

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

**Darstellung der extra- und intrakraniellen
hirnversorgenden Arterien durch die
kontrastmittelunterstützte
Farbduplexsonographie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Rasmus Jürgens

aus Münster

2003

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Heribert Jürgens

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Dirk W. Droste

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Roland M. Schaefer

Tag der mündlichen Prüfung: 27.10.2003

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. Bernd Ringelstein -
Referent: Priv.-Doz. Dr. Dirk W. Droste
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. Roland M. Schaefer

ZUSAMMENFASSUNG

Darstellung der extra- und intrakraniellen hirnversorgenden Arterien durch die kontrastmittelunterstützte Farbduplexsonographie

Rasmus Jürgens

Ultraschallkontrastmittel finden in der farbduplexsonographischen Diagnostik der extra- und intrakraniellen Arterien Anwendung, wenn die klinische Fragestellung durch ein insuffizientes temporales Schallfenster, einen Schallschatten, zu geringen Blutfluß oder die Tiefe der Untersuchungsregion nicht eindeutig zu beantworten ist.

Die vorliegende Studie untersuchte (1) systematisch den diagnostischen Zugewinn durch die Kontrastmittelgabe und (2) die Anwendung einer kontinuierlichen Applikation über eine Infusionspumpe. In der extrakraniellen Darstellung der Karotiden fanden 17 Untersuchungen statt, hier ging es um den Stenosegrad bzw. die Abgrenzung zu einer Gefäßokklusion. In der intrakraniellen Diagnostik wurde es 65mal eingesetzt, hier v.a. bezüglich eines potentiellen Kollateralkreislaufes innerhalb des Circulus arteriosus cerebri über einer hämodynamisch relevanten A. carotis interna-Stenose.

Verglichen mit zuvor aufgezeichneten Ultraschallaufnahmen konnte hinsichtlich aller interessierender Parameter eine deutliche Verbesserung der Untersuchungsbedingungen in der Doppler- / Farbduplexsonographie festgestellt werden. Eine Diagnosestellung gelang in der extrakraniellen Anwendung durch die Darstellung des maximalen Stenosegrades ausnahmslos, in der intrakraniellen mißlang sie bei nur vier Patienten. Ein Kollateralkreislauf über die A. communicans anterior bzw. posterior konnte bei 25 bzw. 32 Untersuchungen nachgewiesen werden, dies gelang vorher jeweils einmal.

Die Kontrastmittelinfusion mittels Spritzenpumpe gewährte gleichbleibend gute Untersuchungsbedingungen. Die kontrastmittelunterstützte Farbduplexsonographie kann in vielen Fällen die teurere und gefährlichere angiographische Diagnostik ersetzen.

Tag der mündlichen Prüfung: 27.10.2003

Inhalt

1. EINLEITUNG	4
2. GRUNDLAGEN UND ZIELE DER ARBEIT	5
2.1 Anatomie der hirnersorgenden Arterien	5
2.2 Kollateralen zwischen extra- und intrakraniellm Kreislauf	7
2.3 Circulus arteriosus cerebri	8
2.4 Schallfenster	9
2.5 Ursachen des ischämischen Insults	9
2.6 Das Kontrastmittel Levovist®	11
2.6.1 Grundlagen.....	11
2.6.2 Applikationsformen des Kontrastmittels.....	12
2.7 Prinzipien der Neurosonographie	13
2.7.1 Ultraschallwellen.....	13
2.7.1.1 <i>Physikalische Grundlagen</i>	13
2.7.1.2 <i>Praktische Bedeutung</i>	15
2.7.2 Dopplersonographie.....	15
2.7.2.1 <i>Grundlagen</i>	15
2.7.2.2 <i>Dopplerverfahren</i>	17
2.7.2.3 <i>Darstellung der Dopplersignale</i>	19
2.7.3 B-Bild Verfahren und Duplexsonographie.....	21
2.7.4 Farbkodierte Duplexsonographie.....	21
2.7.5 Klinische Anwendung.....	22
2.7.5.1 <i>Extrakranielle Untersuchung</i>	22
2.7.5.2 <i>Intrakranielle (transkranielle) Farbduplexuntersuchung</i>	23
2.7.5.3 <i>Off-line-Auswertung</i>	24
2.8 Ziele der Arbeit	24
2.8.1 Patientenkohorte I: Klassifizierung extrakranieller Stenosen.....	24
2.8.2 Patientenkohorte II: Darstellung eines intrakraniellen Kollateralkreislaufes.....	25
2.8.3 Patientenkohorte III: Darstellung spezieller intrakranieller Gefäßsegmente.....	25
3. METHODE	26
3.1 Untersuchungsablauf	26
3.1.1 Native Untersuchung.....	26
3.1.2 Kontrastmittel-Untersuchung.....	26
3.1.3 Analyse der Untersuchungen.....	27
3.1.3.1 <i>Extrakranielle Untersuchungen: Patientenkohorte I</i>	27
3.1.3.2 <i>Intrakranielle Untersuchungen: Patientenkohorte II und III</i>	28
3.1.4 Kosten.....	32
3.2 Patienten	32
3.2.1 Allgemeines.....	32
3.2.2 Einschlusskriterien.....	32
3.2.2.1 <i>Kriterien der Patientenkohorte I</i>	33
3.2.2.2 <i>Kriterien der Patientenkohorte II</i>	33
3.2.2.3 <i>Kriterien der Patientenkohorte III</i>	33
3.2.3 Ausschlusskriterien.....	33
3.2.4 Zusammensetzung der Patientenkohorten.....	34
3.2.4.1 <i>Patientenkohorte I (extrakranielle ACI)</i>	34
3.2.4.2 <i>Patientenkohorte II (intrakranieller Kollateralkreislauf)</i>	34
3.2.4.3 <i>Patientenkohorte III (intrakranielle Gefäßsegmente)</i>	34
3.2.4.4 <i>Patienten in mehreren Kohorten</i>	34
3.2.5 Patientenanamnese.....	35
3.2.5.1 <i>Patientenzugehörigkeit</i>	37
3.2.5.2 <i>Gerinnungshemmende Medikamente</i>	37
3.2.5.3 <i>Kardiovaskulärer, zerebrovaskulärer und peripher-arterieller Status</i>	38
3.2.5.4 <i>Risikofaktoren</i>	39
3.2.5.5 <i>Zusatzuntersuchungen</i>	40

3.3 Dokumentation und Auswertung	41
3.3.1 Datenerfassung	41
3.3.2 Statistische Verfahren.....	41
4. ERGEBNISSE.....	42
4.1 Ergebnisse der Patientenkohorte I (extrakranielle ACI).....	42
4.2 Ergebnisse der Patientenkohorte II (intrakranieller Kollateralkreislauf)	48
4.3 Ergebnisse der Patientenkohorte III (intrakranielle Gefäßsegmente).....	55
4.4 Vergleich der erzielten Ergebnisse mit angiographischen Darstellungen	56
4.4.1 Patientenkohorte I.....	56
4.4.2 Patientenkohorte II	59
4.4.3 Patientenkohorte III.....	62
5. DISKUSSION.....	62
5.1 Patientenkohorte I	63
5.2 Patientenkohorte II und III	66
5.3 Vorzüge der Neurosonographie gegenüber radiologischen Verfahren	70
6. LITERATURVERZEICHNIS	74
Danksagung.....	85

Abkürzungen

ACC	Arteria carotis communis, Arteriae carotides communes
ACI	Arteria carotis interna, Arteriae carotides internae
ACE	Arteria carotis externa, Arteriae carotides externae
ACM	Arteria cerebri media, Arteriae cerebri mediae
ACA	Arteria cerebri anterior, Arteriae cerebri anteriores
A1-Abschnitt	Anteil der ACA bis zum Abgang der Arteria communicans anterior
A2-Abschnitt	Anteil der ACA distal des Abganges der Arteria communicans anterior
ACoA	Arteria communicans anterior
ACoP	Arteria communicans posterior
ACP	Arteria cerebri posterior, Arteriae cerebri posteriores
P1-Abschnitt	Anteil der ACP proximal des Abganges der ACoP
P2-Abschnitt	Anteil der ACP distal des Abganges der ACoP
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie(n)
CTA	Computertomographieangiographie(n)
MRA	Magnetresonanztomographieangiographie(n)
pw-Dopplersonographie	Pulsed-wave-Dopplersonographie
cw-Dopplersonographie	Continous-wave-Dopplersonographie

1. EINLEITUNG

Der zerebrale Insult (Schlaganfall) ist die dritthäufigste Todesursache in Deutschland, außerdem ist er der häufigste Grund vorzeitiger Invalidität. Nur etwa 10% der Patienten werden wieder voll erwerbstätig ⁷⁶. Es handelt sich überwiegend um eine Erkrankung des höheren Lebensalters, die Zahl der Schlaganfälle steigt mit dem Lebensalter exponentiell an. Menschen jenseits des 75. Lebensjahres sind mehr als 100 mal häufiger betroffen als jene in der Altersgruppe von 25 bis 34 Jahren ¹⁹. Folgen langdauernder Einwirkung von Risikofaktoren und damit fortschreitende atherosklerotische Prozesse sowie embolische Herzerkrankungen sind hierfür vornehmlich die Ursache. Mit einer Abnahme der Inzidenz ist nach einem Vergleich mehrerer Studien nicht zu rechnen ¹⁹. Daher ist ein Blick auf die Kosten der Behandlung und Betreuung Schlaganfallkranker naheliegend. Aktuelle bundesweite Schätzungen gehen von jährlich über 7,5 Milliarden DM aus, dem entsprechen ca. 3,6% der Ausgaben der gesetzlichen Krankenversicherungen ¹⁹.

Ziel muß es daher sein, Vorbeugung, Diagnostik und Therapie der Erkrankung zu perfektionieren. Hervorzuheben sind hier die sorgfältige Betreuung von Patienten mit erhöhtem Schlaganfallrisiko, die frühzeitige und exakte Erkennung eines solchen, der rasche Therapiebeginn sowie die Vermeidung eines Reinfarktes. Beispielhaft hierfür ist die flächendeckende Etablierung sogenannter „Stroke-Units“ in leistungsfähigen Zentren, die mit großem personellen und maximalen technischen Aufwand auf die optimale Versorgung eingerichtet sind.

Einen großen Anteil an der Erkennung und Behandlung schlaganfallgefährdeter und erkrankter Patienten haben bildgebende Verfahren gewonnen. Zum Einsatz kommen hier Ultraschalluntersuchungen, digitale Subtraktionsangiographien, Computertomographie-, Magnetresonanztomographie- und Single-Photon-Emissions-Computertomographie-Untersuchungen (SPECT), die beiden letzteren Techniken stehen aber aufgrund ihrer hohen Anschaffungs- und Unterhaltskosten bisher nur wenigen Krankenhäusern zur Verfügung.

Vor allem unterschiedliche Ultraschallverfahren haben hinsichtlich der Darstellung und Untersuchung der hirnversorgenden Gefäße durch ihren geringen Aufwand und ihren schonenden Einsatz stark an Bedeutung gewonnen. Diese „Bedside“-

Techniken sind sowohl bei intra- wie auch bei extrakraniellen Fragestellungen zunehmend im klinischem Alltag wiederzufinden. Aber hier stößt man bei Untersuchungen mit dem Ziel, exakte, diagnostisch sichere Ergebnisse zu erhalten, immer wieder auf Grenzen. Dies sind z.B. technische Probleme wie ein insuffizientes temporales Schallfenster (2.4) oder ein Schallschatten (2.7.1.2), praktische Probleme wie ein ungünstiger Winkel oder die Tiefe der Untersuchungsregion, anatomische Probleme wie elongierte Arterien oder ein „Stiernacken“, aber auch mangelnde Genauigkeit bedingt durch beispielsweise zu langsamen oder zu geringen Blutfluß verursacht durch atherosklerotische Veränderungen innerhalb eines Gefäßes.

Bei Patienten, auf die solche Bedingungen zutreffen, werden in jüngster Zeit vermehrt Ultraschall-Kontrastmittel angewendet. Diese sind in der Lage, den Anteil des vom fließenden Blut zurückgesandten Ultraschalls zu erhöhen und somit genauere Ergebnisse zu erzielen. Daher werden sie als eine sinnvolle Alternative gesehen, eventuelle zeit- und kostenaufwendige, invasive radiologische Zusatzuntersuchungen zu ersetzen.

2. GRUNDLAGEN UND ZIELE DER ARBEIT

2.1 Anatomie der hirnversorgenden Arterien

Bei den hirnversorgenden Arterien handelt es sich um die paarige Arteria carotis communis (ACC), die links aus dem Aortenbogen und rechts aus dem Truncus brachiocephalicus entspringt, sowie die beiderseits aus der A. subclavia entstehenden Aa. vertebrales.

Die ACC teilt sich in die Arteria carotis interna (ACI) und Arteria carotis externa (ACE). Die Höhe dieser Gabelung ist äußerst inkonstant. Die ACE versorgt in ihrem Verlauf den größten Teil des Schädels, der Kopfwichteile und der Dura mater. Der Endabschnitt der ACC und der Beginn der ACI werden als „Karotisbulbus“ bezeichnet, dies beschreibt eine regelmäßig auftretende, physiologische Gefäßdilatation. Das Gefäß zieht weiter zur Schädelbasis, wo der erste größere intrakranielle Ast die A. ophthalmica ist. Weiter distal teilt sie sich in ihre beiden Hauptäste Arteria cerebri

media (ACM) und Arteria cerebri anterior (ACA), dort mündet auch die Arteria communicans posterior (ACoP) (2.3). Die ACA wird bis zum Abgang der Arteria communicans anterior (ACoA), der sie mit dem entsprechenden Gefäß der Gegenseite verbindet (2.3), A1-Abschnitt genannt, weiter distal A2-Abschnitt. Die ACM teilt sich in ihrem Verlauf in etwa 50% der Fälle in eine Trifurkation auf, bei ca. 20% liegt eine Bifurkation vor, nur in seltenen Fällen hat sie mehr Äste⁵⁹. Sie wird oft als die eigentliche Fortsetzung der ACI beschrieben.

Die Aa. vertebrales, die in den Processus transversi der Halswirbelsäule verlaufen, vereinigen sich zur unpaaren, median verlaufenden A. basilaris. Vor ihrer Aufspaltung in die linke bzw. rechte Arteria cerebri posterior (ACP) werden vor allem Äste zur Medulla oblongata und zum Kleinhirn abgegeben. Die ACP sind für die Versorgung des dorsalen, mediobasalen Teils des Gehirns zuständig. Bis zum Abgang der ACoP (2.3) wird vom P1-Abschnitt gesprochen, anschließend vom P2-Abschnitt.

Zum besseren Verständnis ist die Anordnung der intrakraniellen Gefäße in der beigefügten *Abbildung 1* zu sehen:

2.3 Circulus arteriosus cerebri

Dieser Gefäßkranz an der Hirnbasis, auch Circulus willisii genannt, spielt in der neurosonologischen Diagnostik eine wichtige Rolle. Hinsichtlich der Blutversorgung des Gehirns hat er eine große Bedeutung, gerade bei atherosklerotischen Veränderungen der zuführenden Gefäße wird seine Funktion deutlich.

Der Blutfluß zum Gehirn erfolgt auf jeder Seite über die ACI sowie die Aa. vertebrales. Die Stromgebiete dieser Gefäße sind über die paarige ACoP sowie die unpaarige ACoA miteinander verbunden (2.1, *Abbildung 1*). Dies bedeutet, daß dem Blut der einen Hemisphäre auch die Möglichkeit gegeben sein kann, in die andere, gegenüberliegende zu fließen. Bei dem Verschuß einer proximalen Hirnarterie, z.B. der ACI, kann sich somit ein lebenswichtiger Kollateralkreislauf bilden. Die in *Abbildung 1* dargestellte Konfiguration stellt die häufigste Form dar. Es können aber auch anlagebedingt bestimmte Gefäßabschnitte des Circulus willisii fehlen. Der vollständige Gefäßkranz existiert bei etwa 96% aller Menschen, die ACoP sind inkonstant und können zudem von einer hämodynamisch irrelevanten Rolle sein. Einseitige Aplasien sind möglich, sie fehlen zu etwa je 2%⁵⁹. Für die ACA und die aus ihnen entspringende, sie verbindende ACoA sind viele anatomische Varietäten beschrieben^{52,105}. Die einseitige Hypoplasie des A1-Abschnittes der ACA ist z.B. in bis zu 8% aller entsprechenden Untersuchungen beschrieben worden, eine Aplasie in bis zu 2%. In einem solchen Falle wird die betroffene Seite in der Regel über die ACoA (Länge 1-3 mm) aus kontralateralen Gefäßen mitversorgt^{52,62}. Insgesamt fehlen hämodynamisch ausreichende funktionsfähige Verbindungen zwischen den großen Hirnarterien in etwa der Hälfte der Fälle⁵⁹.

Die Ausgleichsfunktion dieses Kreislaufes kann bei Patienten mit extrakraniellen Stenosen oder Verschlüssen lebenswichtig sein^{9,69,81}, sie kann jedoch - wie prinzipiell jede Arterie - durch atherosklerotische Veränderungen beeinträchtigt werden. Beweisend für diesen möglichen Kompensationsmechanismus ist auch die Erkenntnis, daß Hirninsulte gehäuft bei Patienten mit einem inkomplett angelegten Circulus arteriosus cerebri auftreten⁵⁹.

2.4 Schallfenster

Für die intrakranielle Ultraschalluntersuchung eines Patienten muß man sich eines der drei Schallfensters der Temporalschuppe bedienen. Das am häufigsten verwendete liegt in der Regel direkt vor dem oberen Ansatz der Ohrmuschel, alternativ gibt es noch eines lateral der Orbita sowie eines oberhalb des äußeren Gehörganges. Sie sind die einzigen Bereiche des Schädels mit regelmäßigen Stellen verminderter Knöchendicke. Die Transmission der Schuppe ist das wesentliche Problem der transkraniellen Untersuchungen. Vor allem ältere Frauen bereiten zu fast 50% Probleme, ansonsten wird in 5-30% von insuffizienten Bedingungen gesprochen^{38,40,105}. Individuelle Seitenunterschiede kommen regelmäßig vor¹⁰⁵.

Überhaupt gibt es nur wenige Stellen, um den knöchernen Schädel mit Ultraschallwellen zu durchdringen. Übrige Zugangsmöglichkeiten sind von frontal die Orbita und das Foramen occipitale magnum vom Hinterkopf aus.

Die Vertebralarterien und ihre Fortsetzung, die A. basilaris, können transnuchal eingesehen werden.

2.5 Ursachen des ischämischen Insults

Ätiologisch sind Insulte zu ca. 80% ischämisch, zu ca. 20% durch intrazerebrale und subarachnoidale Blutungen bedingt. Zwei Drittel der ischämischen Insulte betreffen das Karotisstromgebiet, ein Drittel das Versorgungsgebiet der Vertebralarterien. Als Ursachen kommen intra- und extrakranielle Makroangiopathien, Mikroangiopathien, Dissektionen und kardioembolische Ursachen in Frage, auf letztere soll hier aber nicht weiter eingegangen werden. Die pathologische Ursache von etwa einem Viertel der Schlaganfälle bleibt ungeklärt^{16,34,41,79}.

Die klinisch wichtigsten Pathomechanismen des ischämischen Insultes sind:

- Atherosklerose der hirnversorgenden Arterien

Definitionsgemäß (WHO) wird Atherosklerose beschrieben als variable Kombination von Veränderungen der Intima, bestehend aus einer herdförmigen Ansammlung von Fettsubstanzen, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe sowie Kalziumablagerungen. Diese sind verbunden mit Veränderungen innerhalb der Arterienmedia. Daraus resultieren Verhärtung, Verdickung, Elastizitätsverlust und Lumeneinengung des

Blutgefäßes. Auslösend und / oder fördernd sind arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus und Nikotin (3.2.5.4), aber auch Toxine, Antigen-Antikörper-Komplexe, Entzündungen, Hypoxie, Wirbelbildungen, psychischer Streß, Alter und familiäre Belastung.

Atherosklerotische Prozesse der hirnversorgenden Arterien (v.a. ACI) sind die Hauptursache zerebraler Insulte¹⁰⁵. Pathogenetisch handelt es sich hier bei 24%⁴¹ - 48%¹⁶ der Patienten mit einer hämodynamisch relevanten Stenose (Lumeneinengung über 70%) um arterielle Thrombosen. Diese Partikel werden von den ulzerös aufbrechenden atheromatösen Plaques nach distal, meist in die ACM, verschleppt.

Entgegen früherer Annahmen verursacht der isolierte Verschuß der Karotiden nur in seltenen Fällen einen Schlaganfall. Zum Schlaganfall kommt es bei einem insuffizienten Circulus arteriosus cerebri (2.3) oder einer plötzlich auftretenden subtotalen Stenose bzw. einem plötzlichen Gefäßverschuß. Hierbei können mögliche Kompensationsmechanismen nicht mehr rechtzeitig zum Tragen kommen.

- **Lakunäre Infarkte**

Lakunen sind computer- oder magnetresonanztomographisch dargestellte Defekte, deren Durchmesser kleiner als 1,5 cm ist^{33,75}. In der Regel findet man sie im Bereich der Basalganglien, des Thalamus oder des Hirnstammes^{75,79}. Diese Zirkulationsstörungen machen 20% aller zentralen Insulte aus^{41,65}. Ätiologisch handelt es sich um einen autochtonen, atherosklerotischen Prozeß, dem kein embolisches Geschehen vorausgeht^{33,79}. Trotzdem werden oft parallel Stenosen in den vorgeschalteten Arterien gefunden. Grund dafür ist das Risikoprofil der betroffenen Patienten, hier ist insbesondere an arteriellen Bluthochdruck oder Diabetes mellitus zu denken, wodurch das Auftreten von Mikro- und Makroangiopathien gefördert wird.

- **Dissektionen**

Ischämische Zirkulationsstörungen aufgrund von Dissektionen werden heutzutage für etwa 5% der Schlaganfälle verantwortlich gemacht¹⁵. Lange Zeit war die Bedeutung von Dissektionen als Insultursache nicht ausreichend gewürdigt worden^{16,41,65}. Bei Patienten unter 45 Jahren tragen sie sogar mit

20% aller Insulte zu Buche ^{17,85}. Es handelt sich dabei um einen Einriß der arteriellen Gefäßwand, klassischer Weise in den Karotiden. Das Blut dringt dann in die Schicht zwischen Intima und Media ein. Es bildet sich somit ein falsches Lumen mit unter Umständen hämodynamisch gravierenden Konsequenzen. Durch diese Raumforderung kommt es durch Kontaktaktivierung zu Thrombuswachstum und daraus resultierenden Embolien ⁴⁷, auch längerstreckige Stenosen oder Verschlüssen entstehen. Ist bei letzteren kein suffizienter Kollateralkreislauf vorhanden, kommt es zur zerebralen Ischämie ¹⁵. Die Diagnose kann inzwischen oft mittels Ultraschall gestellt werden ¹⁰⁰. Ursachen einer Dissektion sind Traumata, arterielle Hypertonie sowie anlagebedingte Schwächen der Gefäßwandtextur (Vaskulopathien wie fibromuskuläre Dysplasie, Marfan-Syndrom) ^{47,60}.

2.6 Das Kontrastmittel Levovist®

2.6.1 Grundlagen

Das Phänomen der Ultraschall-Verstärkung wurde zum ersten Mal 1968 beschrieben. Bis 1980 blieb dessen Erklärung ein Rätsel, dann fand man heraus, daß intravasale Mikro-Luftblasen die Ultraschall-Energie in alle Richtungen stark streuen ⁸⁶. Dieses Phänomen beruht auf der stärkeren Streuung an der Grenzfläche Blut - Kontrastmittel als an der Grenzfläche Erythrozyten - Serum. Seitdem hat die Entwicklung solcher echoverstärkenden Substanz rapide zugenommen. Dabei traten zwei Stoffgruppen in den Vordergrund: auf der einen Seite freie Gasblasen in einem flüssigen Trägermedium, auf der anderen Seite eingekapselte Gasbläschen ⁸⁶. Ihre Sicherheit und Zuverlässigkeit hängt von der Größe, der Stabilität und der Einheitlichkeit der Stoffe bzw. Gase ab sowie von der Osmolarität, der Viskosität und den Oberflächeneigenschaften des Trägermediums ⁷⁸. In ihrer praktischen Applikation zu berücksichtigende Probleme sind heutzutage v.a. die kapilläre Lungenpassage nach der üblichen intravenösen Injektion, anschließend muß das Kontrastmittel dem systolischen Druck der linken Herzkammer standhalten können. Auch die Lebenszeit der Substanzen ist limitierend, freie Gasblasen mit einem Durchmesser von weniger als 5 µm kollabieren bereits nach nur einer Sekunde.

