingen HJ. *Ultraschalldiagnostik der hirnersorgenden Arterien: Dopplersonographie der extra- und intrakraniellen Arterien, Duplex-Sonographie*. Stuttgart, New York: Thieme-Verlag; 1989.
88. Ward R, Jones D, Haponik EF. Paradoxical embolism: an underrecognized problem. *Chest*. 1995;108:549-558.
89. Widder B. *Doppler- und Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien*. Berlin, Heidelberg; Springer-Verlag; 1995.
90. Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet*. 2000;356:1648-1651.
91. Windecker S, Wahl A, Chatterjee T, Garachemani A, Eberli FR, Seiler C, Meier B. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. *Circulation*. 2000;101:893-898.
92. Wingen MJ, Günther RW. Pulmonale arteriovenöse Fisteln: Diagnostik und interventionelle Therapie. *Dtsch Ärztebl*. 2001;98(20):A1326-1330.
93. Yeung M, Khan KA, Antecol DH, Walker DR, Shuaib A. Transcranial Doppler ultrasonography and transesophageal echocardiography in the investigation of pulmonary arteriovenous malformation in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia presenting with stroke. *Stroke*. 1995;26:1941-1944.

94. Yeung M, Khan KA, Shuaib A. Transcranial Doppler ultrasonography in the detection of venous to arterial shunting in acute stroke and transient ischaemic attacks. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61:445-449.
95. 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.

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden veröffentlicht unter:

Droste DW, Silling K, Stypmann J, Grude M, Kemény 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.

6 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn PD Dr. med. D. W. Droste für die freundliche Überlassung des Themas wie auch für die allzeit hilfreiche Betreuung und Beratung.

Für die Ermöglichung und Unterstützung der Untersuchungen in seiner Klinik bin ich Herrn Prof. Dr. med. E. B. Ringelstein zu besonderem Dank verpflichtet.

Besonderer Dank gilt ebenfalls den Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin C (Direktor Herr Prof. Dr. med. G. Breithardt), vor allem Herrn PD Dr. med. T. Wichter, Herrn Dr. med. M. Castrucci und Herrn Dr. med. Stypmann, für die Durchführung der transösophagealen Echokardiographien und dafür, daß sie mir während einer dreitägigen Hospitation diese Untersuchungsmethode nähergebracht haben.

Außerdem möchte ich mich ausdrücklich bei den anderen Doktoranden des neurosonographischen Labors der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsklinik Münster bedanken, insbesondere bei Herrn Dr. med. J. U. Kriete und Herrn Dr. med. K. Kühne, die mich mit der ME-Detektion vertraut gemacht haben, sowie bei Frau K. Junker und Frau R. Jekentaite für die tatkräftige und immer verständnisvolle Unterstützung.

Mein herzlicher Dank gebührt allen weiteren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsklinik Münster: Frau R. Lerch, Frau B. Nientied und Frau E. M. Nam für die jederzeit geduldige Mithilfe in der Organisation und Durchführung der zum Teil aufwendigen Untersuchungen den Ärztinnen und Ärzten für ihr Verständnis, ihre stets kollegiale Zusammenarbeit und Auswahl der von ihnen betreuten Patienten, sowie den Schwestern und Pflegern für ihre zuvorkommende Kooperation.

Schließlich bedanke ich mich herzlich bei allen Patientinnen und Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben und ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

7 Lebenslauf

8 Anhang

Datenerhebungsbogen

Dateiname	
Persönliche Daten	
Name	
Vorname	
Telefon	
Uhrzeit [hh:mm]	
Ableitedatum [TT.MM.JJ]	
Geburtsdatum [TT.MM.JJ]	
Alter [Jahre]	
m = 0, f = 1	
TIEFEN bigate, 1 cm Abstand	
K1 = A. cerebri media li [mm]	
K2 = A. cerebri media li [mm]	
K3 = A. cerebri media re [mm]	
K4 = A. cerebri media re [mm]	
MEDIKAMENTE	
ASS [1/0]	
Ticlopidin [1/0]	
Heparin s.c. [1/0]	
Heparin i.v. [1/0]	
Marcumar [1/0]	
RISIKOFAKTOREN	
Nicotin jetzt [1/0]	
arterielle Hypertonie [1/0]	
Diabetes mellitus [1/0]	
Hyperlipidämie [1/0]	
GEFÄßSYSTEM allgemein	
Herzinfarkt [1/0]	
Angina pectoris [1/0]	
Claudicatio intermittens [1/0]	
KLINIK, letztes zerebrales Ereignis am [TT.MM.JJ]	
Infarkt / PRIND [1/0]	
TIA (<24 h) [1/0]	
Amaurosis fugax [1/0]	
Zentralarterienverschuß [1/0]	
>1 Ereignis [1/0]	
letztes Ereignis vor ... Tagen	

Fortsetzung des Datenerhebungsbogens

HERZECHO am [TT.MM.JJ]	
Herzecho vor ... Tagen	
TEE [1/0]	
TTE [1/0]	
erweitertes LA [1/0]	
Thrombus LA [1/0]	
Thrombus LV [1/0]	
Aneurysma LV [1/0]	
spontan offenes Foramen ovale [1/0]	
ventiloffenes Foramen ovale [1/0]	
spontaner Echokonstrast LA [1/0]	
Mitralklappenstenose [1/0]	
Mitralklappenprolaps [1/0]	
Vorhofseptumaneurysma [1/0]	
Vorhofflimmern/-flattern bei Ableitung [1/0]	
ULTRASCHALL HIRNVERS. ARTERIEN	
li. ACI, max. Stenose [%], distaler Sten.-Grad	
re. ACI, max. Stenose [%], distaler Sten.-Grad	
Laborparameter	
Antithrombin-III-Aktivität in Prozent	
Protein-C-Aktivität in Prozent	
Protein-C-Kofaktor-Ratio	
APC-Resistenzdefekt	
Protein-S gesamt	
Protein-S frei	
Protein-S-Aktivität	
Antikardiolipid IgG	
Antikardiolipid IgM	
Lupus-Antikoagulanz 1	
β-2- Glykoprotein	
REIHENFOLGE [1;2;3;4;5]	
EO 10 ml Echovist ohne Valsalva-Manöver	
E2 10 ml Echovist mit Valsalva-Manöver nach 2 s	
E5 10 ml Echovist mit Valsalva-Manöver nach 5 s	
E8 10 ml Echovist mit Valsalva-Manöver nach 8 s	
EK 10 ml Echovist mit kontinuierlichem Valsalva-Manöver	
BANDZEITEN [mm:ss]	
1 ab	
2 ab	
3 ab	
4 ab	
5 ab	
BAND [NR]	
von [hh:mm:ss]	
bis [hh:mm:ss]	