Levovist[®] (SHU 508A, Schering AG, Berlin, Deutschland) ist das am meisten verwendete Kontrastmittel in der neurosonologischen Diagnostik. Es besteht zu 99,9% aus D-Galaktose und zu 0,1% aus Palmitinsäure. Nach Auflösung in sterilem Wasser und anschließendem Schütteln entstehen luftgefüllte Mikrobläschen mit einem stabilisierenden Palmitinsäuremantel. Diese lagern sich an die Galaktose-Kristalle an²⁵. Die Partikel sind von 1 - 8 µm Größe, durchschnittlich 3 µm⁸⁶. Diese Bläschen können den Lungenkreislauf passieren und dem intrakardialen Ventrikeldruck widerstehen. Erste Verstärkungseffekte treten 15 - 20 Sekunden nach Injektion auf, das Maximum ist der Dosis direkt proportional. Die mittlere Dauer der Kontrastverstärkung beträgt 163-240 Sekunden⁸². Im konventionellen und farbkodierten Dopplermodus (2.7.2 - 2.7.4) können Verstärkungseffekte von bis zu 25 - 30 dB erreicht werden²⁰. In neueren Versuchen wird es über eine Spritzenpumpe kontinuierlich intravenös infundiert, um so das diagnostische Fenster unter gleichbleibenden Bedingungen zu vergrößern (2.6.2).

Die intravasale Flußgeschwindigkeit des Blutes wird durch das Echokontrastmittel nicht verändert^{6,25,45,49}.

Einzige absolute Kontraindikation einer Levovist[®]-Gabe ist die Galaktoseunverträglichkeit⁵ (Häufigkeit ca. 1 : 50 000), besteht diese nicht, wird die Galaktose insulinunabhängig hepatisch zu Kohlendioxid metabolisiert. Die Palmitinsäure wird zu Triglyceriden verstoffwechselt. Beeinflussungen der Leber- oder Nierenfunktionswerte sind bisher nicht beobachtet worden. Relative Kontraindikationen sind eine schwere Herzinsuffizienz der Stadien NYHA III und IV, ein Myokardinfarkt in den letzten 14 Tagen sowie schwere obstruktive Lungenerkrankungen⁸³.

Gelegentlich wurde während der Injektion des Kontrastmittels von lokalen Wärme- und Kältephänomenen sowie leichtgradigen Schmerzen berichtet^{8,38,39,72,78}. Bei paravasaler Injektion kann es ebenfalls zu Schmerzen und vorübergehenden Gewebereizungen kommen⁸³.

2.6.2 Applikationsformen des Kontrastmittels

Levovist[®] ist schon auf vielfältige Weise eingesetzt worden, auch im Münsteraner neurosonologischen Labor ist es unterschiedlich angewendet worden^{26,68}. Prinzipiell werden drei mögliche Arten des klinischen Gebrauchs beschrieben.

Ein Verfahren, mit dem auch die ersten Erfahrungen der praktischen Anwendung gesammelt wurden, ist die manuelle Bolusinjektion der gesamten Dosis, gelöst in einer Suspension von etwa 10 ml. Diese ist auch in der vorliegenden Studie in wenigen Fällen als „Ultima ratio“ eingesetzt worden (3.1.2). Hier ist aber die Anzahl an Artefakten aufgrund der hohen Anfangskonzentration in der Anschwemmphase („Blooming“) sowie die kurze Schallverstärkungsdauer von nur ca. 2-3 Minuten beklagenswert^{1,72}.

In weiteren Studien wurde eine bestimmte Menge Levovist® in fraktionierter Art gegeben, in unserem Labor z.B. insgesamt 4g in 10 ml. Initial wurden 5 ml über eine Butterfly-Kanüle gespritzt, beim Nachlassen des positiven Effekts weitere 2,5 ml, und schließlich der verbliebene Rest. Diese Prozedur verdoppelte fast die Untersuchungszeit und verbesserte auch die Qualität, benötigte allerdings zwei anwesende Untersucher, wollte der erste nicht die Untersuchung zum Applizieren der weiteren Dosen unterbrechen²⁶.

Erfahrungen mit der kontinuierlichen Infusion des Kontrastmittels mittels einer Spritzenpumpe zur Diagnostik der hirnversorgenden Gefäße sind bereits kürzlich publiziert worden^{1,26,50,73,74,103}. Hier wurden Infusionsgeschwindigkeiten von 0,5 bis 2,5 ml/min beschrieben (3.1.2). Diese einfache, von einem Untersucher alleine auszuführende Technik erbrachte das bisher längste Zeitfenster von über fünf Minuten sowie Ultraschallaufnahmen unter weitgehend gleichmäßigen, artefaktfreien Bedingungen.

2.7 Prinzipien der Neurosonographie

2.7.1 Ultraschallwellen

2.7.1.1 Physikalische Grundlagen

Laut Definition handelt es sich bei Ultraschallwellen um longitudinale Druckpuls- wellen mit einer Frequenz von mindestens 20 000 Hertz (Hz). Die Wellenlänge entspricht dem räumlichen Abstand zweier aufeinander folgender Maxima einer Sinus- schwingung. Die Frequenz (f) beschreibt die Anzahl der Schwingungen pro Sekunde (s), also $1/s = 1 \text{ Hz}$.

In der praktischen Anwendung macht man sich den piezoelektrischen Effekt zu nutze. Ursprünglich bedeutet dies durch Druck entstandene Elektrizität bei bestimmten

Kristallen. Das hiesige Prinzip legt den Effekt zu Grunde, daß Keramikelemente beim Anlegen einer Wechselfspannung zu pulsatilen Formänderungen angeregt werden. Diese sind proportional zum Phasenwechsel der Spannung. Die dabei entstehenden Druckwellen liegen im Megahertz-Bereich (MHz). Umgekehrt können Ultraschallwellen beim Auftreffen auf Keramikelemente diese in Schwingung versetzen, analog wird dadurch ebenfalls eine elektrische Spannung induziert.

Im medizinischen Gebrauch liegen die Frequenzen zwischen 2 und 10 MHz, können aber bei speziellen Einsätzen (z.B. in der Dermatologie und der Tumordiagnostik) bis 30 MHz gesteigert werden.

Die Schallausbreitungsgeschwindigkeit im menschlichen Körper liegt bei ca. 1540 m/s, sie ist in den verschiedenen Körpergeweben annähernd gleich (Ausnahme: Knochengewebe mit 3500 m/s).

Der wesentliche Effekt der Ultraschallwellen im Gewebe ist die Reflexion. Sie ist definiert als Umkehr der Ausbreitungsrichtung von Schallwellen an einer Grenzfläche. Dabei gilt das mathematische Prinzip Einfallswinkel ist gleich Ausfallswinkel. Voraussetzung für die Reflexion ist eine Dicke der angetroffenen Grenzschicht von mindestens einer Wellenlänge. In diesem Zusammenhang ist auch die Transmission von Grenzflächen wichtig. Sie können von Ultraschallwellen durchdrungen werden, woraus aber eine Richtungsabweichung der geradlinigen Ausbreitung der Schallwellen resultiert (ähnlich einer Brechung des Lichtes in der Optik). Treffen Schallwellen auf Strukturen, deren Ausmaß kleiner als eine Wellenlänge ist, z.B. Erythrozyten, kommt es zur sogenannten Streuung. Hierbei werden die Schallwellen in alle Raumrichtungen abgelenkt. Daher sind die Signale, die nach diesem Phänomen den Schallwandler erreichen, von deutlich geringerer Energie als ein reflektiertes Gewebeecho mit ursprünglich gleicher Energie. Zusätzlich beeinträchtigt wird die Schallenergie durch Absorption. Dies entspricht der Umwandlung der ausgesendeten Energie im Gewebe in Wärme, die aber in der Regel im menschlichen Körper in der klinischen Diagnostik nicht wahrgenommen wird. Die Intensität des Schallimpulses nimmt exponentiell mit fortschreitender Eindringtiefe der Ultraschallwellen ab. Hierbei müssen zwei Parameter beachtet werden. Zum einen ist die Absorption gewebespezifisch. Hier läßt sich für alle Gewebearten ein Koeffizient errechnen, der für das menschliche Weichteilgewebe bei $0,7 \text{ dB/MHz} \times \text{cm}$ liegt. Zum anderen ist

sie frequenzabhängig. Bei hohen Frequenzen gibt es einen höheren Energieverlust als bei niedrigeren in gleicher Tiefe.

2.7.1.2 Praktische Bedeutung

Die Basis der bildgebenden Ultraschallverfahren ist das sogenannte Puls-Echo-Prinzip. Hierbei wird ein Schallimpuls von 0,3-0,6 μ s Dauer in das Gewebe gesandt. Anschließend muß das Echo aus der vorab gewählten maximalen Tiefe abgewartet werden, bevor der nächste Impuls ausgesandt wird. Da die Schallausbreitungsgeschwindigkeit in den einzelnen Geweben bekannt ist (*s.o.*), kann über die Laufzeit der Impulse die Tiefe der reflektierenden Strukturen bestimmt werden.

Aus den beschriebenen Phänomenen der Reflexion und Absorption (*2.7.1.1*) resultiert oft ein Schallschatten, auch Schallauslöschung genannt. Treffen Ultraschallwellen auf Gewebe mit besonderer Ausprägung dieser Eigenschaften (insbesondere kalkhaltige Strukturen), ist dort nur schwer eine Darstellung möglich, eine diagnostische Aussage jenseits dieser „Barriere“ nur selten zu treffen.

Ein klassisches Verfahren der Wiedergabe der Strukturen auf einem Monitor ist das B-mode-Verfahren, „B“ steht hier für „brightness“ (engl. Helligkeit). Das Gewebemuster wird aufgrund der Dichteunterschiede in verschiedenen Graustufen abgebildet. Weiß als ein Extrem entspricht einer echoreichen Struktur (z.B. hoher Kollagengehalt wie Knochen), schwarz als anderes Extrem bedeutet geringe Reflexion, also echoarme Struktur (z.B. Flüssigkeit).

2.7.2 Dopplersonographie

2.7.2.1 Grundlagen

Der Dopplereffekt wurde zuerst vom Physiker und Mathematiker Christian J. Doppler (*29.11.1803 in Salzburg, † 17.3.1853 in Venedig) beschrieben. Grundlage der Entdeckung war die Erkenntnis, daß mechanische oder elektromagnetische Wellen durch die Reflexion an einer bewegenden Struktur eine Frequenzveränderung erfahren. Das bedeutet, auftreffender und reflektierter Impuls besitzen eine unterschiedliche Frequenz. Ist die Geschwindigkeit von Sender und ausgesandten Wellen stark divergent, ist die Frequenzverschiebung (Δf) direkt der Geschwindigkeit (v) des Objektes proportional. Hier gilt:

$$\Delta f \sim v$$

Bewegt sich der Reflektor auf die Schallquelle zu, ist die reflektierte Frequenz höher als die ursprüngliche Sendefrequenz. Der umgekehrte Fall tritt ein, wenn sich der Reflektor von der Schallquelle entfernt. Diesen Effekt kann man alltäglich beim Passieren lassen eines Blaulicht-Wagens oder eines pfeifenden Zuges beobachten. Nähert sich ein Krankenwagen dem menschlichen Ohr, erscheint das Martinshorn höher klingend als nachdem man ihn hat vorbeifahren lassen, er sich also wieder von uns entfernt. Würde das Fahrzeug stehen, wäre der Ton gleichbleibend und läge von der Frequenz zwischen diesen beiden.

Die folgende Abbildung verdeutlicht das Phänomen:

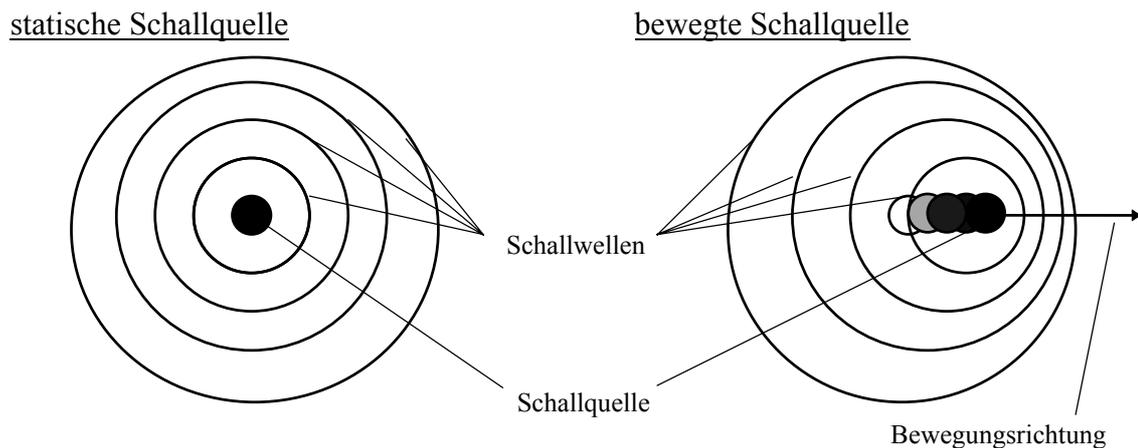


Abbildung 2: Der Dopplereffekt

In der linken Bildhälfte handelt es sich um eine statische, also stillstehende Schallquelle. Die von ihr ausgehenden Schallwellen verteilen sich gleichmäßig in allseits identischen Radien um den zentralen Ausgangspunkt.

In der rechten Bildhälfte wandert die Schallquelle auf den rechten Seitenrand zu. Kontinuierlich werden wieder gleichmäßige, kreisförmige Schallwellen in die Peripherie gesendet. Durch die Bewegung wird ihnen aber in einer bestimmten Richtung nachgefahren. Daher meint man, daß hier die Wellen öfter, in einer höheren Frequenz auftreten. Sie erscheinen auch nach dorthin „zusammengedrängt“. Dementsprechend treten die Schallwellen in der der Bewegung entgegengesetzten Richtung in weiteren Abständen auf, die Frequenz wird dort geringer.

Als Frequenzverschiebung (synonym: Dopplerschift, Δf , wobei f = Sendefrequenz) bezeichnet man den Unterschied zwischen Sende- und Empfangsfrequenz. Es gilt:

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

Man sieht die Abhängigkeit der Frequenzverschiebung Δf von der Sendefrequenz f , der Geschwindigkeit v (z.B. Geschwindigkeit des Blaulicht-Wagens, aber auch des fließendes Blutes), der Schallausbreitungsgeschwindigkeit c sowie vom Cosinus des Winkels ($\cos \alpha$), mit dem in der Ultraschalldiagnostik der Schallstrahl ein Blutgefäß kreuzt. Die gewählte Sendefrequenz und die Schallausbreitungsgeschwindigkeit im Gewebe sind konstant (2.7.1). Hieraus ist ersichtlich, daß theoretisch senkrecht auftreffende Ultraschallwellen keine Frequenzverschiebung erfahren (denn: $\cos 90^\circ = 0$, dementsprechend $\Delta f = 0$). In diesem Zusammenhang muß auch darauf hingewiesen werden, daß der Winkel zwischen Schallstrahl und Blutgefäß normalerweise nicht bekannt ist, also die Strömungsgeschwindigkeit dopplersonographisch nicht exakt gemessen werden kann. Tatsächliche Messungen können hier besser mit der Duplexsonographie durchgeführt werden (2.7.3).

2.7.2.2 Dopplerverfahren

In der heutigen Dopplersonographie kommen klassisch zwei Verfahren zum Einsatz, die Pulsed-wave- (pw-) sowie die Continuous-wave- (cw-) Dopplersonographie. Prinzipiell unterscheiden sie sich in der Anzahl der Kristalle, von denen aus die Impulse ausgesendet bzw. wieder aufgenommen werden.

Die cw-Dopplersonographie arbeitet mit mindestens zwei Kristallen, daher kann er kontinuierlich über den einen senden und parallel über den anderen Kristall empfangen. Dadurch fehlt aber jede Tiefenselektivität, das Dopplersignal setzt sich aus sämtlichen vom Schallstrahl getroffenen und streuenden bzw. reflektierenden Strukturen zusammen. So entsteht zum Beispiel das Signal bei der Beschallung einer Arterie aus arterieller und venöser Strömungsinformation, wenn auch die hinter der Arterie gelegene Begleitvene beschallt wird. Von Vorteil ist hier aber die korrekte Erfassung hoher Geschwindigkeiten, da das Alias-Phänomen (*s.u.*) nicht auftritt.

Die pw-Dopplersonographie arbeitet mit nur einem einzigen Kristall. Dies ist dadurch möglich, da er abwechselnd im Sende- und Empfangsbetrieb arbeitet. Durch die Zeitverzögerung zwischen Aussendung eines Ultraschallimpulses und Umschalten auf Empfang wird über die Laufzeit dieses Impulspaketes und die annähernd konstante Schallgeschwindigkeit im Gewebe (2.7.1) eine Tiefenzuordnung der reflektierenden Struktur ermöglicht. Daher muß vor dem Aussenden eines Impulses immer erst das Echo des direkt vorausgehenden abgewartet werden. Daraus läßt sich schließen, daß die Schallimpulse mit zunehmender Tiefe entsprechend später empfangen werden, da eine längere Zeitverzögerung beachtet werden muß. Die gewählte Untersuchungstiefe bestimmt somit die Pulsrepetitionsfrequenz.

Über das Meßvolumen (Sample Volume, SV) kann man die räumliche Ausdehnung der Empfangsregion variieren. Dieses wird bildlich oft als Fenster dargestellt, das man im Gewebe verschieben, vergrößern und verkleinern kann. Dadurch kann man den Blutfluß an nur einem gezielt angesteuerten Punkt messen. Von Nachteil ist bei der pw-Dopplersonographie die nur begrenzt meßbare korrekte Maximalgeschwindigkeit. Sie wird als Nyquist-Grenze bezeichnet und ist bei symmetrischer Skalierung für die positive und negative Richtung jeweils als die Hälfte der Pulsrepetitionsfrequenz (PRF) beschrieben:

$$\text{Nyquist-Grenze} = \text{PRF} / 2$$

Ist beispielsweise eine Pulsrepetitionsrate von 6000 Hz vorgegeben, beträgt die Nyquist-Grenze 3000 Hz bzw. -3000 Hz. Verschiebt man jedoch die Nulllinie nach unten oder oben und stellt nur eine Strömungsrichtung des Blutes dar, verdoppelt man den gewünschten Meßbereich.

Liegt die Spitzengeschwindigkeit trotzdem oberhalb der Nyquist-Grenze, kommt es zum sogenannten Alias-Phänomen. Hier werden bei der Monitorarstellung im Frequenzband (2.7.2.3) die Spitzen, die über dem Limit liegen, abgeschnitten und mit entgegengesetzter Strömungsrichtung dargestellt. Die Basis des abgetrennten Teils der Strömungsdarstellung wird immer mit der Basis an die größtmögliche Frequenzverschiebung der Gegenrichtung gesetzt. Dadurch kann bei Untersuchungen ein nicht mehr interpretierbares Strömungssignal entstehen.

Als theoretisches Problem ergibt sich aus diesem mathematischen Zusammenhang daher die Tatsache, daß eine hohe Eindringtiefe infolge der niedrigen Pulsrepetitionsfrequenz mit einer niedrigen Nyquist-Grenze einhergeht. Dies bedeutet in der Praxis, daß insbesondere in einer hohen Untersuchungstiefe schnelle Geschwindigkeiten nicht korrekt dargestellt werden können.

Um eine bessere Darstellung der Ergebnisse zu erzielen, können die empfangenen Impulse verstärkt werden, dies wird mit dem Begriff „gain“ (engl. Verstärkung) beschrieben. Über das Gesamt-Gain können alle Schallwellen gleichmäßig verstärkt werden. Problematisch kann hier die Wiedergabe der pw- / cw-Dopplersonographie sein, da es mit zunehmender Verstärkung zu einer scheinbaren Erhöhung der maximalen Frequenzverschiebung kommen kann. Daraus würde sich eine falsch hohe Maximalgeschwindigkeit ableiten.

2.7.2.3 Darstellung der Dopplersignale

Grundlage der Analyse der Dopplersignale ist der Vergleich der zurückgestrahlten Frequenzen mit den primär ausgesendeten. Das Spektrum der Differenz zwischen ursprünglicher und gestreuter / reflektierter Frequenz liegt bei den im klinischen Gebrauch üblichen Frequenzen bei bis 16 kHz¹⁰⁵. Dies entspricht dem akustisch hörbaren Bereich und kann daher durch einen Lautsprecher wiedergegeben werden. Desweiteren kann das empfangene Frequenzgemisch rechnerisch über eine Fourier-Analyse in seine einzelnen Sinusschwingungen aufgespalten werden. Über die Amplitude jeder einzelnen Sinusschwingung kann die Intensität des entsprechenden Frequenzanteils in Dezibel (dB) ermittelt und graphisch aufgezeichnet werden. Die Frequenz als Einheit der y-Achse kann gegen die Zeit auf der x-Achse aufgetragen werden. Die jeweilige Intensität in dB wird in verschiedenen farbigen Abstufungen kodiert.

Die folgende *Abbildung 3* stellt die praktische Anwendung dar:

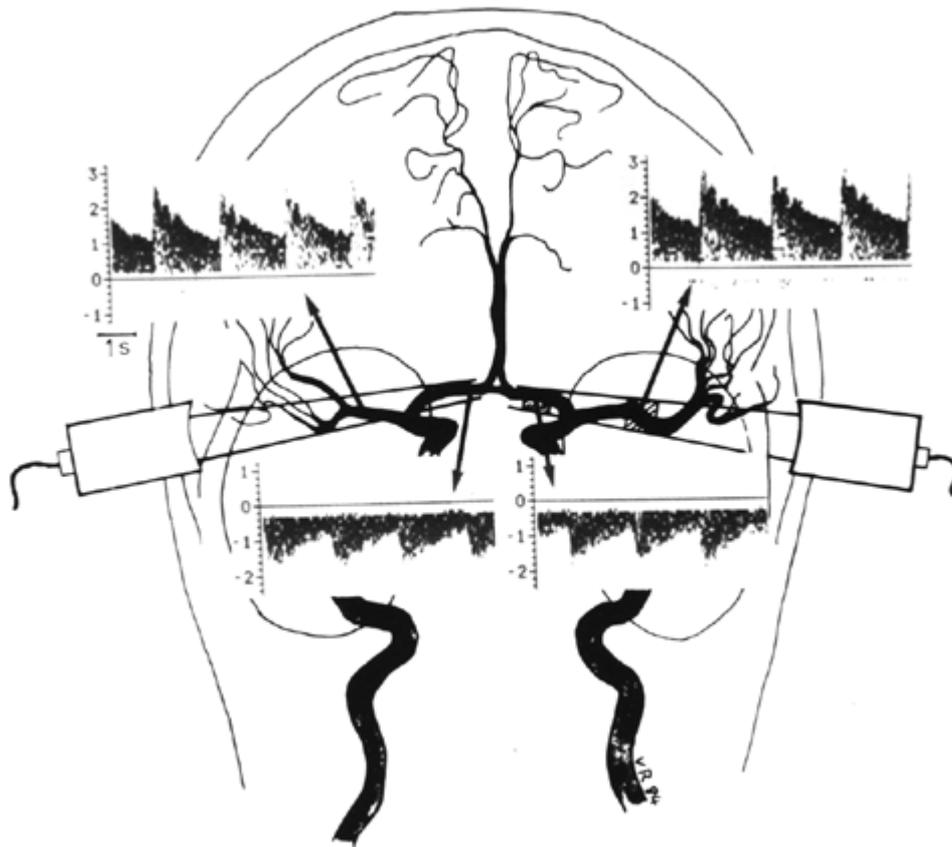


Abbildung 3: Darstellung der Dopplersignale in der intrakraniellen Anwendung

Dargestellt ist die Untersuchung der intrakraniellen Gefäße durch das Knochenfenster (2.4). Die Schallköpfe sind auf die linke bzw. rechte Temporalschuppe aufgesetzt. Im Hintergrund ist schematisch ein menschlicher Kopf eingezeichnet, desweiteren sind die ascendierenden ACI sowie die daraus entspringenden ACM und ACA zu sehen. Der Schallstrahl schneidet in seinem Verlauf jeweils zuerst die ACM, später dann die ACA (A1-Abschnitt). Aus den getroffenen Gefäßen kann je nach eingestellter Tiefe ein Dopplerspektrum zur Analyse des Blutflusses abgeleitet werden.

In der oberen Hälfte ist das Spektrum der ACM zu sehen, der Ausschlag (y-Achse) ist positiv. Dies bedeutet, daß das Blut auf die Schallsonde zufließt (2.7.2.2). Die Größe des Ausschlags kodiert die Flußgeschwindigkeit. In der unteren Hälfte ist das Spektrum der ACA aufgezeichnet, dazu muß im Vergleich zur ACM-Darstellung eine größere Tiefe gewählt werden. Hier ist der Ausschlag negativ, das Blut fließt vom Schallkopf weg. Die Geschwindigkeit ist gegen die Zeit (x-Achse) aufgetragen.

Entnommen aus Arnolds et al ⁴.

2.7.3 B-Bild-Verfahren und Duplexsonographie

Das konventionelle Duplexverfahren ist eine Kombination aus zweidimensionalem Schnittbild und einem Dopplerverfahren zur gezielten Ableitung von Strömungssignalen. Bei letzterem wendet man in der Regel die pw-Dopplersonographie an, Hauptgrund dafür ist der Vorteil der Tiefenselektivität. Die Strömungssignale werden als Frequenzspektrum wiedergegeben. Das Schnittbild entsteht aus dem in *Kapitel 2.7.1.2* erläuterten B-Bild-Verfahren, welches die Gewebestrukturen entsprechend ihrer Dichteunterschiede in verschiedenen Graustufen abbildet.

Durch die optische Darstellung des Gewebes im B-Bild kann der tatsächliche Verlauf eines Gefäßes ermittelt werden, d.h., der Winkel zwischen Gefäßachse und Dopplermeßstrahl kann bestimmt werden. Aufgrund dieser Darstellung kann auf dem Bildschirm ein im Meßvolumen platzierter Korrekturbalken entsprechend der tatsächlichen Strömungsrichtung platziert werden. Für dieses Verfahren ausgestattete Untersuchungsgeräte können dadurch die exakte, physiologische Strömungsgeschwindigkeit berechnen.

Für einen besseren Tiefenausgleich können Schallwellen in dieser Art der Darstellung in unterschiedlichen Regionen einzeln verstärkt werden (time-gain-control). Dem liegt zu Grunde, daß Echos aus größerer Tiefe eine geringere Energie aufweisen als solche aus oberflächlichen Schichten. Sie würden in ihrer Darstellung im B-Bild durch eine geringere Homogenität auffallen.

2.7.4 Farbkodierte Duplexsonographie

Die konventionelle Duplexsonographie ist eine Kombination aus der zweidimensionalen Schnittbild- sowie der Dopplersonographie. Bei dieser Verknüpfung werden mehrere Meßvolumina (2.7.2.2) auf benachbarten Ultraschall-Linien simultan angesteuert, also mehrere Schallstrahlen mit zahlreichen Fenstern nebeneinander gesetzt. Diese Technik wird Multi-gate-Verfahren genannt, über einzeln ansteuerbare Kanäle können die Meßvolumina einzeln geöffnet werden. Dies ermöglicht die gleichzeitige Untersuchung mehrerer Gefäße oder mehrerer Abschnitte eines Gefäßes, sofern diese den Meßstrahl schneiden. Dadurch kann neben den Weichteilstrukturen die Strömungssituation flächenhaft dargestellt werden.

Durch die Farbkodierung erhält man Aussagen über die Strömungsrichtung. In der Regel werden Strömungen, die sich auf die Sonde zu bewegen, rot dargestellt, in der Gegenrichtung blau.

Aus den einzelnen Geschwindigkeiten wird die mittlere Geschwindigkeit errechnet und in einen farbigen Punkt kodiert. Je höher diese ist, desto heller ist der zugeordnete rote bzw. blaue Farbton.

Zur Gewährleistung der räumlichen Auflösung muß eine Farbdoppleruntersuchung nach dem gepulsten Dopplerprinzip (2.7.2.2) arbeiten. Folglich ist man auch hier dem Alias-Phänomen (2.7.2.2) unterworfen. Wird die maximal mögliche Frequenzverschiebung einer Richtung überschritten, wird dies als abrupter Farbumschlag in den hellsten Farbton der Gegenrichtung dargestellt. So kann bei der Monitorarstellung der Blutfluß beispielsweise von dem einen Extrem orange-gelb in das andere Extrem türkis-blau umschlagen (*s.o.*).

2.7.5 Klinische Anwendung

2.7.5.1 Extrakranielle Untersuchung

Alle in diesem Kapitel dargestellten Systeme spielen bei der Untersuchung der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße eine Rolle. So kann man z.B. bei der Untersuchung von Karotisstenosen mit der Doppler- bzw. farbkodierten Duplexsonographie ähnlich beeindruckend genaue Ergebnisse wie beim bisherigen Goldstandard, der Angiographie (5.3) erzielen^{22,27,42}.

Die Klassifizierung einer Stenose der ACI ist weltweit noch nicht einheitlich geregelt. Generell geht man aber davon aus, daß eine Engstelle ab einem Stenosegrad von 70% und mehr als potentiell gefährlich hinsichtlich der Blutversorgung des Gehirns ist^{29,32,70}. Diesem Prozentsatz liegen aber je nach Studie unterschiedliche Bezugsgrößen zu Grunde. Große europäische Studien²⁹ beziehen sich auf den lokalen Stenosegrad. Er beschreibt das Verhältnis zwischen dem Restlumen des stenosierten Gefäßes und dem unstenosierten, anatomischen Durchmesser. Als nachteilig haben sich hier eine schlechte Korrelation zum hämodynamischen Ausmaß der Stenose sowie zum Bild der Karotisangiographie erwiesen^{22,84}. In aufwendigen amerikanischen Studien^{32,70} wurde der distale Stenosegrad errechnet. Dieser berechnet sich

aus Restlumen durch weiter distal gelegenen, freien Gefäßdurchmesser. Hier erhält man einen realistischen Eindruck über das hämodynamische Ausmaß der Engstelle. Die intrastenotische Blutflußgeschwindigkeit kann ebenfalls zur Qualifizierung einer Stenose herangezogen werden^{2,18,27,105}. Bis zu einem neunzigprozentigem Stenosegrad kann die systolische Maximalgeschwindigkeit zuverlässig auf den Stenosegrad bezogen werden.

Zusätzlich zur Stenosegradeinteilung können durch die farbkodierte Duplexsonographie die Plaques, die hauptverantwortlich für Lumeneinengungen sind (2.5.1), neben ihrer Identifizierung auch beschrieben werden. Man unterscheidet echoreiche, homogene Plaques von echoarmen, heterogenen^{14,71}. Letztere sind deutlich häufiger ulzeriert oder brüchig und stellen daher ein höheres Embolierisiko dar⁹⁵.

Ulzerationen und Nischen sind weitere Phänomene, deren Darstellung mit dieser Technik gelingt. Es handelt sich um Läsionen der Gefäßwand bzw. Einkerbungen von Plaques, die, ohne daß sie hämodynamische Relevanz besitzen, mit einem erhöhten embolischen Risiko einhergehen^{14,71,95,104}.

Als besonderes Problem sei hier noch auf Schallschatten (2.7.1.2) hingewiesen. Sie stellen ein häufiges Problem bei der Diagnose von Gefäßstenosen dar. Sie entstehen häufig aus echoreichen, kalkhaltigen Wandanteilen, die eine geringe bis komplette Ultraschallundurchlässigkeit verursachen können. Dies erschwert die Einsicht der in Schallausbreitungsgeschwindigkeit dahinter liegenden Strukturen.

2.7.5.2 Intrakranielle (transkranielle) Farbduplexuntersuchung

Die optische Darstellung des Ciculus arteriosus cerebri (2.3) gelingt nur mit der farbkodierten Duplexsonographie. Sie wird in diesem Gebrauch auch oft als TCCD bezeichnet, was sich aus dem englischen von „Transcranial Colour-Coded Duplex Ultrasound“ ableitet. Um in die gewünschte, tiefe Region des Schädels durch die Kalotte eindringen zu können, muß die gewählte Schallfrequenz niedriger als bei extrakraniellen Untersuchungen sein. Verglichen mit höheren Frequenzen gelingt dies aber nur auf Kosten einer schlechteren Punkt-zu-Punkt Auflösung (2.7.2.2).

2.7.5.3 Off-line-Auswertung

Die Untersuchung mit der farbkodierten Duplexsonographie kann parallel auf ein handelsübliches Videoband aufgezeichnet werden. Dies ermöglicht eine genauere Begutachtung auch durch hinzugezogene Untersucher zu einem späteren Zeitpunkt (Off-line-Auswertung).

2.8 Ziele der Arbeit

Als Beitrag zur Diskussion zum Gebrauch und Nutzen von Ultraschall-Kontrastmitteln wurde in der vorliegenden Arbeit das Produkt Levovist® (2.6.1) der Schering AG, Berlin, Deutschland getestet.

Teilnehmer unserer Studie waren Patienten, die zu Untersuchungen in das neurosonologische Labor der Universitätskliniken der Westfälischen Wilhelms-Universität (WWU) Münster kamen (3.1 / 3.2.1). In Betracht kamen jene, bei denen die routinemäßige, konventionelle Doppler- (2.7.2) bzw. die farbkodierte Duplexsonographie (2.7.4) kein ausreichend verwertbares Ergebnis erbrachte, d.h., bei denen die klinische Fragestellung offen blieb (1).

Das gesamte Patientengut konnte je nach individueller Fragestellung in drei Untergruppen (Patientenkohorten I - III) aufgeteilt werden, diese sind in den folgenden Unterpunkten beschrieben. Aufgelistet sind die Aspekte, die den Einsatz des Kontrastmittels gegenüber einer herkömmlichen Ultraschalluntersuchung rechtfertigen sollten.

Übergeordnete Ziele waren bei jedem Patienten die Beantwortung der klinischen Frage sowie die Vermeidung von Zusatzuntersuchungen.

Darüber hinaus soll in dieser Arbeit die Applikation des Kontrastmittels über eine Injektionspumpe untersucht werden.

2.8.1 Patientenkohorte I: Klassifizierung extrakranieller Stenosen

Das Problem bei diesen Patienten war die Darstellung der ACI. In der Untersuchung ging es um die exakte Bestimmung des vasalen Stenosegrades bzw. die sichere Abgrenzung zu einer Gefäßokklusion. Die extrakranielle Anwendung läßt sich zu folgenden drei Zielen zusammenfassen:

- Darstellung längerer Segmente der ACI

- Differenzierung zwischen einer Stenose und einer Okklusion der ACI
- Bestimmung eines verlässlicheren Stenosegrades der ACI durch Messung der intrastenotischen Flußgeschwindigkeit (2.7.5.1)

2.8.2 Patientenkohorte II: Darstellung eines intrakraniellen Kollateralkreislaufes

Hier ging es um den diagnostisch und prognostisch wichtigen Aspekt, ob ein Kollateralkreislauf durch den Circulus arteriosus cerebri (2.3) vorliegt. Grundlage dieser Frage war der Befund einer hämodynamisch relevanten extrakraniellen Stenose oder Okklusion der ACI. Ziel war die Darstellung einer fraglichen zusätzlichen oder kompletten Blutversorgung von kontralateral her oder aus dem vertebrobasilären Stromgebiet. Durch das Erreichen der folgenden Ziele sollte die Darstellung des möglichen Gefäßkranzes gelingen:

- Darstellung einer größeren Anzahl an Arterien bzw. längere Segmente einzelner Arterien: ACA / ACM / ACP / Äste der ACM (2.1)
- möglichst vollständige Darstellung der Gefäße des Circulus arteriosus cerebri: ACoA / ACoP

2.8.3 Patientenkohorte III: Darstellung spezieller intrakranieller Gefäßsegmente

Hinsichtlich der verfolgten Ziele handelt es sich bei diesen Patienten um eine heterogene Gruppe mit nicht einheitlicher Fragestellung. Einziges gemeinsames Kriterium war ein hämodynamisch irrelevanter Befund der extrakraniellen Untersuchung. Daher stand bei der intrakraniellen Untersuchung nicht die Frage nach einem Kollateralkreislauf im Vordergrund (2.8.2). Vielmehr ging es bei entsprechender Symptomatik (z.B. Patient mit erlittenem Insult) um einen allgemeinen Gefäßstatus. In wenigen Fällen ging es bei einem vermuteten vaskulären Prozeß um die direkte Darstellung eines speziellen Gefäßes. Wesentliche Ziele waren hier:

- Darstellung einer größeren Anzahl an Arterien bzw. längere Segmente einzelner Arterien: ACA / ACM / ACP / Äste der ACM (2.1)
- Bestimmung eines verlässlicheren Stenosegrades eines Gefäßes durch Messung der intrastenotischen Flußgeschwindigkeit (2.7.5.1)

3. METHODE

3.1 Untersuchungsablauf

Beide Untersuchungen, mit und ohne Kontrastmittel, wurden für die Off-line-Auswertung (2.7.5.3) auf einem VHS-Videoband aufgezeichnet. Dieses Vorgehen erlaubte die exakte, vergleichende Auswertung der Resultate unter Berücksichtigung des zuvor formulierten Problems. Diagnostisch relevante Bilder wurden in schwarz-weiß oder Farbe ausgedruckt.

Neben einer ausführlichen klinischen Anamnese (3.2.5) wurden Befunde aus zusätzlichen bildgebenden Untersuchungen gesammelt, mit unseren Ultraschallergebnissen verglichen und in die Diagnose mit einbezogen (3.2.5.5).

3.1.1 Native Untersuchung

Bei allen Patienten gehörte zu der Untersuchung routinemäßig eine cw-Doppleruntersuchung (2.7.2.2) der Halsarterien. Diese umfaßte die jeweils linke und rechte ACC / ACE / ACI / A. vertebralis sowie die A. supratrochlearis. Desweiteren wurde ein Kompressionstest der A. facialis / temporalis superficialis durchgeführt. Die intrakraniellen Gefäße des Circulus arteriosus cerebri (2.3) und die intrakraniellen Abschnitte der Aa. vertebrales und die A. basilaris (2.1) wurden mit der pw-Dopplertechnik (2.7.2.2) untersucht. Für die Untersuchung wurde der Multidop X bzw. X2 oder X4 (DWL, Sipplingen, Deutschland) mit 4-, 8- bzw. 2-MHz-Schallköpfen eingesetzt.

Die Karotiden und die Vertebralarterien wurden ebenso wie die oben erwähnten basalen intrakraniellen Gefäße mit der Farbduplex-Technik untersucht. Als entsprechendes Gerät stand das Sonos 2500 (Hewlett Packard, Palo Alto, USA) zur Verfügung. Im Einsatz waren ein 7,5-MHz-Linearschallkopf sowie ein 2,0-MHz-Sektorschallkopf.

3.1.2 Kontrastmittel-Untersuchung

Die kontrastmittelunterstützten Farbduplex-Untersuchungen fanden unter den selben Bedingungen wie in *Kapitel 3.1.1* beschrieben statt, immer direkt im Anschluß an die native Untersuchung.

Bei der Untersuchung mit Levovist[®] wurde eine Suspension mit 4 g des Echoverstärkers und einer Konzentration von 400 mg/ml über eine am Arm gelegte venöse Butterfly-Kanüle infundiert. Ein kontinuierlicher Fluß von 2,5 ml/min wurde durch eine elektrische Spritzenpumpe (P400 Anästhesie-Spritzenpumpe, IVAC Medizintechnik GmbH, Gießen, Deutschland) gewährleistet.

Waren die auf diese Weise erzielten Ergebnisse noch nicht zufriedenstellend, wurde die selbe Gabe Levovist[®] noch einmal durch eine manuelle Bolusinjektion gegeben (2.6.2). Hierdurch sollte die intravasale Konzentration und somit auch die Echoverstärkung maximal erhöht werden.

Direkt nach der Untersuchung wurde das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein eines diagnostischen Vorteils schriftlich dokumentiert.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick, wie häufig das Kontrastmittel appliziert wurde und welche Untersuchung anschließend durchgeführt wurde.

Tabelle 1: Untersuchungen mit Levovist[®]

	intrakraniell einseitig	extrakraniell einseitig	intrakraniell beidseitig	insgesamt
1 Gabe	58	17	1	76
2 Gaben	2	0	0	2
1 Gabe + Bolus	8	0	0	8
2 Gaben + Bolus	1	0	0	1

Zu beachten ist, daß 14 Patienten extra- und intrakraniell mit dem Kontrastmittel untersucht wurden (3.2.4.4). Bei dem überwiegenden Teil der durchgeführten Untersuchungen reichte die einmalige Gabe ohne zusätzlichen Bolus. Bei einem Patienten reichte das Zeitfenster einer einzigen Applikation für eine beiderseitige intrakranielle Untersuchung.

3.1.3 Analyse der Untersuchungen

3.1.3.1 Extrakranielle Untersuchungen: Patientenkohorte I

Die Klassifizierung der extrakraniellen Stenosen geschah unter Einbeziehung der maximalen systolischen Geschwindigkeit im sogenannten Jet, der Verbreiterung des poststenotischen Spektrums, der maximalen systolischen Geschwindigkeit in der poststenotischen ACI, der Blutflußrichtung durch die A. ophthalmica (2.2), des Vor-

handenseins eines Kollateralflusses über die kommunizierende Arterien (2.3), der Asymmetrie in der Pulsatilität sowie der absoluten Geschwindigkeit in den ACC und in den ACM ²².

Eine systolische Spitzengeschwindigkeit von mehr als 120 cm/s war die Schwelle für eine Stenose über 50%, abgesehen von subtotalen Stenosen mit einem variablen Signal ⁴². Für den Fall von indirekten hämodynamischen Kriterien ¹⁰⁷ (z.B. eine verminderte Perfusion der ACC oder der ACM oder das Auftreten eines Kollateralflusses über die ACoA, die ACoP oder die A. ophthalmica) wurde die Stenose als über 80% klassifiziert. Die Okklusion eines Gefäßes wurde beim kompletten Fehlen eines feststellbaren Blutflusses in und über der Stenose diagnostiziert, zusätzlich mußten korrespondierende indirekte hämodynamische Kriterien erfüllt sein. Atherosklerotische Plaques mit einer Stenose von weniger als 50% wurden entsprechend ihrer Lumeneinengung im B-mode-Ultraschall klassifiziert (2.7.1.2) ^{18,22,42}.

In der Off-line-Analyse der nativen und echoverstärkten Untersuchung wurden jeweils die folgenden Parameter ausgewertet:

- systolische Spitzengeschwindigkeit in der maximalen Stenose („Peak“)
- Länge des dargestellten farbkodierten Blutflusses in vier Segmenten der ACI, jeweils 1 cm lang, beginnend an der Aufzweigung der ACC in ACI und ACE
- Möglichkeit, in den vier oben genannten Segmenten ein Dopplerspektrum zu empfangen

Tabelle 2 im folgenden Kapitel zeigt den in dieser Studie zur Off-line-Auswertung (2.7.5.3) benutzten Datenerfassungsbogen.

3.1.3.2 Intrakranielle Untersuchungen: Patientenkohorte II und III

Die Ergebnisse der beiden Kohorten wurden prinzipiell gleich ausgewertet, bei Patientenkohorte II stand jedoch die Frage nach einem Kollateralkreislauf im Vordergrund (2.8.2), bei Patientenkohorte III die Darstellung spezieller Gefäßsegmente (2.8.3). Bei der letzteren war der extrakranielle Befund der Karotiden hämodynamisch unauffällig.

Die Untersuchungen vor der Kontrastmittelgabe wurden in der Farbduplexsonographie mit einer niedrigen Pulsrepetitionsrate durchgeführt. So sollten niedrige Flußgeschwindigkeiten oder der Blutfluß in Gefäßen mit einem ungünstigen Be-

schallungswinkel dargestellt werden. In dieser Einstellung trat gehäuft das Alias-Phänomen (2.7.2.2) auf, wodurch wichtige Informationen verloren gingen. Während der Untersuchung mit Echoverstärkung konnte in der Regel die Pulsrepetitionsrate aufgrund des stärkeren empfangenen Signals hochgesetzt werden.

In der Off-line-Analyse der nativen und echoverstärkten Untersuchung wurden jeweils die folgenden 16 Parameter ausgewertet:

- (1)-(7) Länge der farbkodiert dargestellten Blutsäule der Gefäße, wobei
 - (1) ACM, Hauptstamm
 - (2) ipsilaterale ACA, A1-Segment
 - (3) kontralaterale ACA, A1-Segment
 - (4) ipsilaterale ACoP
 - (5) ipsilaterale ACP, P1-Segment
 - (6) ipsilaterale ACP, P2-Segment
 - (7) kontralaterale ACP, P1-Segment
- (8)-(14) Möglichkeit, in den oben genannten Gefäßabschnitten ein pw-Dopplerspektrum ableiten zu können
- (15) Möglichkeit, in der ACoA ein pw-Dopplerspektrum ableiten zu können
- (16) Anzahl der im Farbduplex darstellbaren Äste der ACM

Die Länge der ACoA konnte wegen ihrer räumlichen Nähe zu den ACA nicht fest umrissen eingesehen werden (2.1). Aufgrund ihrer Fließeigenschaften in ihrer medianen Position konnte aber - sofern das Gefäß entsprechend angelegt war - immer ein Spektrum eindeutig abgeleitet werden.

Die folgende *Tabelle 2* zeigt den in dieser Studie zur Off-line-Auswertung (2.7.5.3) benutzten Datenerfassungsbogen.

Tabelle 2: Datenerfassungsbogen zu den Untersuchungen der Patienten mit und ohne Kontrastmittel

1x4g Levovist® mit Pumpe 150 ml/h [1 / 0]	
2x4g Levovist® mit Pumpe 150 ml/h [1 / 0]	
Bolus nötig [1 / 0]	
Bolus [1 / 0]	
Frage an Ultraschall	
hat Kontrastmittel Frage beantwortet [1 / 0]	
Duplexsonographie ohne Levovist®	
ACI ipsil., 0-1 cm, Länge der dargestellten Farbsäule [cm]	
1-2 cm, Länge der dargestellten Farbsäule [cm]	
2-3 cm, Länge der dargestellten Farbsäule [cm]	
3-4 cm, Länge der dargestellten Farbsäule [cm]	
0-1 cm Spektrum ableitbar [1 / 0]	
1-2 cm Spektrum ableitbar [1 / 0]	
2-3 cm Spektrum ableitbar [1 / 0]	
3-4 cm Spektrum ableitbar [1 / 0]	
maximale systolische Geschwindigkeit in Stenose [cm/s]	
maximale diastolische Geschwindigkeit in Stenose [cm/s]	
ACM ipsil., darstellbare Länge [cm]	
maximale systolische Geschwindigkeit [cm/s]	
maximale diastolische Geschwindigkeit [cm/s]	
Anzahl der Äste der ACM	
ACA1 ipsil., darstellbare Länge [cm]	
maximale systolische Geschwindigkeit [cm/s]	
maximale diastolische Geschwindigkeit [cm/s]	
ACA1 kontral., darstellbare Länge [cm]	
maximale systolische Geschwindigkeit [cm/s]	
maximale diastolische Geschwindigkeit [cm/s]	
ACoA, darstellbare Länge [cm]	
maximale systolische Geschwindigkeit [cm/s]	
maximale diastolische Geschwindigkeit [cm/s]	
ACP1 ipsil., darstellbare Länge [cm]	
maximale systolische Geschwindigkeit [cm/s]	
maximale diastolische Geschwindigkeit [cm/s]	
ACP1 kontral., darstellbare Länge [cm]	
maximale systolische Geschwindigkeit [cm/s]	
maximale diastolische Geschwindigkeit [cm/s]	
ACP2 ipsil., darstellbare Länge [cm]	
maximale systolische Geschwindigkeit [cm/s]	
maximale diastolische Geschwindigkeit [cm/s]	
ACoP ipsil., darstellbare Länge [cm]	
maximale systolische Geschwindigkeit [cm/s]	
maximale diastolische Geschwindigkeit [cm/s]	

Duplexsonographie mit LEVOVIST®	
ACI ipsil., 0-1 cm, Länge der dargestellten Farbsäule [cm]	
1-2 cm, Länge der dargestellten Farbsäule [cm]	
2-3 cm, Länge der dargestellten Farbsäule [cm]	
3-4 cm, Länge der dargestellten Farbsäule [cm]	
0-1 cm Spektrum ableitbar [1 / 0]	
1-2 cm Spektrum ableitbar [1 / 0]	
2-3 cm Spektrum ableitbar [1 / 0]	
3-4 cm Spektrum ableitbar [1 / 0]	
maximale systolische Geschwindigkeit in Stenose, gain vernünftig eingestellt [cm/s]	
maximale diastolische Geschwindigkeit in Stenose, gain vernünftig eingestellt [cm/s]	
ACM ipsil., darstellbare Länge [cm]	
maximale systolische Geschwindigkeit [cm/s]	
maximale diastolische Geschwindigkeit [cm/s]	
Anzahl der Äste der ACM	
ACA1 ipsil., darstellbare Länge [cm]	
maximale systolische Geschwindigkeit [cm/s]	
maximale diastolische Geschwindigkeit [cm/s]	
ACA1 kontral., darstellbare Länge [cm]	
maximale systolische Geschwindigkeit [cm/s]	
maximale diastolische Geschwindigkeit [cm/s]	
ACoA, darstellbare Länge [cm]	
maximale systolische Geschwindigkeit nach Regulation [cm/s]	
maximale diastolische Geschwindigkeit nach Regulation [cm/s]	
ACP1 ipsil., darstellbare Länge [cm]	
maximale systolische Geschwindigkeit nach Regulation [cm/s]	
maximale diastolische Geschwindigkeit nach Regulation [cm/s]	
ACP1 kontral., darstellbare Länge [cm]	
maximale systolische Geschwindigkeit nach Regulation [cm/s]	
maximale diastolische Geschwindigkeit nach Regulation [cm/s]	
ACP2 ipsil., darstellbare Länge [cm]	
maximale systolische Geschwindigkeit nach Regulation [cm/s]	
maximale diastolische Geschwindigkeit nach Regulation [cm/s]	
ACoP ipsil., darstellbare Länge [cm]	
maximale systolische Geschwindigkeit nach Regulation [cm/s]	
maximale diastolische Geschwindigkeit nach Regulation [cm/s]	
Ultraschalldiagnose: Kollateralversorgung über Stenose / Okklusion	
ACoA nur zur ACA, d.h. ipsilat. ACA orthograd [1 / 0]	
ACoA zur ACM, d.h. ipsilat. ACA retrograd [1 / 0]	
ACoP [1 / 0]	
Angiographiediagnose: Kollateralversorgung über Stenose / Okklusion	
Intraarterielle DSA [1] (ggf. auch MRA [2], CTA [3])	
ACoA nur zur ACA, d.h. ipsilat. ACA orthograd [1 / 0]	
ACoA zur ACM, d.h. ipsilat. ACA retrograd [1 / 0]	
ACoP [1 / 0]	
Diagnose	

3.1.4 Kosten

Die in diesem Kapitel aufgelisteten Kosten sind der aktuellen „Gebührenordnung für Ärzte“ entnommen ¹¹. Sie setzt das ärztliche Honorar gegenüber Privatpatienten fest. In Klammern steht die entsprechende Nummer der Leistung. Dokumentiert sind hier jeweils die einfach zu berechnende Sätze. Für diese medizinisch-technischen Leistungen darf aber im Rahmen der sogenannten Regelspanne maximal der 1,8fache Gebührensatz veranschlagt werden.

Die Untersuchung der Strömungsverhältnisse in den hirnversorgenden Arterien und in den Periorbitalarterien mit direktonaler Ultraschall-Dopplertechnik bzw. die transkranielle dopplersonographische Untersuchung, jeweils einschließlich graphischer Registrierung, wird mit jeweils 74,10 DM (645 / 649) abgerechnet. Die intravenöse Einbringung eines Kontrastmittels mittels Injektion oder Infusion von maximal zehn Minuten (2.6.2) Dauer kostet 11,40 DM (344).

Eine Flasche Levovist[®] mit 4g Granulat kostet inklusive Lösungsmittel, Entnahmedorn und Einmalspritze 215,20 DM ⁸³.

3.2 Patienten

3.2.1 Allgemeines

In einem Zeitraum von vier Monaten (1998 / 99) wurden im neurosonologischen Labor der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Universitätskliniken der WWU Münster 637 Patienten untersucht. Bei 133 von ihnen (21%) wurde die Diagnose einer hämodynamisch relevanten extrakraniellen ACI-Stenose (>70%) bzw. - Okklusion gestellt.

3.2.2 Einschlußkriterien

Für eine Untersuchung unter dem Einsatz des Kontrastmittel (2.6.1) kamen jene Patienten in Frage, bei denen die klinische Fragestellung mit dem routinemäßigen Ultraschallverfahren (3.1.1) nicht genau beantwortet werden konnte (1).

War die Indikation für eine Untersuchung mit Levovist[®] gegeben, mußten die über das Präparat und Vorgehen aufgeklärten Patienten lediglich mündlich ihr Einverständnis dazu erklären. Dies geschah ausnahmslos.

3.2.2.1 Kriterien der Patientenkohorte I

Indikationen für den Einsatz des Kontrastmittels waren:

- eindeutige Lokalisation und Länge einer Stenose der ACI
- exakte maximale Flußgeschwindigkeit innerhalb einer Engstelle der ACI zur Bestimmung des (hämodynamisch relevanten) Stenosegrades
- Differenzierung zwischen höchstgradiger / subtotaler Stenose und Okklusion der ACI

3.2.2.2 Kriterien der Patientenkohorte II

Die Applikation von Levovist[®] erfolgte mit dem Ziel:

- Diagnose eines vorhandenen bzw. nicht vorhandenen Kollateralflusses über die ACoA / ACoP (2.3) im Falle einer extra- oder intrakraniellen hämodynamisch relevanten Stenose

3.2.2.3 Kriterien der Patientenkohorte III

Hier ging es um folgende Aspekte:

- Visualisierung bestimmter Gefäße bzw. bestimmter Gefäßabschnitte bei entsprechender klinischer Fragestellung
- maximale systolische bzw. enddiastolische Fließgeschwindigkeit in bestimmten Gefäßabschnitten
- hämodynamisch irrelevanter Befund der ACI

3.2.3 Ausschlußkriterien

Einziges sicheres Ausschlußkriterium (absolute Kontraindikation) war - neben dem Willen des Patienten - eine Galaktoseunverträglichkeit ⁵. Diese konnte keiner der Patienten bestätigen. Desweiteren gab niemand eine Erkrankung aus der Liste der relativen Kontraindikationen an, diese hätte eine Durchführung der Untersuchung nicht zugelassen (2.6.1).

3.2.4 Zusammensetzung der Patientenkohorten

Der Altersdurchschnitt der insgesamt 62 Patienten (44 Männer, 18 Frauen) lag bei 64,5 Jahren.

3.2.4.1 Patientenkohorte I (extrakranielle ACI)

Mit dem Kontrastmittel wurden 17 extrakranielle ACI von 15 Patienten untersucht, also zwei Patienten beiderseits (sechs Frauen, neun Männer, im Alter zwischen 36 und 76 Jahren, im Schnitt 65 Jahre).

3.2.4.2 Patientenkohorte II (intrakranieller Kollateralkreislauf)

Levovist[®] wurde 50 mal bei 44 Patienten für die transtemporale Verstärkung hinsichtlich der Darstellung eines Kollateralkreislaufes eingesetzt. Hier wurden sechs Patienten beiderseits untersucht (13 Frauen, 31 Männer, im Alter zwischen 35 und 85 Jahren, im Schnitt 63 Jahre).

3.2.4.3 Patientenkohorte III (intrakranielle Gefäßsegmente)

In dieser Gruppe fanden bei 15 Patienten entsprechende Untersuchungen statt (sechs Frauen, neun Männer, im Alter zwischen 58 und 87 Jahren, im Schnitt 71 Jahre).

3.2.4.4 Patienten in mehreren Kohorten

Bei 14 Patienten war sowohl für die extra- als auch für die intrakranielle Darstellung der Gefäße eine Kontrastmittelgabe nötig. Dadurch entstand zusätzlich eine höhere Anzahl an Untersuchungen als an Patienten (*3.1.2, Tabelle 1*). Sie gehörten alle jeweils der Patientenkohorte I und II an. Gemeinsame Problematik war bei ihnen sowohl die Klassifizierung einer hämodynamisch relevanten Stenose als auch die daraus resultierende Fragestellung, ob ein intrakranieller Kollateralkreislauf bei insuffizientem Schallfenster vorhanden ist.

3.2.5 Patientenanamnese

Zu jedem Patienten wurde eine ausführliche Anamnese erhoben, die Informationen wurden auf einem Fragebogen gesammelt (*siehe Tabelle 3*). Hierbei ging es um stationäre / ambulante Zugehörigkeit, aktuelle Medikation, Herz-Kreislauf-Status, Risikofaktoren, neurologische Vorgeschichte, Vorbefunde, Zusatzuntersuchungen sowie um das aktuelle, die Untersuchung erfordernde Ereignis.

Tabelle 3: Dokumentation der Patientendaten

NAME	
VORNAME	
Telefon	
Geburtstag [TT.MM.JJ]	
Alter [Jahre]	
Geschlecht: männlich=0, weiblich=1	
Datum der Untersuchung [TT.MM.JJ]	
Neurologie [1 / 0]	
sonstige Fachrichtung	
ambulant=1, stationär=2	
interessierendes Gefäß ACI(ex)=1, ACI(in)=2 ,ACM=3 ,ACA=4 ,ACP=5, Koll.=6	
Seite rechts=0, links=1	
MEDIKAMENTE	
Acetylsalicylsäure [1 / 0]	
Ticlopidin [1 / 0]	
Clopidogrel [1 / 0]	
Heparin s.c. [1 / 0]	
Heparin i.v. [1 / 0]	
Phenprocoumon [1 / 0]	
andere Medikamente	
RISIKOFAKTOREN	
Nikotin jetzt [1 / 0]	
arterielle Hypertonie [1 / 0]	
Diabetes mellitus [1 / 0]	
Hyperlipidämie [1 / 0]	
GEFÄßSYSTEM	
Herzinfarkt [1 / 0]	
Angina pectoris [1 / 0]	
künstliche Herzklappe [1 / 0]	
- wenn [1], welche	
absolute Arrhythmie [1 / 0]	
Claudicatio intermittens [1 / 0]	

KLINIK, zerebrales / okuläres Ereignis	
ipsilateraler Infarkt / PRIND [1 / 0]	
ipsilaterale TIA (<24h) [1 / 0]	
ipsilateraler Zentralarterienverschluß [1 / 0]	
ipsilaterale Amaurosis fugax [1 / 0]	
ipsilaterale Ischämische Ophthalmopathie [1 / 0]	
letztes ipsilaterales Ereignis vor ... Tagen	
>1 ipsilaterales zerebrales / okuläres Ereignis [1 / 0]	
Ereignis kontralateral [1 / 0]	
Ereignis vertebrobasilär [1 / 0]	
Beschreibung	
CCT nach letztem zerebralem Ereignis [1 / 0]	
am [TT.MM.JJ]	
normal [1 / 0]	
passender Territorialinfarkt [1 / 0]	
passende Lakune [1 / 0]	
passender Grenzzoneninfarkt [1 / 0]	
passende Mikroangiopathie [1 / 0]	
klinisch stummer ipsilateraler Territorialinfarkt [1 / 0]	
weitere Infarkte	
MRT nach letztem zerebralem Ereignis [1 / 0]	
am [TT.MM.JJ]	
normal [1 / 0]	
passender Territorialinfarkt [1 / 0]	
passende Lakune [1 / 0]	
passender Grenzzoneninfarkt [1 / 0]	
passende Mikroangiopathie [1 / 0]	
klinisch stummer ipsilateraler Territorialinfarkt [1 / 0]	
weitere Infarkte	
DSA [TT.MM.JJ]	
Stenosegrad ipsilateral	
Dissekat [1 / 0]	
CTA [TT.MM.JJ]	
Stenosegrad ipsilateral	
Dissekat [1 / 0]	
MRA [TT.MM.JJ]	
Stenosegrad ipsilateral	
Dissekat [1 / 0]	
ULTRASCHALL der extrakraniellen Gefäße	
ACI ipsilateral [Plaques<40%, sonst %]	
ACI kontralateral [Plaques<40%, sonst %]	
A. vertebralis ipsilateral [Plaques<40%, sonst %]	
A. vertebralis kontralateral [Plaques<40%, sonst %]	
A. ophthalmica [0=orthograd, 1=retrograd]	

3.2.5.1 Patientenzugehörigkeit

56 der 62 Patienten wurden in der Klinik und Poliklinik für Neurologie behandelt, davon kamen 21 Patienten zu einer ambulanten Untersuchung, 35 waren stationär aufgenommen. Die übrigen sechs Patienten kamen im Rahmen einer konsiliarischen Vorstellung aus anderen Kliniken.

Tabelle 4: Patientenherkunft

Klinik	ambulant	stationär	gesamt
Neurologie	21	35	56
Neurochirurgie	0	1	1
Herz-Thorax-Gefäßchirurgie	0	1	1
Chirurgie	1	1	2
Kardiologie	0	1	1
Onkologie	0	1	1
gesamt	22	40	62

3.2.5.2 Gerinnungshemmende Medikamente

60 Patienten waren antikoagulatorisch eingestellt, dies umfaßte sowohl die Langzeitbehandlung mit Phenprocoumon als auch die kurzfristige systemische Prophylaxe mit z.B. einem Heparin-Perfusor. Lediglich ein Patient bekam keine Thrombozytenaggregationshemmer, bei einem fehlten die Angaben.

Tabelle 5: Antithrombotische Medikation

Acetylsalicylsäure	20
Clopidogrel	3
Acetylsalicylsäure + Clopidogrel	1
Ticlopidin	4
Heparin i.v.	14
Heparin s.c.	2
Phenprocoumon	10
keine thrombotische Medikation	1
keine Angabe	1

Anmerkung:

Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Ticlopidin: Thrombozytenaggregationshemmer
Heparin, Phenprocoumon: Antikoagulantien

3.2.5.3 Kardiovaskulärer, zerebrovaskulärer und peripher-arterieller Status

Die diesbezüglich relevanten Informationen wurden von den behandelnden Ärzten der Station oder der Poliklinik gesammelt. Ergänzt wurden sie durch eine eigens durchgeführte Befragung der Patienten oder durch die Recherche in alten, archivierten Briefen oder Befunden.

Hier ging es einerseits um Herz und periphere Gefäße betreffende, bestehende systemische Erkrankungen (auch im Sinne einer allgemeinen atherosklerotische Erkrankung):

- Herzinfarkte
- Angina pectoris
- Claudicatio intermittens

In Hinblick auf potentiell embolische Quellen fragte man nach:

- Vorhandensein einer künstlichen Herzklappe (wenn ja, welche)
- absolute Arrhythmie

Insgesamt ging es dabei um die Gewinnung eines generellem, patientenbezogenem Risikoprofils.

Tabelle 6: Gefäßstatus

Herzinfarkt	8
Angina pectoris	2
Absolute Arrhythmie	3
Periphere Verschlusskrankheit	4
Koronare Herzkrankheit	2
Claudicatio intermittens	1
künstliche Herzklappe	0

Auf der anderen Seite waren speziell Erkrankungen der supraaortalen Äste von Interesse. Im Rahmen der Anamnese wurden hier folgende Ereignisse oder bekannte Hirngefäßkrankheiten notiert (wenn ja mit Datum):

- in Bezug auf die jeweils untersuchte Seite stattgefundenene Insulte
- in Bezug auf die jeweils untersuchte Seite stattgefundenene flüchtige Insulte, sogenannte transitorische ischämische Attacken
- bekannter ipsilateraler Zentralarterienverschluss

- bekannte ipsilaterale Amaurosis fugax
- bekannte ipsilaterale ischämische Ophthalmopathie
- Veränderungen der extrakraniellen Arterien
- sonstige intrakranielle Schädigungen, z.B. Blutungen
- mehr als ein stattgehabter Insult
- stattgehabter Insult kontralateral zur untersuchten Seite
- stattgehabter Insult vertebrobasilär
- zeitliche Latenz zum letzten Insult

Tabelle 7: zerebrovaskulärer Befund

Infarkt	37
flüchtiger Insult (Defizit < 24 h)	6
Amaurosis fugax	2
ischämische Ophthalmopathie	1
Thalamusblutung	1
Subarachnoidalblutung	1

Patienten mit...	
> als 1 Infarkt	18
Infarkt kontralateral	5
Infarkt vertebrobasilär	7

letzter Infarkt vor:	
0 - 2 Tagen	10
3 - 7 Tagen	7
8 - 28 Tagen	6
29 - 365 Tagen	6
> 365 Tagen	15

3.2.5.4 Risikofaktoren

Zu folgende Risikofaktoren, die nach allgemeiner Lehrbuchmeinung atherosklerotische Prozesse begünstigen, wurden die Patienten befragt ⁸⁰ (Tabelle 8):

- Aktueller Nikotinabusus

Einzig relevant war hier die Frage nach der aktuellen Gewohnheit, zwischen Art und Menge des Konsums wurde nicht differenziert. Für Ex-Raucher galt, daß die letzte Zigarette vor mindestens sechs Monaten geraucht worden sein muß.

- Hypertonie

Ein Patient wurde als Hypertioniker klassifiziert, wenn er von dieser Krankheit berichten konnte, er blutdrucksenkende Medikamente nahm oder ein Hy-

pertonus während der stationären Aufnahme neu festgestellt wurde. Maßstab waren hierbei die WHO-Kriterien⁴⁴ von über 140/90 mmHg.

- Diabetes mellitus

Für die Einstufung eines Patienten als Diabetiker beriefen wir uns auf die aktuelle Anamnese (z.B. bei einem schon bekannten, behandelten Diabetes mellitus) sowie auf neue Befundkonstellationen (WHO-Kriterien: Blutglukosekonzentration des nüchternen Patienten von über 120 mg/dl).

- Hyperlipoproteinämie

Hier galten die Einnahme lipidsenkender Medikamente und die Analyse-Grenzwerte des Zentrallaboratoriums der Universitätskliniken der WWU Münster (Leitung: Univ.-Prof. Dr. med. G. Assmann) als Orientierung. Dieses hält sich an die Empfehlungen der „International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease“⁵³. Letztere beinhaltet Grenzwerte als internationale Richtlinie zur Bekämpfung der Koronaren Herzkrankheit.

Tabelle 8: Risikofaktoren

Nikotinabusus	14
arterieller Hypertonus	36
Diabetes mellitus	16
Hyperlipidämie	21

3.2.5.5 Zusatzuntersuchungen

Hier ging es um die Frage, in wie fern anamnestische Insultangaben durch eine passende Computer- oder Magnetresonanztomographie-Untersuchung ergänzt werden konnten. Von besonderem Interesse war, ob eine entsprechende Darstellung der Gefäße durch eine Digitale Subtraktionsangiographie (DSA), eine Computertomographieangiographie (CTA) oder eine Magnetresonanztomographieangiographie (MRA) erfolgt war. Die hier gewonnen Ergebnisse konnten mit den in der Ultraschalluntersuchung erzielten Diagnosen verglichen werden (4.4).

Angiographien, die vor über zwölf Monaten stattgefunden hatten, wurden nicht in die Studie mit aufgenommen. Dieser Zeitraum wurde möglichst eng gehalten, da für den Vergleich der Ergebnisse zwischen den beiden Untersuchungen so wenig Zeit

wie möglich vergangen sein sollte. Vorrangiger Grund dafür war die Überlegung, daß progrediente, atheromatöse Prozesse neue Blutflußverhältnisse mit sich bringen können.

3.3 Dokumentation und Auswertung

3.3.1 Datenerfassung

Die Erfassung der Patientendaten sowie deren Auswertung erfolgte mit dem Programm Excel 7.0 for Windows[®] (Microsoft Corporation, USA).

3.3.2 Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung wurde ebenfalls mit Excel 7.0 for Windows[®] (Microsoft Corporation, USA) vorgenommen, in Ergänzung dazu wurde noch das Programm SPSS for Windows[®] 5.01 (SPSS Inc., Chicago IL, USA) angewendet.

Mittelwerte werden \pm Standardabweichung angegeben.

Die folgenden zwei statistischen Verfahren kamen in der vorliegenden Studie zum Einsatz:

- Wilcoxon-Test

Die Beurteilung der 16 Parameter der intrakraniellen Untersuchungen (3.1.3.2) erfolgte unter Zuhilfenahme dieses nichtparametrischen Tests.

Nichtparametrische Tests werden auf normalverteilte und nichtnormalverteilte Stichproben angewandt. Der Wilcoxon-Test ordnet die Werte zweier Stichproben in Rängen an und bildet Rangsummen, diese können dann verglichen werden.

- Friedman-Varianzanalyse

Werden nicht zwei, sondern mehrere nichtparametrische Stichproben miteinander verglichen, kommt diese Analyse zur Anwendung. Sie entspricht im Aufbau dem Wilcoxon-Test und benutzt ebenfalls Rangsummen.

Bei der extrakraniellen Untersuchung wurde für die Berechnung der Farbsäulen der vier Segmente der ACI sowie die jeweilige Möglichkeit, dort ein entsprechendes pw-Dopplerspektrum ableiten zu können (3.1.3.1), diese Analyse benutzt.

4. ERGEBNISSE

4.1 Ergebnisse der Patientenkohorte I (extrakranielle ACI)

Die Diagnostik dieser Studie ergab, daß bei den 17 Untersuchungen acht Patienten an einer Okklusionen litten, neun Untersuchungen zeigten hoch- bis höchstgradige Stenosen (3.1.3.1).

In dem ersten, proximalen Segment der ACI von 1 cm Länge war die durchschnittliche Länge des darstellbaren, farbkodierten Blutflusses ohne Kontrastmittel 8,2 mm, mit Kontrastmittel 9,4 mm. Die entsprechenden Werte für den zweiten, weiter distal gelegenen Abschnitt waren 3,3 mm gegenüber 6,2 mm, für den dritten 0,6 mm gegenüber 4,3 mm und 0,6 mm gegenüber 2,3 mm für das vierte, distalste Segment.

Die folgenden drei Tabellen geben die erzielten Ergebnisse wieder. *Tabelle 9* vergleicht die klinischen Diagnosen mit und ohne Kontrastmittel und stellt sie - soweit durchgeführt - Angiographie-Untersuchungen gegenüber. *Tabelle 10* faßt die Ergebnisse der gemessenen Daten vor und nach Kontrastmittelgabe zusammen, *Abbildung 4* gibt einen Überblick über die Möglichkeit, in den vier ACI-Segmenten ein Doppler-spektrum abzuleiten.

Tabelle 9: Zusammenfassung der extrakraniellen Ergebnisse mit und ohne Kontrastmittel sowie Angiographie-Resultate (wenn durchgeführt)

Pat.	Seite	Ergebnis vor Kontrastmittel-Gabe, Grund für dessen Einsatz	Ergebnisse mit Kontrastmittel	Angiographie-Ergebnis
1	rechts	kein Ergebnis ableitbar, Okklusion ?	Okklusion	DSA: Okklusion
2	links	peaksystolische Maximalgeschwindigkeit 490 cm/s, Stenosegrad ?	peaksystolische Maximalgeschwindigkeit 495 cm/s, 95%ige Stenose	DSA: 95%ige Stenose
2	rechts	kein Ergebnis ableitbar, Okklusion ?	Okklusion	DSA: Okklusion
3	rechts	kein Ergebnis ableitbar, Okklusion ?	Okklusion	—
4	links	peaksystolische Maximalgeschwindigkeit 199 cm/s, Stenosegrad ?	peaksystolische Maximalgeschwindigkeit 281 cm/s, 75%ige Stenose	DSA: filiforme Stenose
5	links	peaksystolische Maximalgeschwindigkeit 170 cm/s, Stenosegrad ?	peaksystolische Maximalgeschwindigkeit 261 cm/s, V.a. Rekanalisation via Vas vasorum	CTA: Vas vasorum ohne Kontakt zur distalen ACI
6	links	peaksystolische Maximalgeschwindigkeit 69 cm/s, Stenosegrad ?	peaksystolische Maximalgeschwindigkeit 224 cm/s, 95%ige Stenose	—
7	rechts	kein Ergebnis ableitbar, Okklusion ?	Okklusion	DSA: Okklusion
8	rechts	kein Ergebnis ableitbar, Okklusion ?	Okklusion	DSA: Okklusion
9	rechts	peaksystolische Maximalgeschwindigkeit 370 cm/s, Stenosegrad ?	peaksystolische Maximalgeschwindigkeit 425 cm/s, 95%ige Stenose	—
10	links	peaksystolische Maximalgeschwindigkeit 91 cm/s, Stenosegrad ?	peaksystolische Maximalgeschwindigkeit 298 cm/s, 80%ige Stenose	MRA: hochgradige Stenose
10	rechts	peaksystolische Maximalgeschwindigkeit 80 cm/s, Stenosegrad ?	peaksystolische Maximalgeschwindigkeit 388 cm/s, 95%ige Stenose	MRA: hochgradige Stenose
11	links	kein Ergebnis ableitbar, Okklusion ?	Okklusion	—
12	links	peaksystolische Maximalgeschwindigkeit 214 cm/s, Stenosegrad ?	peaksystolische Maximalgeschwindigkeit 300 cm/s, 75%ige Stenose	—
13	rechts	peaksystolische Maximalgeschwindigkeit 75 cm/s, Stenosegrad ?	peaksystolische Maximalgeschwindigkeit 95 cm/s, intrakranielle ACI-Stenose	—
14	links	kein Ergebnis ableitbar, Okklusion ?	Okklusion	—
15	rechts	kein Ergebnis ableitbar, Okklusion ?	Okklusion	CTA: distale ACI-Füllung DSA: subtotale Stenose

Tabelle 10: Ergebnisse der extrakraniellen Untersuchung

Patienten (Seite)	Abschnitt 0-1 cm		Abschnitt 1-2 cm		Abschnitt 2-3 cm		Abschnitt 3-4 cm	
	Länge in cm		Länge in cm		Länge in cm		Länge in cm	
	Spektrum ableitbar		Spektrum ableitbar		Spektrum ableitbar		Spektrum ableitbar	
	ohne KM	mit KM						
1	0	0,91	0	0	0	0	0	0
	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein
2 (links)	1	1	0,7	1	0,43	1	1	1
	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
2 (rechts)	1	1	1	1	0,2	0,36	0	0
	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein
3	1	1	0,23	0,33	0	0	0	0
	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein
4	1	1	0,25	1	0	0,68	0	1
	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja
5	1	1	0,31	1	0	1	0	0,92
	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja
6	0,73	0,88	0	0,57	0	0,75	0	0
	ja	ja	nein	ja	nein	ja	nein	nein
7	1	1	0,12	0,19	0	0	0	0
	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein
8	1	1	0,63	1	0	0,51	0	0
	ja	ja	ja	ja	nein	ja	nein	nein
9	0,96	1	0	1	0	0,4	0	0
	ja	ja	nein	ja	nein	ja	nein	nein
10 (links)	0,83	0,68	0	0,57	0	0,64	0	0
	ja	ja	nein	ja	nein	ja	nein	nein
10 (rechts)	0,74	0,89	0	0,68	0	1	0	0,26
	ja	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja
11	0	0,91	0	0	0	0	0	0
	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
12	1	1	1	1	0,27	1	0	0,72
	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja
13	1	1	0,36	0,78	0	0	0	0
	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein
14	1	1	0,36	0,55	0	0	0	0
	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein
15	0,63	0,75	0	0	0	0	0	0
	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

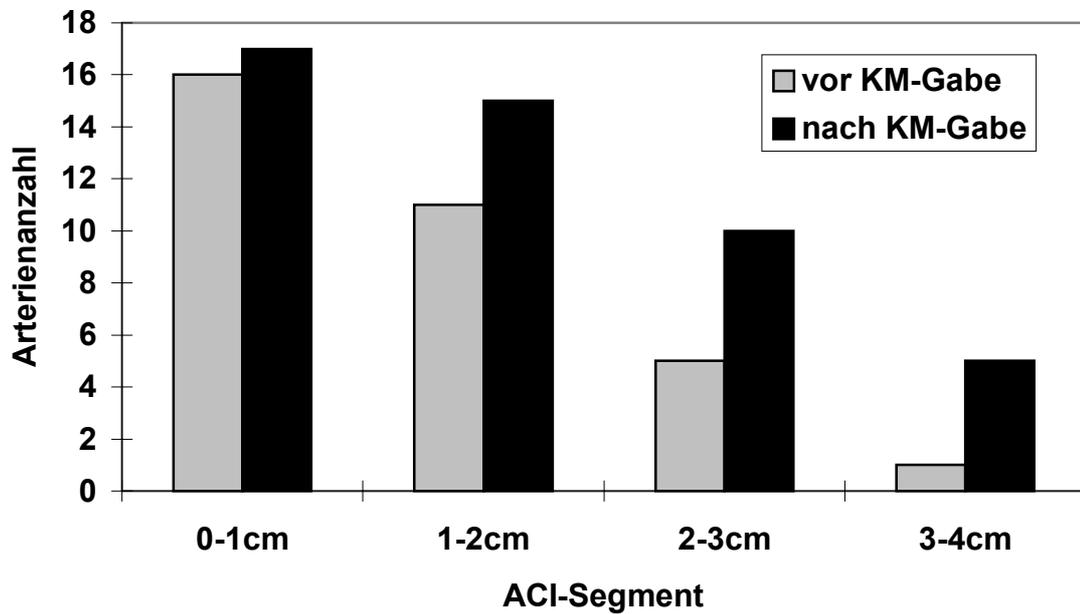


Abbildung 4

Häufigkeit der Ableitung eines pw-Dopplerspektrums in den vier ACI-Segmenten von 17 Arterien von 15 Patienten mit einer Gefäßstenose von mindestens 70%. Auf der x-Achse bezeichnet z.B. 0-1 cm das erste 1 cm lange Segment der extrakraniellen ACI nach ihrem Abgang. Auf der y-Achse ist die Anzahl der abgeleiteten Arterien aufgetragen.

Zu beachten ist, daß sieben Okklusionen eingeschlossen sind, bei denen in den meisten Fällen nur ein sehr kurzes Segment am Gefäßursprung ein alternierendes Blutflußsignal zeigt. Deshalb nimmt die Möglichkeit, überhaupt ein pw-Dopplerspektrum in den einzelnen Segmenten ableiten zu können, nach kranial hin ab.

Das Kontrastmittel begünstigt vor allem die Darstellung eines Dopplersignals in den distalen Abschnitten.

Im Friedman-Test wurde im ersten Abschnitt ein mittlerer Rang von 6,4 ohne Kontrastmittel erzielt, dem steht ein Rang von 7,1 nach Kontrastmittelgabe entgegen. Die entsprechenden Ergebnisse im weiteren, nach kranial fortschreitenden Gefäßverlauf sind 4,1 im Gegensatz zu 5,6, 2,5 zu 4,5 bzw. 2,6 zu 3,2 ($P < 0,001$). Die analogen Werte bezüglich der Möglichkeit, in den Segmenten ein Dopplerspektrum ableiten zu können, sind (in derselben Reihenfolge) 5,9 zu 6,2, 4,7 zu 5,7, 3,3 zu 4,5 bzw. 2,4 zu 3,3 ($P < 0,001$).

Der aus der Kontrastmittel-Untersuchung gewonnene Nutzen soll an der Untersuchung der linken ACI von Patient 10 verdeutlicht werden. Die Bilder sind in der folgenden *Abbildung 5* zu finden. In der nicht kontrastmittelverstärkten Untersuchung konnte lediglich der poststenotische Blutfluß dargestellt werden (91 cm/s), intrastenotisch wurde kein Signal empfangen. Nach der Kontrastmittelapplikation konnte ein intrastenotischer Fluß von 298 cm/s abgeleitet und so die Stenose genauer klassifiziert werden.

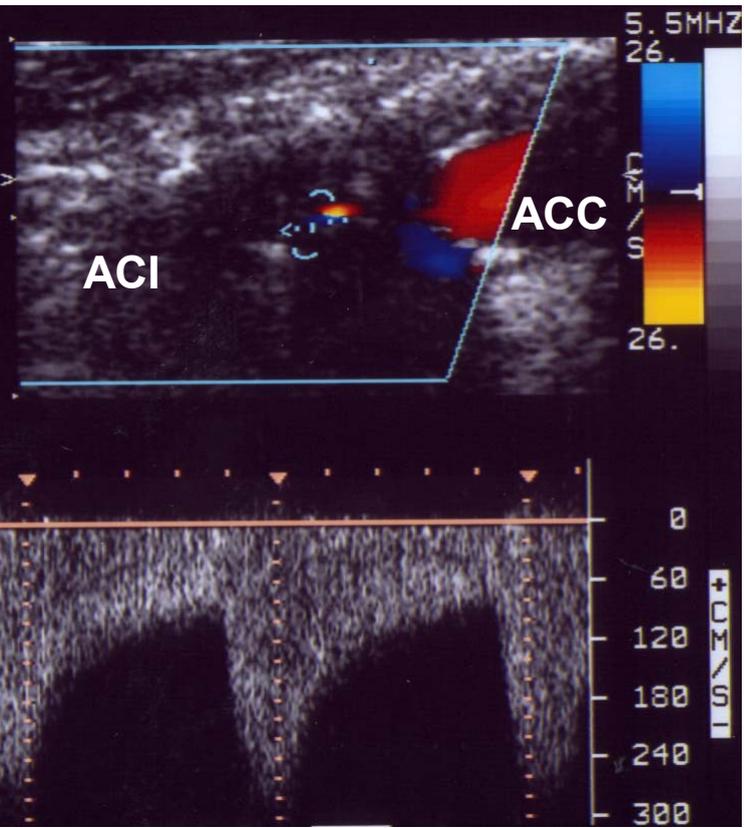
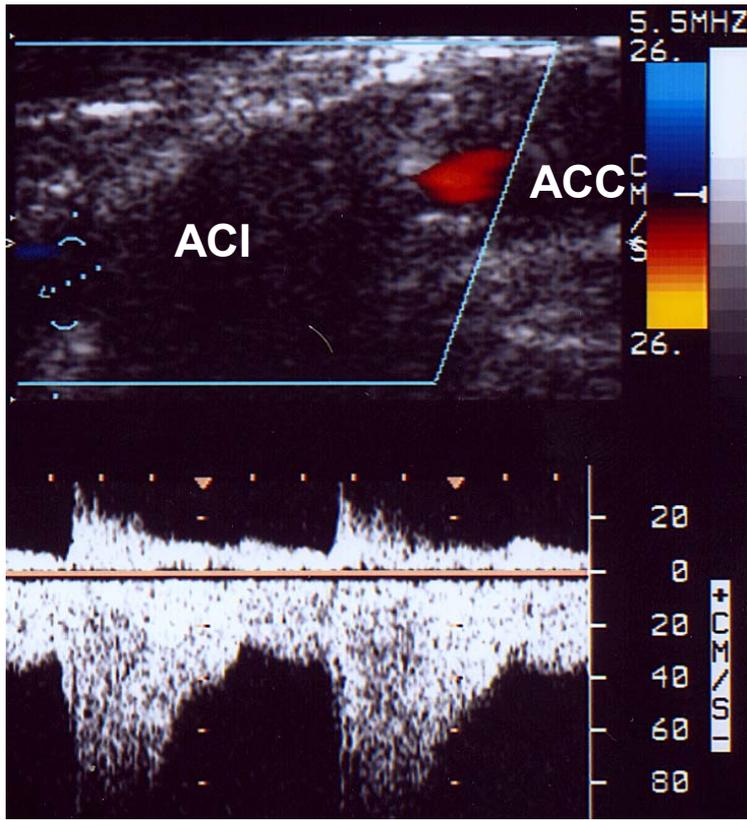


Abbildung 5

Erklärung zu *Abbildung 5*:

Linke ACI von Patient 10. Unter den B-mode-Doppleraufnahmen sind jeweils die entsprechenden pw-Dopplerspektren dargestellt.

In der Untersuchung ohne Kontrastmittel (obere Hälfte) konnte nur poststenotisch ein Signal aufgezeichnet werden, intrastenotisch gelang weder im farbkodierten Modus die Darstellung eines Blutflusses noch die Ableitung eines Dopplerspektrums. Nach der Kontrastmittel-Applikation (untere Hälfte) ist es möglich, in dem Restlumen der ACI einen Fluß nachzuweisen. Durch die pathologisch hohe Geschwindigkeit (298 cm/s) kann die Stenose quantifiziert werden (80%).

Zu beachten ist die unterschiedliche Skalierung der y-Achse in den Darstellungen der Dopplerspektren.

4.2 Ergebnisse der Patientenkohorte II (intrakranieller Kollateralkreislauf)

Bei den 50 Untersuchungen der 44 Patienten konnte bei allen 16 untersuchten Parametern (3.1.3.2) eine Steigerung und Optimierung der gemessenen Werte erzielt werden. Dies heißt auch, daß in allen interessierenden Gefäßen ein diagnostischer Vorteil zu beobachten war. Die folgende *Tabelle 11* faßt die Gesamtergebnisse der Parameter statistisch zusammen, die anschließenden *Abbildungen 6-13* geben einen Überblick über die Darstellbarkeit der einzelnen Gefäße.

Tabelle 11: Ergebnisse der transkraniellen Farbduplexsonographie vor und nach Kontrastmittelgabe

	vor Kontrastmittelgabe	nach Kontrastmittelgabe
	Mittelwert ± Standard- abweichung (Median; Bereich)	Mittelwert ± Standard- abweichung (Median; Bereich)
Länge der Arterie im Farbdoppler		
ipsilaterale ACM	7,8 ± 8,9mm (4,3; 0-29,5mm)	23,5 ± 9,0mm (22,6; 0-35,7mm)
ipsilaterale ACA	0,9 ± 2,5mm (0; 0-8,9mm)	7,8 ± 3,7mm (9,0; 0-11,8mm)
kontralaterale ACA	0,5 ± 1,8mm (0; 0-8,7mm)	6,1 ± 3,9mm (7,9; 0-11,6mm)
ipsilaterale ACP (P1)	1,0 ± 2,3mm (0; 0-9,6mm)	7,6 ± 3,3mm (8,8; 0-11,4mm)
ipsilaterale ACP (P2)	6,4 ± 8,7mm (0; 0-28,0mm)	23,5 ± 9,1mm (25,6; 0-35,6mm)
ipsilaterale ACoP	0,1 ± 0,5mm (0; 0-3,4mm)	4,6 ± 3,6mm (6,7; 0-9,3mm)
kontralaterale ACP (P1)	0,6 ± 0,2mm (0; 0-9,9mm)	6,3 ± 3,4mm (7,3; 0-10,8mm)
Anzahl Äste der ACM	0,04 ± 0,20 (0; 0-1)	1,28 ± 0,88 (1; 0-3)
Dopplerspektrum Ableitbarkeit		
ipsilaterale ACM	52 ± 50% (100; 0-100%)	90 ± 30% (100; 0-100%)
ipsilaterale ACA	14 ± 35% (0; 0-100%)	86 ± 35% (100; 0-100%)
kontralaterale ACA	8 ± 27% (0; 0-100%)	76 ± 43% (100; 0-100%)
ACoA	2 ± 14% (0; 0-100%)	50 ± 51% (100; 0-100%)
ipsilaterale ACP (P1)	18 ± 39% (0; 0-100%)	86 ± 35% (100; 0-100%)
ipsilaterale ACP (P2)	44 ± 50% (0; 0-100%)	92 ± 27% (100; 0-100%)
ipsilaterale ACoP	2 ± 14% (0; 0-100%)	64 ± 48% (100; 0-100%)
kontralaterale ACP (P1)	8 ± 27% (0; 0-100%)	82 ± 39% (100; 0-100%)

Abbildung 6: Darstellung der ACM

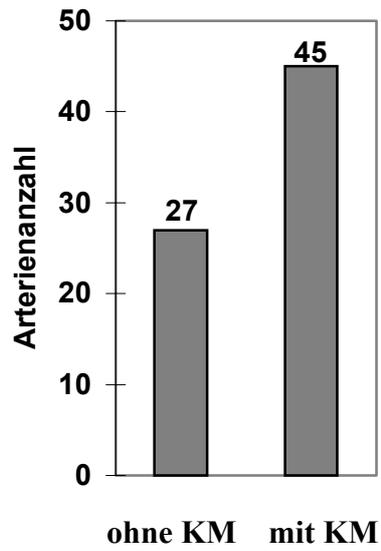


Abbildung 7: Darstellung der ACA

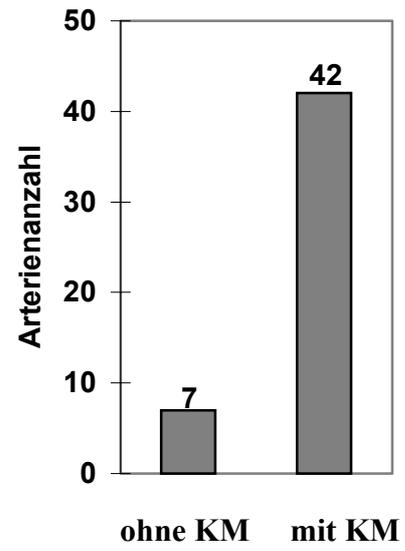


Abbildung 8: Darstellung der ACP (P1)

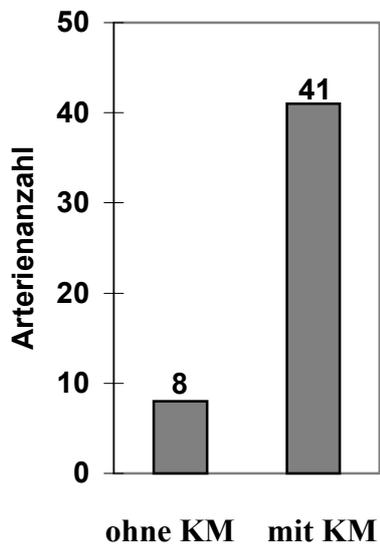


Abbildung 9: Darstellung der ACP (P2)

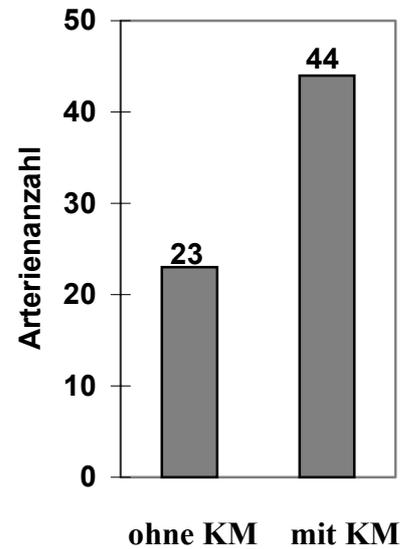


Abbildung 10: Darstellung der kontralateralen ACA

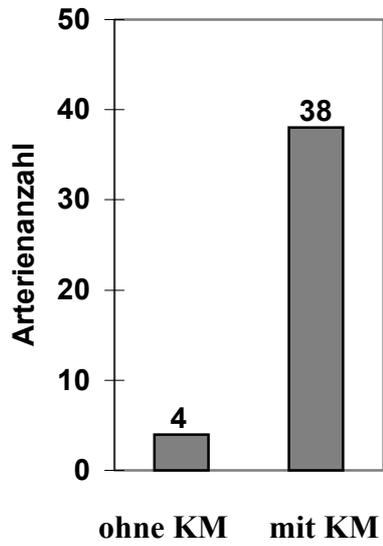


Abbildung 11: Darstellung der kontralateralen ACP (P1)

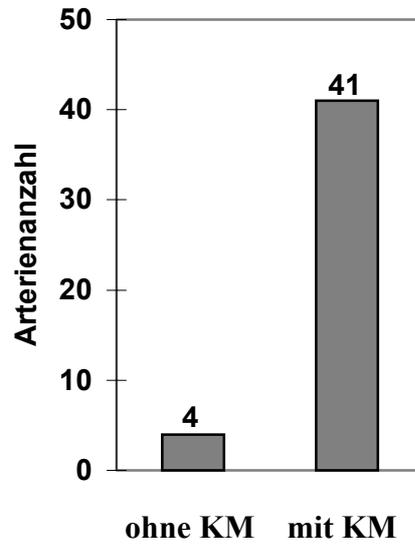


Abbildung 12: Darstellung der ACoA

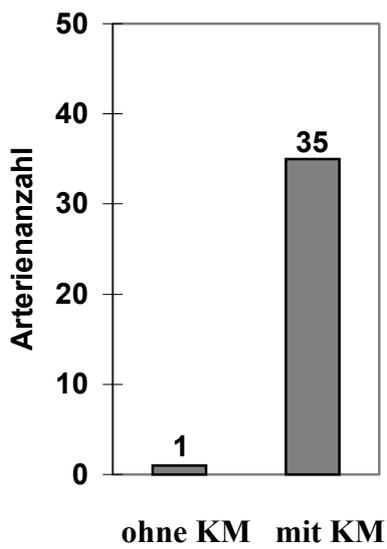
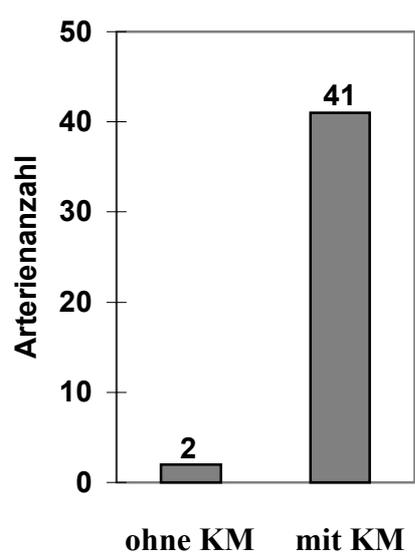


Abbildung 13: Darstellung der ACoP



In 25 Fällen konnte ein Kollateralfluß über die ACoA dargestellt werden, in 32 Fällen einer über die ACoP⁵⁷. Bei 19 Patienten kamen beide Aa communicantes zum Tragen.

In 45 Fällen konnte die Blutflußgeschwindigkeit in der ACM mit Kontrastmittel dargestellt werden, dem stehen nur 26 Fälle ohne applizierten Echoverstärker gegenüber. Daneben gab es eine eindeutige Verbesserung bei der Betrachtung der Länge weiter distal gelegener Gefäßabschnitte der ACM (vorher $7,8 \pm 8,9\text{mm}$, nachher $23,5 \pm 9,0\text{mm}$) inklusive der Darstellung ihrer Äste (vorher $0,04 \pm 0,20$, nachher $1,28 \pm 0,88$)^{40,54}.

Abbildung 14 (nächste Seite) zeigt ein Beispiel einer Ultraschalluntersuchung unter kontrastverstärkten Bedingungen. Gegenübergestellt sind die transtemporale Farbduplexuntersuchung mit und ohne Kontrastmittel bei einer Patientin mit einer in der extrakraniellen Untersuchung diagnostizierten ACI-Okklusion. Zwei Aspekte treten hier beim direkten Vergleich in den Vordergrund: zum einen können mehr Gefäße und längere Gefäßabschnitte dargestellt werden. Zum anderen kann aber auch durch das verstärkte Signal die Pulsrepetitionsfrequenz erhöht werden (2.7.2.2), was mit einer Erhöhung der Nyquist-Grenze einhergeht. Diese mußte unter nativen Bedingungen aufgrund der geringen Schallwellen-Reflexion erniedrigt werden, um den Gefäßverlauf überhaupt farbkodiert darstellen zu können. Allerdings trat so das Alias-Phänomen auf. Durch die beschriebene, veränderte Einstellung können eindeutig die Blutflußrichtung dargestellt und die Geschwindigkeit gemessen werden. Bei der Patientin sah man den kompletten ipsilateralen Ciculus arteriosus cerebri (2.3) sowie einen Kollateralfluß über die ACoA und die ACoP.

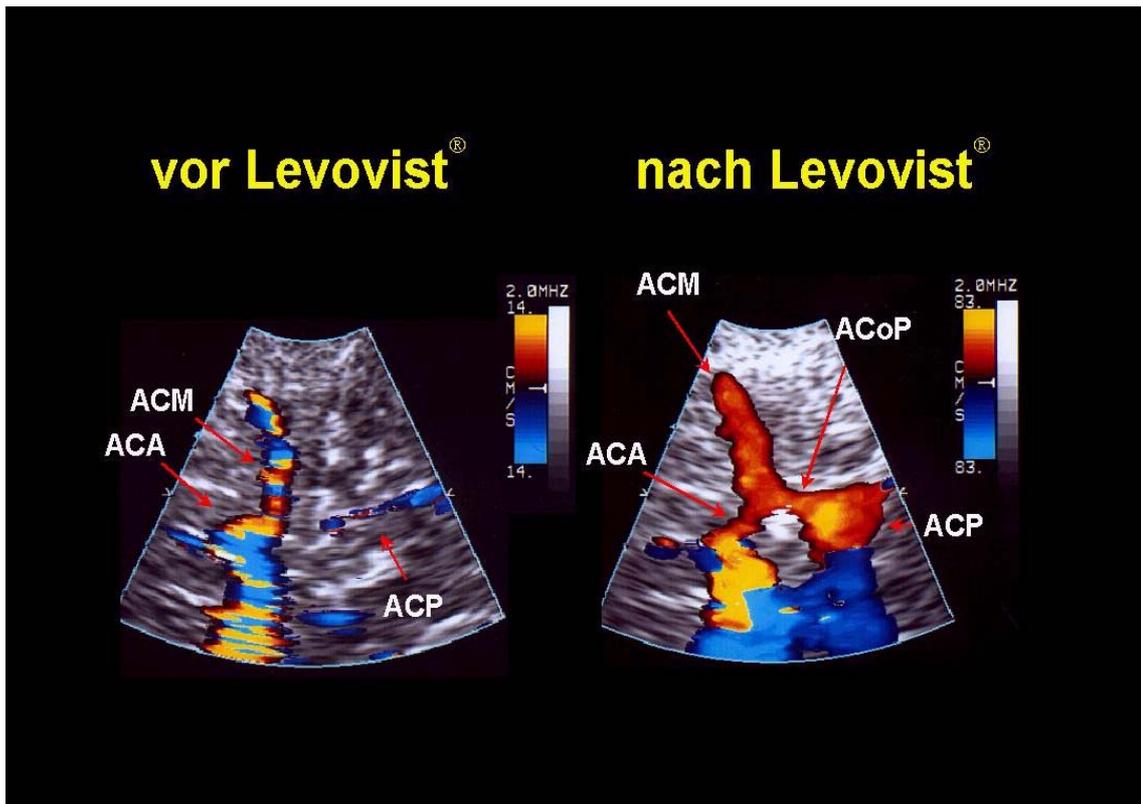


Abbildung 14

Transtemporale Farbduplexuntersuchung einer Patientin mit ipsilateraler ACI-Okklusion.

In der linken Hälfte ist die Untersuchung ohne Kontrastmittel zu sehen. Hier kann ein farbkodiertes Dopplersignal in der ACM, der ipsi- und kontralateralen ACA sowie der ipsilateralen ACP dargestellt werden. Zu beachten ist die niedrige Pulsrepetitionsfrequenz (siehe Farbskala, Maximum bei 14 cm/s), Informationen über Flußrichtungen gehen aufgrund des Alias-Phänomens verloren.

In der rechten Hälfte ist die Situation nach Kontrastmittelgabe zu sehen. Hier ist zusätzlich die ACoP und der P1-Abschnitt der kontralateralen ACP zu erkennen. Die Pulsrepetitionsfrequenz konnte erhöht werden (siehe Farbskala, Maximum bei 83 cm/s), dadurch kann nun die Flußrichtung der einzelnen Arterien eindeutig beurteilt werden.

Bei 23 Untersuchungen, also fast der Hälfte, fand sich zusätzlich eine retrograd fließende A. ophthalmica (2.2). Hier wurden die basalen intrakraniellen Gefäße noch zusätzlich aus extrakraniellen Gefäßen, also Ästen der ACE, gespeist. Bei einem Patienten, der intubiert und beatmet auf einer Intensivstation behandelt wurde, war diese Untersuchung nicht möglich.

Hinsichtlich der Dosierung des Kontrastmittels (3.1.2, Tabelle 1) war bei einem Großteil der Fällen die einmalige Gabe von 4g Levovist[®] ausreichend. Bei einem Patienten konnten sogar mit dieser einen Gabe die linke und rechte Seite erfolgreich transtemporal untersucht werden. Bei drei Patienten war das Zeitfenster nicht ausreichend. Hier entschieden wir uns zu einer zweiten Infusion der selben Dosierung, wieder kontinuierlich infundiert mittels Spritzenpumpe. Dadurch erreichten wir in zwei Fällen zufriedenstellende Ergebnisse, im dritten Fall mußte noch eine Bolus-Gabe (2.6.2) durchgeführt werden. Sie erzielte schließlich den gewünschten Effekt. Letzteres geschah bei insgesamt acht Untersuchungen, dabei konnte bei vier Patienten auf diese Weise die klinische Frage beantwortet werden. Bei drei Patienten (bei einer beiderseits untersuchten Dame wurde jeweils ein Bolus gespritzt) herrschten auch nach der manuellen Bolus-Injektion komplett insuffiziente Ultraschallbedingungen. Bei einer Patientin war nur der ipsilaterale P2-Abschnitt der ACP darstellbar, in diesem Fall aber auch nur im Duplexmodus in der Form eines Dopplerspektrums. Bei einem Patienten war lediglich die ACM in ihrer Länge darstellbar, ein Spektrum war ableitbar sowie ein Media-Ast zuerkennen. Bei der Patientin, die beiderseits untersucht wurde, war auf der einen Seite mit dieser hochdosierten Injektion kein Gefäß darstellbar, auf der anderen Seite konnte nur der P2-Abschnitt der ACP dargestellt werden. Bei ihnen konnte kein Befund erhoben werden, eine wesentliche Verbesserung der nativ-sonographischen Untersuchungsbedingungen war nicht möglich. Die Bolusgabe wurde genau so wie die sonst übliche gepumpte Applikation in die statistische Beurteilung mit einbezogen.

Bei einer weiteren Patientin wurde die klinische Fragestellung nicht beantwortet, sie wurde nur mit der üblichen Anfangsdosis des Kontrastmittels untersucht. Dabei konnten wir von der ACP beiderseits den P1-, ipsilateral auch den P2-Abschnitt darstellen. Die Darstellung eines möglichen Kollateralkreislauf sowie der Verlauf der

ACM gelangen auf diesem Wege nicht. Die Bolus-Injektion ist nicht durchgeführt worden.

Insgesamt konnte somit bei fünf Untersuchungen (bei vier Patienten) die klinische Fragestellung nicht beantwortet werden.

4.3 Ergebnisse der Patientenkohorte III (intrakranielle Gefäßsegmente)

Bei diesen 15 Patienten, bei denen der extrakranielle Befund der Karotiden hämodynamisch irrelevant war, stand nicht die Frage eines Kollateralkreislaufes im Vordergrund. Vielmehr ging es bei entsprechender Symptomatik um den allgemeinen intrakraniellen Gefäßstatus (2.8.3).

Bei der nativen transkraniellen Farbduplexuntersuchung war das temporale Schallfenster jeweils komplett insuffizient gewesen. Vom klinischen Bild handelte es sich hierbei vor allem um Patienten mit aktuellen oder anamnestisch zurückliegenden Insulten und / oder bekannten intrakraniellen Gefäßstenosen, es war aber z.B. ebenso eine Patientin mit unklaren Schwindelattacken und ein Patient mit einer Subarachnoidalblutung dabei. Unter anderem ging es auch um routinemäßig durchgeführte Verlaufskontrollen. Die in dieser Kohorte erzielten Ergebnisse entsprechen den in *Kapitel 4.2* dargestellten, die Resultate konnten in jedem Falle und alle 16 untersuchten Parameter (3.1.3.2) betreffend optimiert werden. Ebenfalls konnte stets die klinische Fragestellung beantwortet werden. Neun Patienten boten nach der Kontrastmittelgabe einen insgesamt unauffälligen Gefäßstatus, dabei konnte diese Diagnose einmal erst nach einer manuellen Bolusinjektion gesichert werden. Bei fünf Patienten fanden sich Gefäßstenosen, dies war einmal die ACM, ansonsten die ACP, bei einem Patienten fanden wir dort beiderseits eine Stenose. Bei einem Patienten waren die intrakraniellen Gefäße morphologisch unauffällig, jedoch war eine hochgradige Stenose der linken A. vertebralis bekannt (2.1). Dies wurde bei uns sonographisch erneut bestätigt. Daher wurde in diesem Fall die linke ACP vor allem über die ipsilaterale ACoP aus der entsprechenden ACM gefüllt, was natürlich auch eine Form des Kollateralkreislaufes darstellt.

4.4 Vergleich der erzielten Ergebnisse mit angiographischen Darstellungen

In diesem Unterpunkt sollen unsere sonographisch erzielten Ergebnisse mit durchgeführten radiologischen Untersuchungstechniken (3.2.5.5) verglichen werden.

4.4.1 Patientenkohorte I

Bei sieben der 17 Patienten lagen keine aktuellen angiographischen Darstellungen vor. Bei insgesamt elf stattgefundenen Untersuchungen (darunter die beiden Patienten, die beiderseits untersucht wurden, auch hier fanden die Eingriffe links und rechts statt) handelte es sich um sieben DSA-, zwei CTA-¹⁰⁶ und zwei MRA-Untersuchungen. Ein Patient erhielt eine DSA- und eine CTA-Untersuchung.

Eine vergleichende Gesamtgegenüberstellung aller Ergebnisse ist in *Tabelle 9 (4.1)* zu finden.

Insgesamt wurde in vier DSA-Darstellungen die Diagnose einer Gefäßokklusion und in einer DSA- und zwei MRA-Untersuchungen das Vorhandensein einer Stenose bestätigt. Bei letzteren stimmte auch der entsprechende prozentuale Stenosegrad überein. Bei Patient 5 wurde im Ultraschall wie in bekannten Voruntersuchungen ein Gefäßverschluß der ACI dargestellt. Parallel dazu fand man aber neu eine Rekanalisierung über ein Vas vasorum. Ein Merkmal, welches die Vermutung stützte, war das einheitliche, enge Gefäßlumen über eine Strecke von 1,5 cm. Eine CTA-Darstellung bestätigte genau diesen Befund.

In lediglich zwei Fällen (Patienten 4 und 15) kam es zu Abweichungen in der Diagnosenstellung⁴⁹. Bei Patient 4 konnte man im Ultraschallbild bei einer systolischen Maximalgeschwindigkeit von 281 cm/s eine Lumeneinengung von 75% sehen, verglichen damit wurde sie in einer DSA-Untersuchung als filiform beschrieben. Hier muß davon ausgegangen werden, daß der Stenosegrad in unserer Darstellung unterschätzt wurde. Bei Patient 15 wurde in unserer Ultraschalluntersuchung aufgrund fehlender farbkodierter Dopplersignale bzw. fehlender ableitbarer Dopplerspektren eine Okklusion der ACI festgestellt. Eine anschließend durchgeführte CTA-Untersuchung zeigte keinen Blutfluß im entsprechenden proximalen Gefäß, aber eine Gefäßfüllung der distalen, submandibulär gelegenen ACI. Auf dieser Grundlage konnte in einer erneuten Ultraschalluntersuchung in eben diesem Abschnitt gleichfalls ein Blutfluß durch ein Dopplerspektrum nachgewiesen werden, dies mißlang

aber wiederum im dazu proximal gelegenen Gefäßabschnitt. Eine zusätzlich durchgeführte DSA-Darstellung bewies schließlich das Vorhandensein einer subtotalen Stenose, über die die Füllung des Gefäßes erfolgte. Dieser Befund wurde während der späteren Durchführung einer gefäßchirurgischen Ausschälplastik dieses Abschnittes bestätigt. Die Ergebnisse unserer Ultraschalluntersuchung von Patient 15 sind in der folgenden *Abbildung 15* zu finden.

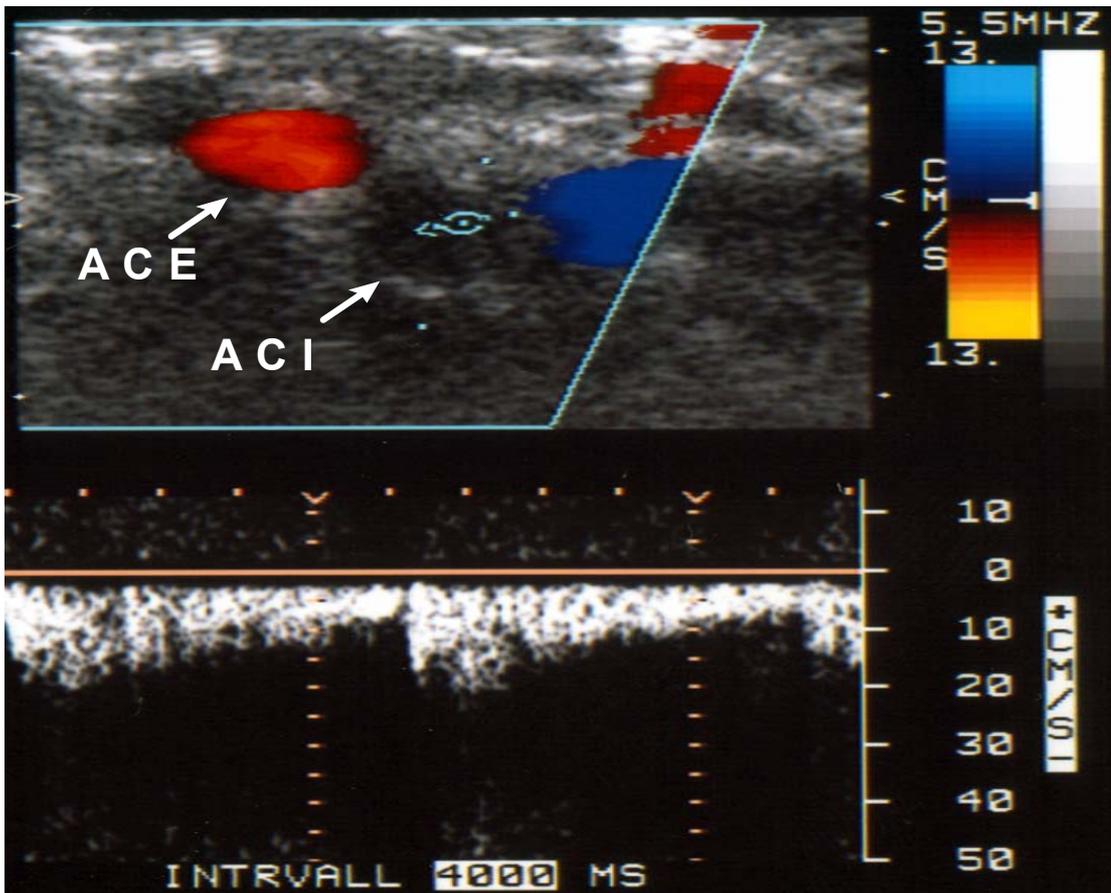
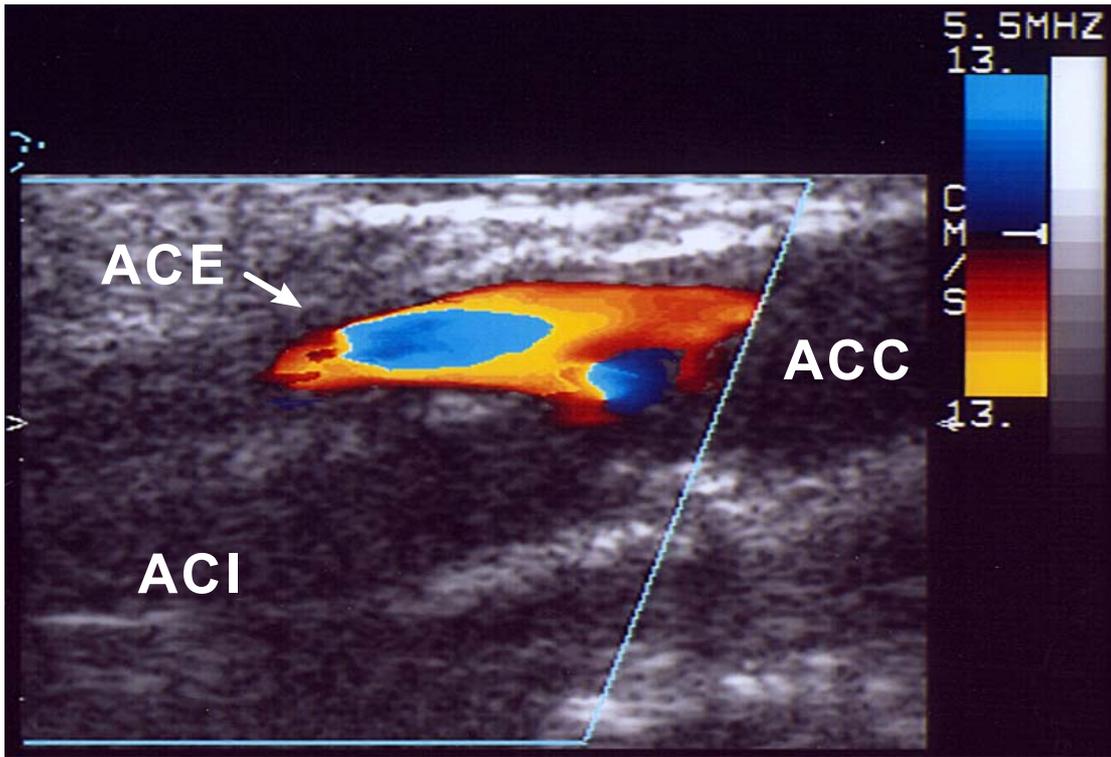


Abbildung 15

Erklärung zu *Abbildung 15*:

Rechte ACI von Patient 15.

Die echoverstärkte Ultraschallaufnahme (obere Hälfte) zeigte keinen Blutfluß in der ACI (longitudinaler Schnitt), in einer CTA-Untersuchung konnte aber eine langsame Gefäßfüllung der distalen, submandibulären ACI dargestellt werden. In einer daraufhin wiederholten Ultraschalluntersuchung mit Kontrastmittel wurde dies bestätigt (untere Hälfte). Im submandibulären Transversalschnitt ist unter der B-mode-Doppler-aufnahme im pw-Dopplermodus das entsprechende Spektrum dargestellt. Es zeigt einen Blutfluß von etwa 20 cm/s, dies war in der ersten Untersuchung nicht gesehen worden.

In einer DSA-Untersuchung konnte schließlich die subtotale Stenose dargestellt werden.

4.4.2 Patientenkohorte II

Bei 22 Patienten konnten unsere Ergebnisse mit invasiven, radiologischen Untersuchungen verglichen werden. Darunter waren zwei Patienten, die wir beiderseits untersucht haben, so daß im Endeffekt 24 der 50 Kontrastmittelgaben, die der Darstellung eines intrakraniellen Kollateralkreislaufes dienen sollten, validiert werden konnten. Es wurden wie bei den extrakraniellen Untersuchungen DSA-, CTA- und MRA-Untersuchungen zum Vergleich hinzugezogen (3.2.5.5). Insgesamt standen 14 DSA-^{21,23,66} (hierunter waren die Ergebnisse der Patienten, die mit Ultraschall beiderseits untersucht wurden), drei CTA-¹⁰⁶ und fünf MRA-Untersuchungen³ zur Verfügung. Von Interesse war die Darstellung eines möglichen Kollateralflusses, entweder über die ACoP oder über die ACoA. Bei letzterer wurde unterschieden, ob über sie nur der A2-Abschnitt der ACA gefüllt wurde, oder auch die ACM über einen retrograd durchströmten A1-Abschnitt (2.1). Die Ergebnisse sind in einer vergleichenden Übersicht in der folgenden *Tabelle 12* zusammengefaßt.

Tabelle 12: Vergleich transkranielle Ultraschalldiagnostik - Angiographiediagnostik

Patient	Ultraschalldiagnostik			Angiographiediagnostik				Bemerkung
	ACoA zur ACA	ACoA zur ACM	ACoP zur	DSA (1)	ACoA zur ACA	ACoA zur ACM	ACoP zur	
	d.h. ipsilaterale	d.h. ipsilaterale	ACM	MRA (2)	d.h. ipsilaterale	d.h. ipsilaterale	ACM	
	ACA orthograd	ACA retrograd		CTA (3)	ACA orthograd	ACA retrograd		
1 li	nein	nein	ja	1	insuffizient	insuffizient	insuffizient	kein Vergleich möglich
1 re	nein	nein	ja	1	insuffizient	insuffizient	insuffizient	kein Vergleich möglich
2	nein	nein	ja	3	nein	nein	ja	Übereinstimmung
3	nein	ja	ja	1	nein	ja	ja	Übereinstimmung
4	kein suffizientes Schallfenster			2	nur extrakraniell untersucht			kein Vergleich möglich
5	nein	nein	ja	1	nein	nein	nein	veraltet, DSA vor 18 Monaten
6	nein	ja	ja	1	nein	ja	ja	Übereinstimmung
7	nein	ja	ja	3	nein	ja	ja	Übereinstimmung
8	nein	ja	ja	3	nein	ja	ja	Übereinstimmung
9	nein	ja	ja	1	nein	ja	ja	Übereinstimmung
10 li	nein	nein	ja	1	nein	nein	ja	Übereinstimmung
10 re	nein	nein	ja	1	nein	nein	ja	Übereinstimmung
11	nein	ja	ja	2	nein	ja	ja	Übereinstimmung
12	nein	ja	nein	2	nein	ja	nein	Übereinstimmung
13	nein	nein	ja	1	nein	nein	ja	Übereinstimmung
14	nein	nein	nein	2	nein	nein	nein	Übereinstimmung
15	nein	ja	ja	1	nein	ja	ja	Übereinstimmung
16	nein	ja	ja	1	nein	ja	nicht dargestellt	Übereinstimmung (ACoP nicht vergleichbar)
17	nein	ja	ja	1	ja	nein	nein	veraltet, DSA vor 26 Monaten
18	nein	ja	nein	2	nein	ja	nein	Übereinstimmung
19	nein	ja	ja	1	nein	ja	nicht dargestellt	Übereinstimmung (ACoP nicht vergleichbar)
20	nein	ja	ja	1	nein	ja	ja	Übereinstimmung
21	kein suffizientes Schallfenster			1	nein	nein	ja	kein Vergleich möglich
22	nein	nein	ja	1	nein	nein	nein	Diskrepanz

Einwandfreie Übereinstimmungen in der Gefäßanatomie sowie im Blutfluß gab es bei neun DSA-, drei CTA- und vier MRA-Darstellungen. Leider wurde hier bei zwei DSA-Untersuchungen nicht der weitere Verlauf der Aa. vertebrales dargestellt, so daß die ACP jeweils nicht in der Durchleuchtung abgebildet werden konnte. In den Ultraschallaufnahmen wurde bei beiden Patienten eindeutig eine Kollateralisierung über die ACoA und die ACoP gesehen.

Bei einem Patienten waren die intrakraniellen DSA-Aufnahmen insuffizient, sie konnten nicht beurteilt werden.

Zwei DSA-Untersuchungen waren nach unseren vorgegebenen Kriterien veraltet (3.2.5.5), sie lagen 18 bzw. 26 Monate zurück. Bei dem ersten Patienten wurde sonographisch aktuell eine hochgradige Siphonstenose diagnostiziert, es gab einen Kollateralkreislauf über die ACoP. In der hinzugezogenen radiologischen Darstellung war dies noch nicht beschrieben worden. Bei dem anderen Patienten wurde damals eine ACoA dargestellt, die aber lediglich den A2-Abschnitt der ACA hämodynamisch mitversorgte. Im Ultraschall fanden wir über einer 90%igen ACI-Stenose eine Kollateralisierung der ACM über die ACoP und die ACoA, d.h. hier war auch der A1-Abschnitt retrograd.

Bei zwei Patienten lag eine DSA- bzw. eine MRA-Untersuchung vor, in diesen Darstellungen konnte auch ein Kollateralkreislauf diagnostiziert werden. Diese beiden gehörten aber zu den vier Patienten, bei denen trotz maximaler Kontrastmittelgabe in der Ultraschalluntersuchung aufgrund eines weiterhin insuffizienten Schallfensters keine entsprechende Gefäßdarstellung gelang. Dementsprechend ist hier kein Vergleich möglich.

Bei einer DSA-Untersuchung lag offensichtlich eine Diskrepanz zu unseren Ergebnissen vor. Hier wurde über einer ACI-Okklusion radiologisch kein Kollateralkreislauf gesehen, beschrieben wurde lediglich eine verspätete Gefäßfüllung weit distal durch Kollateralen aus der ACE. In der Ultraschalluntersuchung konnte aber nach der Levovist[®]-Gabe eindeutig die ACoP dargestellt werden, ebenfalls gelang die Ableitung eines Spektrums und die Messung der Blutflußgeschwindigkeit.

4.4.3 Patientenkohorte III

Auch zu den 15 Patienten, bei denen während der intrakraniellen Untersuchung nicht die Frage nach einem Kollateralkreislauf im Vordergrund stand, lagen in sieben Fällen radiologische Vergleichsaufnahmen vor.

Bei vier Patienten gab es eindeutige Übereinstimmungen, dabei erhielten drei eine MRA-, einer eine DSA- und eine CTA-Untersuchung. Zweimal wurde ein unauffälliger Befund ohne erkennbare Stenosen oder Gefäßanomalien bestätigt, in den beiden anderen Fällen wurden entsprechend unserer Beschreibung eine ACM- bzw. ACP-Stenose diagnostiziert.

Ein angiographischer Vorbefund lag über zwei Jahre zurück und muß damit als veraltet angesehen werden (3.2.5.5). Dieser war damals als unauffällig beschrieben worden, in der aktuellen Ultraschalluntersuchung wurde aber eine mittel- bis hochgradige ACM-Stenose mit systolischen Blutflußgeschwindigkeiten von über 210 cm/s gesehen.

Eine MRA-Darstellung lag ebenfalls fast zwei Jahre zurück, damals wurde die Verdachtsdiagnose einer Okklusion der linken A. vertebralis gestellt. Dies konnte bei uns schon ohne Kontrastmittel ausgeschlossen werden, es lag eine etwa 90%ige Stenose vor. Bei diesem Patienten wurde die entsprechende ACP über die ACoP aus der ipsilateralen ACM gespeist.

Bei einem Patienten fanden wir in der sonographischen Diagnostik links und rechts eine ACP-Stenose, in einer aktuellen MRA-Untersuchung waren diese Gefäße beiderseits nicht eindeutig zu beurteilen.

5. DISKUSSION

In dieser Studie wird von unseren Erfahrungen bezüglich des Einsatzes und Nutzens des Echoverstärkers Levovist® berichtet. Zu betonen ist hier erneut, daß es sich bei den untersuchten Patienten um eine hochselektivierte Personengruppe handelte, die durch ungünstige Bedingungen bei den nativen Ultraschalluntersuchungen auffielen (insgesamt 62 von 637 Patienten, 9,7%) (3.2.1 /3.2.4). Sie bereiteten in dem Sinne

Probleme, daß bei ihnen die klinische Fragestellung auf herkömmliche Weise nicht beantwortet werden konnte. Bei einem Großteil der Patienten gelang aber in dem viermonatigen Zeitraum der Studiendurchführung ohne die Applikation des Kontrastmittels eine sichere Diagnosestellung und es konnte ein eindeutiger Befund erhoben werden.

5.1 Patientenkohorte I

Bei diesen Untersuchungen griff die Fragestellung das Problem auf, ob eine Stenose der ACI vorliegt und wie groß sie ist oder ob es sich sogar um eine Okklusion des Gefäßes handelt. In der aktuellen, vorliegenden Literatur wird in 8-13% der Fälle von diesem Problem berichtet ^{28,94,98,99}, in unserer Erhebung trifft dies auf 13% der im Studienzeitraum von vier Monaten untersuchten Patienten zu (3.2.1).

In allen entsprechenden Segmenten wurden bei der Kontrastmittelunterstützten Untersuchung höhere Ränge erzielt als in den vorhergehenden nativen Untersuchungen. Dies bezieht sich sowohl auf die Darstellung des Blutflusses als farbkodierte Säule als auch auf die Möglichkeit, ein Dopplerspektrum abzuleiten. Hervorzuheben sind hier besonders die weiter distal gelegenen Gefäßabschnitte. Ebenfalls konnte in jedem Fall eine höhere, also genauere intrastenotische Maximalgeschwindigkeit diagnostiziert werden. In einer Studie von Fürst et al ³⁶ betrug die Steigerung der systolischen Maximalgeschwindigkeit durchschnittlich 26%. War die Darstellung des Blutflusses weder farbkodiert noch als Dopplerspektrum möglich, stieg das diagnostische Vertrauen des Untersuchers, daß es sich in diesem Falle um eine Gefäßokklusion handelt ³⁶. Eine aktuell von Hofstee et al ⁴⁹ vorgelegte Arbeit kam zu ähnlichen Ergebnissen. In einer Patientengruppe von 17 Personen mit dopplersonographisch diagnostizierter subtotaler Stenose (bei insgesamt 32 Studienteilnehmern) konnte hier bei 13 von ihnen (76%) von einer allgemein deutlich verbesserten Bildqualität mit Levovist[®] gesprochen werden.

Unsere Untersuchungen ergaben in der Kontrastmittelunterstützten Anwendung eine Steigerung der Blutflußgeschwindigkeit. Von diesem Punkt ist u.a. schon von Fürst et al ³⁶ berichtet worden. Hauptursache ist hier das physikalische Phänomen, daß extrem schnelle sowie extrem langsame Blutflußkomponenten im Geschwindigkeitsspektrum der Farbduplexsonographie nicht erfaßt werden können. Grund dafür ist

die zu niedrige reflektierte Energie, sie liegt unter der technischen Nachweisbarkeitsgrenze. Durch die allgemeine Zunahme der echoverstärkten Ultraschallenergien kam es zu einer Verbreiterung des gesamten Geschwindigkeitsspektrums. Nach Kontrastmittelapplikation ist also die Verstärkung schwacher Bereiche eines Dopplerspektrums besonders gewinnbringend. Dies sind auf der einen Seite die langsamsten Komponenten, auf der anderen Seite profitieren aber ebenso maximale Bestandteile des Geschwindigkeitsspektrums von diesem Effekt. Dadurch konnten mit unserer kontrastmittelunterstützten Zusatzuntersuchung Gefäßabschnitte bzw. Spektren dargestellt werden, die mit der nativen Untersuchung nicht erfaßt wurden. Folglich gelang bei unseren Untersuchungen in einem kleinen Patientenkollektiv durch die Darstellung der maximalen Stenose die Bestimmung des korrekten Blutflusses und die adäquate Lumeneinengung. Vorher war hier eine Diskrepanz zwischen einem zu geringen Dopplerspektrum und indirekten Zeichen einer hochgradigen Stenose auffällig^{2,18,93}.

Die Blutflußgeschwindigkeit wird durch den Zusatz des Kontrastmittels nicht erhöht^{6,25,45,49}.

Wie im vorhergehenden Kapitel beschrieben, ist bei Patient 4 der Stenosegrad des Gefäßes (DSA-Untersuchung: „filiform“) unterschätzt worden. Dieses Problem ist schon früher beschrieben worden⁹⁷. In Engstellen kann der Blutfluß verhältnismäßig niedrig sein, von den Werten z.B. eher auf eine Stenose von 70% bis 85% hindeuten oder auch normwertig sein. Auch Gahn et al³⁷ haben von einem Fall berichtet, wo eine Stenose von 95% - 99% mit 70% - 80%ig im echoverstärkten Ultraschall unterschätzt wurde. In diesem Falle waren zusätzliche Kriterien wie die in der Farbkodierung dünne Blutsäule, B-Bild-Ultraschall, abnehmende prä- und poststenotische Flußgeschwindigkeit, distal geringe bzw. proximal hohe Pulsatilität und pathologischer Kollateralfluß untergeordnet. Ein ähnliches Phänomen lag bei Patient 6 vor, wo eine 95%ige Stenose eine systolische Maximalgeschwindigkeit von nur 224 cm/s verursachte.

Der Befund, der bei Patient 5 gefunden wurde (Rekanalisierung über ein Vas vasorum), ergab sich aus der bekannten Vorgeschichte. Die Okklusion der ACI war schon anamnestisch beschrieben. Die charakteristische Darstellung des Gefäßes mit

der typischen, einheitlichen Gefäßzeichnung war hier ausschlaggebend für die erneute Diagnose ⁵⁵.

Bei Patient 15 war unsere Ultraschalldiagnose offensichtlich falsch. Der mediale Ursprung des Gefäßes und die dadurch benötigte hohe Eindringtiefe des Ultraschalls können zu der Fehlinterpretation geführt haben. Eine sorgfältige submandibuläre, echoverstärkte Untersuchung ist nötig, eine subtotale Stenose auszuschließen, zumal sie dem Gefäßchirurgen noch gut zugänglich sein kann. Otis et al ⁷² haben in einer Studie beschrieben, daß sie durch den Einsatz von kontrastmittelverstärktem Ultraschall bei vier Patienten noch blutdurchgängige Stenosen entdeckt haben, bei denen zuvor Okklusionen vermutet worden waren. In Hinblick auf diesen Punkt ist in dieser Arbeit nicht untersucht worden. Ebenfalls ging es nicht darum, die Oberfläche und Morphologie atheromatöser Plaques zu charakterisieren ⁹⁶. Im Gegensatz dazu kam Levovist[®] hier ausschließlich in Fällen zum Einsatz, wo im herkömmlichen Ultraschallverfahren kein Ergebnis oder keine zuverlässige Diagnose erzielt werden konnte. Dementsprechend wird in den schon erwähnten Studien zugegeben, daß bei Patienten mit bereits nativ-sonographisch ausreichender Bildqualität keine signifikanten Änderungen der Ergebnisse auftraten ³⁶.

Der Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln verglichen mit radiologischen Diagnosestandards muß differenziert betrachtet werden. Eine DSA-Untersuchung ist in der aktuellen Entwicklung der „Goldstandard“. Die Genauigkeit dieses Eingriffes ist bisher mit keiner anderen Methode zu übertreffen. Dieses Verfahren kann die Dynamik eines intravasalen Kontrastmittelflusses in hoher Auflösung dreidimensional darstellen. Die Tatsache, daß in der vorliegenden Studie in einer CTA-Untersuchung offensichtlich eine ACI nicht korrekt dargestellt wurde (4.4.1), zeigt die Überlegenheit einer DSA-Darstellung. Das Risiko, bei einer Farbduplexuntersuchung eine subtotale Stenose falsch zu interpretieren, existiert, nichtsdestotrotz ist es sehr gering ^{36,37,93}. In unserem Falle gelang die korrekte Doppleraufnahme des Blutflusses innerhalb des stenosierten Gefäßes nur aufgrund der Kenntnis entsprechender Vorbefunde. Hinsichtlich der aufgetretenen Differenzen liegt aber die Frage nahe, in wie fern eine CTA- oder auch eine MRA-Untersuchung als sichere Referenz für eine echoverstärkte Ultraschalluntersuchung in Betracht kommen.

Die Untersuchungsergebnisse belegen, daß der Einsatz gerechtfertigt war und ein Nutzen aus dieser Zusatzuntersuchung gezogen werden konnte. Auch in der gefäßchirurgischen Diagnostik kann dieses Verfahren im Hinblick auf die Indikation zu einer Ausschälplastik von großer Konsequenz sein.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß der Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln in der neurosonologischen Diagnostik bei dieser hochselektivierten Patientengruppe sehr hilfreich sein kann. Bisher vorherrschende Domäne ist die intrakranielle Anwendung (5.2), aber die Echoverstärkung kann durchaus auch in der extrakraniellen klinischen Diagnostik sinnvoll eingesetzt werden. Hier dient es der quantitativen Einschätzung von Stenosen der hirnversorgenden Arterien, der Differenzierung zwischen Stenosen und Okklusionen sowie der Verifizierung einer vermuteten Okklusion.

5.2 Patientenkohorte II und III

Insgesamt (Patientenkohorte II + III) herrschten bei 59 Patienten insuffiziente transtemporale Ultraschallbedingungen (2.4), daß sind bezogen auf den viermonatigen Studienzeitraum (3.2.1) 9% der untersuchten Personen. Dem entsprechen die Literaturangaben anderer aktueller Studien, wo bei 5-30%^{38,40,105} dieses Problem beschrieben wird.

Die vorliegende Studie zeigt den praktischen Nutzen des Kontrastmittels Levovist® bei der transkraniellen Anwendung der Doppler- und der farbkodierten Duplexsonographie. Hiervon profitieren insbesondere Patienten mit einem insuffizienten temporalem Knochenfenster oder mit einem hinsichtlich einzelner Arterien ungünstigem Beschallungswinkel^{8,37,38,40,68,72,78}. Letzteres betrifft vor allem die ACoP sowie die Äste der ACM. In der klinischen Praxis bedeutet dies eine zunehmende Gewißheit bezüglich einer sicheren Diagnosestellung oder überhaupt die Möglichkeit, einen Befund zu erheben.

Unter nativen Bedingungen, sprich ohne echoverstärkende Substanzen, konnte in der ipsilateralen ACM oder dem P2-Abschnitt der ipsilateralen ACP nur in etwa der Hälfte der Patienten ein Dopplerspektrum abgeleitet werden. In den restlichen untersuchten arteriellen Gefäßabschnitten gelang dies in unserem Patientenkollektiv nur in 8-18%. Nach der Kontrastmittelapplikation war dies in 76-92% aller Untersuchun-

gen möglich, die Darstellung der ACoA bzw. ACoP gelang in immerhin 50% bzw. 64% aller Fälle. Somit konnte eine signifikant höhere Anzahl an Arterien sowie arteriellen Gefäßabschnitten im Farbmodus durch den Einsatz des Kontrastmittels dargestellt werden. Die Ergebnisse unserer hier beschriebenen Studie sind im Einklang mit der aktuellen Literatur. Baumgartner et al ⁷ untersuchten in einer Studie unter anderem die Sensitivität nativer Farbduplexaufnahmen, die ACoA und die ACoP darzustellen. Es handelte sich um eine dem unseren entsprechenden Patientenkollektiv, abgesehen von der Tatsache, daß bei ihren Patienten günstige Ultraschallbedingungen vorlagen, also das temporale Knochenfenster suffizient war. Sie verglichen ihre Ergebnisse mit aktuellen DSA-Untersuchungsbefunden. Dort fand man die ACoA bei 63%, die ACoP bei 42% der Patienten. Die Sensitivität für die Darstellung dieser Gefäße in der farbkodierten Duplexsonographie war 100% bzw. 64%. Eine Sensitivität von 100% für beide Wege des Kollateralfusses verglichen mit radiologischen Darstellungen in unseren echoverstärkten Untersuchungen unterstreicht den Vorteil und Nutzen dieser Untersuchung.

Die Levovist[®]-unterstützte Ultraschalluntersuchung ist eine mögliche Alternative zur DSA ⁶⁸. In der Gegenüberstellung der entsprechenden aktuellen Befunde (*4.4.2, Tabelle 12*) dieser Patientenkohorte zeigten sich weitgehend Übereinstimmungen. In zwei Fällen schien das Ultraschallverfahren sogar einer DSA- bzw. einer MRA-Untersuchung überlegen gewesen zu sein, in diesen Darstellungen waren die hier zu untersuchenden Gefäße radiologisch nicht einsichtbar, es herrschten „insuffiziente Bedingungen“. Insgesamt gab es bei allen intrakraniellen Untersuchungen, die durch radiologische Eingriffe validiert werden konnten, in lediglich einem Fall einen abweichenden Befund. Wie in *Kapitel 4.4.2* beschrieben, wurde in einer Farbduplexuntersuchung eindeutig ein Kollateralkreislauf über eine ACoP gesehen, dieser konnte in einer 14 Tage später stattgefundenen DSA-Untersuchung nicht beschrieben werden. Wo die Ursache für diese Diskrepanz lag, blieb ungeklärt.

Es muß aber auch darauf hingewiesen werden, daß es bei den invasiven radiologischen Verfahren bezüglich der Darstellung eines Kollateralfusses zu falschen positiven Ergebnissen kommen kann. Dies liegt an dem nötigen Druck, mit dem das Röntgenkontrastmittel in das Gefäß injiziert werden muß. Hierdurch kann es zu einer

Gefäßdurchblutung oder einer Blutflußrichtung kommen, die unter physiologischen Bedingungen nicht beim Patienten vorzufinden ist.

Ein kritischer Vergleich der Diagnosemöglichkeiten hinsichtlich radiologischer Verfahren ist schon in *Kapitel 5.1* zu finden. Parallelen dazu sind in zwei vorliegenden Studien ^{69,85} zu finden, wo intrakranielle sonographische Gefäßdarstellungen ebenfalls mit DSA- und MRA-Befunden verglichen wurden. Dabei boten MRA-Untersuchungen gleichermaßen keine 100%ige Sicherheit, einen existierenden intrakraniellen Kollateralfluß darzustellen. Deutlich größere Diskrepanzen gab es bei der korrekten Darstellung der A. ophthalmica, dies gelang in nur 62% bzw. 67% der beschriebenen Eingriffe.

Die Darstellung eines Kollateralflusses innerhalb des Circulus willisii bzw. die sichere Diagnose eines fehlenden und die exakte Darstellung der ACM inklusive Pulsatilität und Blutflußgeschwindigkeit sind nützliche Parameter, eine ipsilaterale extrakranielle ACI-Stenose zu klassifizieren. Sie helfen, das hämodynamische Risiko der entsprechenden Hemisphäre abzuschätzen. Die transkraniale Farbduplexsonographie ermöglicht die kontinuierliche Darstellung des intrakraniellen Blutflusses in mehreren Arterien bis hin zum gesamten Circulus arteriosus cerebri zur selben Zeit. Diese Gegebenheit erleichtert entschieden die räumliche Orientierung und daraus folgend zum Beispiel auch das exakte Positionieren des Meßvolumens (2.7.2.2) in einer bestimmten hirnversorgenden Arterie. Durch diese Dimension der Darstellung werden klinisch angewendete Verfahren wie etwa der Kompressionstest der ACI zum Provozieren einer Blutflußzunahme bzw. -abnahme oder eines Umkehrflusses überflüssig. Solche Tests dienen der Diagnose eines fakultativen Kollateralflusses, doch bergen sie ein vermeidbares Risiko ausgelöster Embolien ^{56,63}.

Die Tatsache, daß bei fünf durchgeführten Untersuchungen an insgesamt vier Patient (ein Mann, drei Frauen, davon eine beiderseits, alle älter als 55) mit Levovist® keine zufriedenstellende Verbesserung der Ergebnisse erzielt werden konnte, muß akzeptiert werden. Trotz maximal möglicher Echoverstärkung (Bolus-Gabe) gelang hier nicht die Beantwortung der klinischen Fragestellung. Bei einem kleinen Prozentsatz an Patienten scheinen am temporalen Knochenfenster derart insuffiziente Bedingungen zu herrschen, daß sie unter diesen Umständen nicht mit den herkömmlichen kontrastmittelunterstützten Ultraschallverfahren untersucht werden können. Dies gilt,

wie in *Kapitel 2.4* beschrieben, insbesondere für das weibliche Geschlecht und Angehörige älterer Generationen. Gahn et al ³⁸ beschreiben in einer kürzlich veröffentlichten Studie mit ähnlichem Rahmen ein identisches Ergebnis. Bei ihnen lagen bei insgesamt 49 mit Levovist[®] untersuchten Patienten in sechs Fällen weiterhin insuffiziente Bedingungen vor.

Der Einsatz des Echoverstärkers Levovist[®] in der transtemporalen, intrakraniellen Anwendung kann als Erfolg gewertet werden. Sowohl bei der Frage nach einem potentiellen Kollateralkreislauf ^{7,9,43,81} über einer hämodynamisch relevanten extrakraniellen Stenose als auch bei den übrigen 15 Patienten mit unauffälligem ACI-Befund konnte bei allen Parametern ein eindeutiger Benefit registriert werden. Dadurch gelang in einem überwiegenden Teil der Fälle auch die sichere Beantwortung der klinischen Fragestellung, was - wie in der extrakraniellen Diagnostik - die Vermeidung von aufwendigen Zusatzuntersuchungen bedeutet.

Die Darstellung eines Kollateralfusses beweist das Vorhandensein einer hochgradigen ACI-Stenose. Ist diese bekannt, kein Kollateralfluß nachweisbar und eine Seitendifferenz im Dopplerspektrum der ACM vorhanden, klassifiziert dies einen Patienten aufgrund der ungünstigen lokalen Blutversorgung einem erhöhten Risiko zu unterliegen, z.B. eine ischämische Ophthalmopathie oder einen hämodynamisch bedingten Insult zu erleiden („low-flow infarcts“) ^{64,67,77}. Dies gilt insbesondere bei der Durchführung einer gefäßchirurgischen Ausschälplastik, wo die ACI abgeklemmt werden muß. Während dieses Zeitraumes sind die Patienten besonders vulnerabel ^{10,24,61,87,88}. Das Wissen um eine solche Situation sollte den Chirurgen zwingen, einen Shunt zu benutzen ⁹² und den Anästhesisten veranlassen, bei jeglichen operativen Eingriffen Blutdruckschwankungen in den unteren Grenzbereich zu vermeiden. Die in einigen Krankenhäusern, wo Ausschälplastiken der Karotiden durchgeführt werden, routinemäßige perioperative EEG-Überwachung des Patienten muß in solchen Fällen kein ausreichender Schutz sein, da es bei entsprechenden ischämischen Anzeichen schon zu einer Hirngewebeschädigung gekommen sein kann. Als Monitoring eines adäquaten intrakraniellen Blutflusses kann hier das abgeleitete Dopplerspektrum der ACM benutzt werden ^{10,102}.

Wichtig ist dieses Wissen auch in der Therapie akuter Schlaganfälle. Haben Patienten mit einem frischen Insult neben einem niedrigen oder auch normalen Blutdruck

zudem auch ungünstige Kollateralflußbedingungen, muß eine therapeutische Blutdrucksteigerung in Betracht gezogen werden. In einer aktuellen SPECT-Studie¹² wurde dringlich darauf hingewiesen, daß diese Patienten ein erhöhtes Risiko besitzen, einen „malignen“ Mediainfarkt zu entwickeln. Hier ist eine engmaschige Überwachung der Patienten obligatorisch, um nicht den Zeitpunkt für eine druckentlastende Hemikraniektomie zu verfehlen^{13,91}. Die verstärkte Perfusion wird als Mittel gesehen, die Durchblutung des betroffenen Areals unter diesen ungünstigen Umständen zu verstärken. Von lebensgefährlicher Gefahr ist die ischämische Gewebenekrose mit pathologisch folgendem Hirnödem und intrakranieller Druckerhöhung. Abschließend ist hier festzustellen, daß die kontrastmittelunterstützte, transkranielle Neurosonographie eine sinnvolle und effiziente Möglichkeit ist, die intrakraniellen hirnversorgenden Gefäße zu untersuchen. Hier ist insbesondere an die Darstellung eines potentiellen Kollateralflusses über einer hämodynamisch relevanten, ipsilateralen ACI-Stenose zu denken.

5.3 Vorzüge der Neurosonographie gegenüber radiologischen Verfahren

Besteht kein suffizientes Schallfenster (2.4), ist die derzeitige Standardmethode der Darstellung der hirnversorgenden Gefäße eine DSA-Untersuchung. Dabei wird üblicherweise mit der Seldinger-Methode eine große Arterie, meist die A. femoralis communis, in Lokalanästhesie mit einer Hohlnadel punktiert. Durch diese wird ein Führungsdraht in das Gefäßlumen vorgeschoben, die Nadel entfernt und über den Draht eine Gefäßschleuse oder ein Arteriographiekatheter positioniert. Letzterer wird unter Röntgenkontrolle bis in die Karotiden vorgeschoben, somit liegt dessen Spitze direkt vor dem darzustellenden Gefäßgebiet. Durch den Katheter wird das Röntgenkontrastmittel, eine jodhaltige Lösung, gespritzt. Unter Durchleuchtung wird dann das untersuchende Gefäßgebiet dargestellt. Nach dem Eingriff wird der Katheter entfernt, die Einstichstelle muß bis zu 60 Minuten abgedrückt werden und ein Druckverband wird angelegt. Außerdem muß anschließend Bettruhe eingehalten werden.

Alternativ können auch eine CTA- und eine MRA-Untersuchung durchgeführt werden^{30,31,35}. Diese Eingriffe sind verglichen mit der oben beschriebenen Technik weniger invasiv. Die Punktion einer Arterie und das Anlegen einer Gefäßschleuse ent-

fallen, die Applikation des Kontrastmittels erfolgt bei einer CTA-Untersuchung über eine peripher angelegte venöse Verweilkanüle erfolgt. Dadurch verteilt es sich systemisch im gesamten Körperkreislauf und gelangt auch in die Untersuchungsregion. Bei der Time of flight-MRA-Technik muß kein Kontrastmittel injiziert werden.

Die Durchführung eines oben beschriebenen Eingriffes - insbesondere die DSA - ist heutzutage der Goldstandard bezüglich der Untersuchung der hirnversorgenden Gefäße. Durch das Kontrastmittel gelingt die Darstellung des Blutflusses in den Gefäßen und folglich auch die Diagnose möglicher Okklusionen oder Stenosen. Bei letzteren kann der prozentuale Stenosegrad einfach abgelesen oder ausgemessen werden, selbst minimalste Restvolumina können diagnostiziert werden. Ebenfalls gelingt die Visualisierung eines potentiellen intrakraniellen Kollateralkreislaufes, am sichersten bei einer unter Durchleuchtung stattfindenden DSA-Untersuchungen, da hier der Blutfluß direkt am Bildschirm verfolgt werden kann.

Der Patient muß 24 Stunden vor dem Eingriff über mögliche Risiken aufgeklärt werden ⁵⁸. Sie ergeben sich aus der Kontrastmittelinjektion sowie der intavasalen Kathetermanipulation während einer DSA-Untersuchung. Hierbei kann es zu Thrombosen, Embolien, Dissektionen und Gefäßwandperforationen kommen, durch die Punktion besteht v.a. die Gefahr von Nachblutungen, es können aber auch Infektionen, arteriovenöse Fisteln, Nervenschädigungen oder ein Aneurysma spurium auftreten. Dosis-unabhängig vom Kontrastmittel kann es zu anaphylaktoiden Reaktionen wie Urtikaria, Bronchospasmus, Kollaps oder Herzstillstand kommen, dosisabhängig können Hitzegefühl, Kreislaufdepression, Nierenfunktionseinschränkungen und neurotoxische Effekte auftreten. Bei Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen kann durch die Injektion des jodhaltigem Kontrastmittels eine Stoffwechselentgleisung provoziert werden. Daher muß bei Patienten mit einer Allergianamnese, Herzinsuffizienz, schweren Rhythmusstörungen, Schilddrüsenerkrankung, Nierenschädigung, erhöhter Blutungsneigung (auch medikamentös bedingt) oder Schwangerschaft die Indikation besonders streng gestellt werden. Sie gelten als Risikopatienten. Ein kleiner Teil der Patienten muß bei entsprechender Vorgeschichte direkt nach dem Eingriff zur Elimination des Kontrastmittels einmalig dialysiert werden. Außerdem liegt bei der Durchleuchtungstechnik eine erhöhte Strahlenexposition vor, die die Belastung herkömmlicher Röntgenaufnahmen übertrifft.

In der vorliegenden Studie sind je nach Kohorte bei etwa 50% der Patienten parallel im selben Zeitraum oder in der aktuellen Vorgeschichte oben beschriebene Techniken angewendet worden. In Patientenkohorte I konnten bei zehn von 17 Patienten zum Vergleich unserer mit Ultraschall erzielten Ergebnisse DSA-, CTA- und MRA-Untersuchungen hinzugezogen werden, in Patientenkohorte II bei 22 von 44 Patienten und in Patientenkohorte III bei sieben von 15 Patienten (4.4).

Kein Patient beklagte sich bei uns während oder nach der Ultraschalluntersuchung über durch Levovist[®] verursachte Nebenwirkungen (2.6.1). Andere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen, wurden organische Beschwerden mit dem Kontrastmittel in Zusammenhang gebracht waren sie alle sehr gering und vorübergehend^{8,38,39,72,78}. Im Vergleich dazu sind diagnostische Eingriffe wie DSA-, CTA- oder MRA-Untersuchungen unter Umständen durchaus schädlich (z.B. Strahlenbelastung) oder sogar auch wie oben beschrieben riskant. Zu gefährlichen Aspekten fanden sich diverse Belege in der aktuellen Literatur. In einer Studie¹⁰⁸ wurden 415 Patienten beobachtet, bei denen eine Angiographie durchgeführt wurde. Drei von ihnen (1%) erlitten einen symptomatischen Insult während der Untersuchung bzw. zwischen der Untersuchung und dem chirurgischem Eingriff, ein weiterer Patient verstarb. Eine andere Forschergruppe⁴⁶ gibt einen Überblick über acht prospektiv durchgeführte Studien mit insgesamt 2227 zerebralen Angiographien. Sie gaben das Risiko für das Auftreten eines zerebralen Insultes mit flüchtigem oder permanenten Defizit mit 4,1% der Eingriffe an, wobei letztendlich 1% eine permanente Behinderung beibehielt. Die Mortalität wurde mit 0,06% beschrieben.

Ein weiterer wichtiger Punkt sind im Zeitalter strenger Sparmaßnahmen Kosten und Dauer eines Eingriffes. Unser diagnostisches Fenster war durch die kontinuierliche Infusion mittels Spritzenpumpe (2.6.2.) und die anschließende Metabolisierung des Echoverstärkers (2.6.1) begrenzt. Die klinische Fragestellung konnte aber in der großen Mehrheit der Fälle (3.1.2, Tabelle 1) innerhalb des gegebenen Zeitlimits durch einen erfahrenen Untersucher mit einmaliger intravenöser Kontrastmittelapplikation beantwortet werden. Abgerechnet werden alle Eingriffe nach der aktuellen „Gebührenordnung für Ärzte“¹¹. Die Kosten einer dopplersonographischen Untersuchung sind in Kapitel 3.1.4 aufgelistet und verglichen mit der invasiv-radiologischen Diagnostik auch unter Einbeziehung der Umstände günstig. Eine Ultraschalluntersu-

chung mit einmaliger Levovist[®]-Gabe kostet insgesamt 300,70 DM. Die Serienaufnahme einer DSA kostet 228,- DM (5300), sich anschließende zusätzliche Serien (maximal sechs) werden mit je 45,60 DM (5301) berechnet. Eine Computertomographie des Kopfes wird mit 228,- DM (5370) abgerechnet, die des Halses mit 262,80 DM (5371). Die Kontrastmittelgabe, die eine zusätzliche Serie erfordert, kostet 57,- DM (5376). Eine Magnetresonanztomographie des Kopfes und / oder des Halses verursacht Unkosten von 501,60 DM (5700). Außerdem muß berücksichtigt werden, daß die Durchführung einer DSA-Untersuchung aufgrund ihres Aufwandes und ihrer Risiken oftmals eine stationäre Aufnahme erfordert. Des weiteren ist der Zeitfaktor bei einer Ultraschalluntersuchung um ein vielfaches geringer. Ferner können die radiologischen angiographischen Verfahren mangels Ausstattung noch nicht in jedem Akutkrankenhaus durchgeführt werden. Vergleicht man die Invasivität, das potentielle Risiko und den finanziellen Aufwand der Verfahren, muß festgestellt werden, daß die kontrastmittelunterstützte Farbduplexsonographie eine schnelle, harmlose und kostengünstige Alternative bietet, die das klinische Management positiv beeinflussen kann und zudem auch ambulant durchführbar ist.

Man muß aber eingestehen, daß bei einer kleinen Untergruppe von Patienten auch unter maximal dosiertem Levovist[®]-Einsatz insuffiziente Ultraschallbedingungen zu finden sein werden (5.2). Hier scheint das temporale Knochenfenster derart ungünstiger Ausprägung zu sein, daß trotz optimaler Echowverstärkung keine brauchbaren Ergebnisse erzielt werden können.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Albrecht T, Urbank A, Mahler M, Bauer A, Dore CJ, Blomley MJ, Cosgrove DO, Schlieff R, *Prolongation and optimization of Doppler enhancement with microbubble US contrast agent by using continuous infusion: preliminary experience*. Radiology, 1998, 207: 339-347
- 2) Alexandrov AV, Brodie DS, McLean A, Hamilton P, Murphy J, Burns PN, *Correlation of peak systolic velocity and angiographic measurement of carotid stenosis revisited*. Stroke, 1997, 28:339-342
- 3) Anzola GP, Gasparotti R, Magoni M, Prandini F, *Transcranial Doppler sonography and magnetic resonance angiography in the assessment of collateral hemispheric flow in patients with carotid artery disease*. Stroke, 1995, 26: 214-217
- 4) Arnolds BJ, von Reutern G-M, *Transcranial Doppler sonography. Examination technique and normal reference values*. Ultrasound in Med & Biol, 1986, 12.2: 115-123
- 5) Bauer A, Becker G, Krone A, Frölich T, Bogdahn U, *Transcranial duplex sonography using ultrasound contrast enhancers*. Clin Radiol, 1996, 51, Suppl. 1: 19-23
- 6) Baumgartner RW, Mathis J, Sturzenegger M, Mattle HP, *A validation study on the intraobserver reproducibility of transcranial color-coded duplex sonography velocity measurements*. Ultrasound Med Biol, 1994, 20: 233-237
- 7) Baumgartner RW, Baumgartner I, Schroth G, *Diagnostic criteria for transcranial colour-coded duplex sonography evaluation of cross-flow through the circle of Willis in unilateral obstructive carotid artery disease*. J Neurol, 1996, 243: 516-521
- 8) Baumgartner RW, Arnold M, Gönner F, Staikow I, Herrmann C, Rivoir A, Müri RM, *Contrast-enhanced color-coded duplex sonography in ischemic cerebrovascular disease*. Stroke, 1997, 28: 2473-2478

- 9) Baumgartner RW, Baumgartner I, Mattle HP, Schroth G, *TCCD sonography in the evaluation of collateral flow through the circle of Willis*. AJNR, 1997, 18: 127-133
- 10) Bazzocchi M, Quaia E, Zuiani C, Moroldo ML, *Transcranial Doppler: state of the art*. Eur J Radiol, 1998, 27: 141-148
- 11) Beck CH, *Gebührenordnungen für Ärzte und Zahnärzte*. Deutscher Taschenbuch Verlag, 5. Auflage, 1999
- 12) Berrouschot J, Barthel H, von Kummer R, Knapp WH, Hesse S, Schneider D, *99(m) technetium-ethyl-cysteinate-dimer single-photon emission CT can predict fatal ischemic brain edema*. Stroke, 1998, 29: 2556-2562
- 13) Berrouschot J, Sterker M, Bettin S, Koster J, Schneider D, *Mortality of space-occupying („malignant“) middle cerebral artery infarction under conservative intensive care*. Intensive Care Med, 1998, 24: 620-623
- 14) Bluth EI, McVay LV, Merrit CRB, Sullivan MA, *The identification of ulcerative plaque with high resolution duplex carotid scanning*. J Ultrasound Med, 1988, 7: 73-76
- 15) Bogousslavsky J, Despland PA, Regli F, *Spontaneous carotid dissection with acute stroke*. Arch Neurol, 1987, 44: 137- 140
- 16) Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F, *The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke*. Stroke, 1988, 19:1083-1092
- 17) Bogousslavsky J, Pierre Ph, *Ischemic stroke in patients under age 45*. Clin Neurol, 1992, 10: 113-114
- 18) de Bray JM, Glatt B, *Quantification of atheromatous stenosis in the extracranial internal carotid artery*. Cerebrovasc Dis, 1995, 5: 414-426
- 19) Breckenkamp J, Kottmeier A, *Früherkennung Schlaganfall: erste bundesweite Erhebung*. Schriftenreihe Gesundheit - Pflege - Soziale Arbeit, 1999
- 20) Burns PN, *Harmonic imaging with ultrasound contrast agents*. Clin Radiol, 1996, 51, Suppl. 1: 50-55

- 21) Camerlingo M, Casto L, Censori B, Ferraro B, Gazzaniga GC, Mamoli A, *Transcranial Doppler in acute ischemic stroke of the middle cerebral artery territories*. Acta Neurol Scand, 1993, 88: 108-111
- 22) Carpenter JP, Lexa FJ, Davis TJ, *Determination of duplex Doppler ultrasound criteria appropriate to the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*. Stroke, 1996, 27: 695-699
- 23) Chaudhuri R, Padayachee TS, Lewis RR, Gosling RG, Cox TCS, *Non-invasive assessment of the circle of Willis using transcranial pulsed Doppler ultrasound with angiographic correlation*. Clin Radiol, 1992, 46: 193-197
- 24) Dobblar DD, Plyushcheva NV, Jordan W, McDowell H, *Predicting the effect of carotid artery occlusion during carotid endarterectomy: comparing transcranial Doppler measurements and cerebral angiography*. Stroke 1998, 29: 2038-2042
- 25) Droste DW, Kaps M, *Ultraschallkontrastmittel - Bedeutung für die neurosonologische Diagnostik*. Klinische Neurophysiologie, 1999, 30: 299-304
- 26) Droste DW, Nabavi DG, Kemény V, Schulte-Altdorneburg G, Ritter M, Weber S, Ringelstein EB, *Echocontrast enhanced transcranial color-coded duplex offers improved visualization of the vertebrobasilar system in patients with bad examination conditions*. Acta Neurol Scand, 1998, 98, 193-199
- 27) Elmore JR, Franklin DP, Thomas DD, Youkey JR, *Carotid endarterectomy: the mandate for high quality duplex*. Ann Vasc Surg, 1998, 12: 156-162
- 28) Erickson SJ, Mewissen MW, Foley WD et al, *Stenosis of the internal carotid artery: assessment using colour Doppler imaging compared with angiography*. Amer J Radiol, 1989, 152: 1299-1305
- 29) European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group, *Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery*. Lancet, 1995, 345: 209-212
- 30) van Everdingen KJ, Klijn CJM, Kappelle LJ, Mali WPTM, van der Grond J, *MRA flow quantification in patients with a symptomatic ICA occlusion*. Stroke, 1997, 28: 1595-1600

- 31) van Everdingen KJ, Visser GH, Klijn CJM, Kappelle LJ, van der Grond J, *Role of collateral flow on cerebral hemodynamics in patients with ICA occlusion*. Ann Neurol, 1998, 44:167-176
- 32) Executive committee for the asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study, *Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis*. JAMA, 1995, 273: 1421-1428
- 33) Fisher CM, *Lacunae: small, deep cerebral infarcts*. Neurology, 1965, 15: 774-784
- 34) Foulkes MA, Wolf PA, Price TR, Mohr JP Hier DB, *The Stroke Data Bank: design, methods and baseline characteristics*. Stroke, 1988, 19: 547-554
- 35) Fürst G, Steinmetz H, Fischer H, Skutta B, Sitzer M, Aulich A, Kahn T, Möd-der U, *Selective MRA and intracranial blood flow*. J Comp Ass Tomography, 1993, 17(2): 178-183
- 36) Fürst G, Sitzer M, Hofer M, Steinmetz H, Hackländer T, Möd-der U, *Kontrast-mittelverstärkte farbkodierte Duplexsonographie hochgradiger Karotis-stenosen*. Ultraschall Med, 1995, 16: 140-144
- 37) Gahn G, Ackermann RH, Candia MR, *Ultraschall-Kontrastmittel für neuro-vaskuläre Anwendungen*. Ultraschall Med, 1997, 18: 101-105
- 38) Gahn G, Gerber J, Hallmeyer S, Hahn G, Ackermann RH, Reichmann H, von Kummer R, *Contrast-enhanced transcranial color-coded duplex sonography in stroke patients with limited bone windows*. AJNR, 2000, 21: 509-514
- 39) Gebel M, Caselitz M, Bowen-Davies PE, Weber S, *A multicenter, prospective, open label, randomized, controlled phase IIIb study of SH U 508 A (Levovist) for Doppler signal enhancement in the portal vascular system*. Ultraschall Med, 1998, 19: 148-156
- 40) Gerriets T, Seidel G, Fiss I, Modrau B, Kaps M, *Contrast-enhanced transcranial color-coded duplex sonography: efficiency and validity*. Neurology, 1999, 52(6), 1133-1137

- 41) Glahn J, Straeten V, *Pathogenese und klinischer Verlauf akuter ischämischer zerebrovaskulärer Insulte an einem kommunalen Schwerpunktkrankenhaus.* Nervenarzt, 1994, 65: 101-108
- 42) Goertler M, Widder B, Schütz U, *Quantifying medium- and high grade carotid artery stenosis by ultrasound.* JEMU, 1996, 17: 235-239
- 43) Goertler M, Kross R, Baeumer M, Jost S, Grote R, Weber S, Wallesch C-W, *Diagnostic impact and prognostic relevance of early contrast-enhanced transcranial color-coded duplex sonography in acute stroke.* Stroke, 1998, 29: 955-962
- 44) *Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organisation / International Society of Hypertension meeting.* J Hypertension, 11: 905
- 45) Gutberlet M, Venz S, Zendel W, Hosten N, Felix R, *Do ultrasonic contrast agents artificially increase maximum Doppler shift? In vivo study of human common carotid arteries.* J Ultrasound Med, 1998, 17: 97-102
- 46) Hankey GJ, Warlow C, Sellar RJ, *Cerebral angiographic risk in mild cerebrovascular disease.* Stroke, 1990, 21: 209-222
- 47) Hart RG, Easton JD, *Dissections.* Stroke, 1985, 16: 925-927
- 48) Hilgertner L, Szostek M, Malek AK, Staszkiwicz W, *Collateral role of the external artery and its branches in occlusion of the ICA.* Int Angiol, 1994, 13: 5-9
- 49) Hofstee DJ, Hoogland PH, Schimsheimer RJ, de Weerd AW, *Contrast enhanced color duplex for diagnosis of subtotal stenosis or occlusion of the internal carotid artery.* Clin Neurol Neurosurg, 2000, 102(1), 9-12
- 50) Hosten N, Puls R, Sahimbas O, Balzer J, Urbank A, Felix R, *Farb-Doppler-Sonographie bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit: Kontinuierliche Applikation eines Signalverstärkers.* Fortschr Röntgenstr, 1998, 169: 495-498

- 51) Hu H-H, Wang S, Chern C-M, Yeh H-H, Sheng W-Y, Lo Y-K, *Clinical significance of the ophthalmic artery in carotid artery disease*. Acta Neurol Scand, 1995, 92: 242-246
- 52) Huber P, Bosse G, *Zerebrale Angiographie in Klinik und Praxis*. Thieme-Verlag, 3. Auflage, 1982
- 53) *International task force for the prevention of coronary heart disease*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 1992, 2: 113-156
- 54) Kaps M, Damian MS, Teschendorf U, Dorndorf W, *Transcranial Doppler ultrasound findings in middle cerebral artery occlusion*. Stroke, 1990, 21: 532-537
- 55) Kemény V, Droste DW, Nabavi DG, Schulte-Altendorneburg G, Schuierer G, Ringelstein EB, *Collateralization of an occluded internal carotid artery via a vas vasorum*. Stroke, 1998, 29: 521-523
- 56) Khaffaf N, Karnik R, Winkler WB, Valentin A, Slany J, *Embolic stroke by compression maneuver during transcranial Doppler sonography*. Stroke, 1994, 25:1056-1057
- 57) Klötzsch C, Popescu O, Berlit P, *Assessment of the posterior communicating artery by transcranial color-coded duplex sonography*. Stroke, 1996, 27: 486-489
- 58) Krauß B, Zeitler E, Weißbauer W, *Merkblatt zum Aufklärungsgespräch mit dem Arzt über die Karotisangiographie*. perimed Compliance Verlag Dr. Straube GmbH, Erlangen, 1987
- 59) Kretschmann HJ, Weinrich W, *Klinische Neuroanatomie und kranielle Bild-diagnostik*. Thieme-Verlag, 2. Auflage, 1991
- 60) Leys D, Lucas C, Gobert M, Deklunder G, Pruvo JP, *Cervical artery dissections*. Eur Neurol, 1997, 37: 3- 12
- 61) Lopez Bresnahan MV, Kearse LA Jr, Yanez P, Young TI, *Anterior communicating artery collateral flow protection against ischemic change during carotid endarterectomy*. J Neurosurg, 1993, 79: 379-382

- 62) Marinkovic S, Kovacevic M, Milisavljevic M, *Hypoplasia of the proximal segment of the anterior cerebral artery*. Anat Anz, 1989, 168: 145-154
- 63) Mast H, Ecker S, Marx P, *Cerebral ischemia induced by compression tests during transcranial Doppler sonography*. Clin Investig, 1993, 71: 46-48
- 64) Miralles M, Dolz JL, Cotillas J, Aldoma J, Santiso MA, Giménez A, Capdevila A, Cairols MA, *The role of the circle of Willis in carotid occlusion: assessment with phase contrast MR angiography and transcranial duplex*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 1995, 10: 424-430
- 65) Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, Goldstein RJ, Duncan GW, Kistler JP, Pessin MS, Bleich HL, *The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry*. Neurology, 1978, 28: 754-764
- 66) Müller M, Hermes M, Brückmann H, Schimrigk K, *Transcranial Doppler ultrasound in the evaluation of collateral blood flow in patients with internal carotid artery occlusion: correlation with cerebral angiography*. AJNR, 1995, 16: 195-202
- 67) Mull M, Schwarz M, Thron A, *Cerebral hemispheric low-flow infarcts in arterial occlusive disease*. Stroke, 1997, 28: 118-123
- 68) Nabavi DG, Droste DW, Kemény V, Schulte-Altendorneburg G, Weber S, Ringelstein EB, *Potential and limitations of echocontrast-enhanced ultrasonography in acute stroke patients*. Stroke, 1998, 29: 949-954
- 69) Norris JW, Krajewski A, Bornstein NM, *The clinical role of the cerebral collateral circulation in carotid occlusion*. J Vasc Surg, 1990, 12: 113-118
- 70) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, *Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis*. N Engl J Med, 1991, 325: 445-453
- 71) O' Leary DH, Ricotta JJ, Roe S et al, *Carotid bifurcation disease: prediction of ulceration with B-mode US*. Radiology, 1987, 162: 523-525
- 72) Otis S, Rush M, Boyajian R, *Contrast-enhanced transcranial imaging: results of an American phase-two study*. Stroke, 1995, 26: 203-209

- 73) Postert T, Braun B, Pfundtner N, Sprengelmeyer R, Meves S, Przuntek H, Büttner T, *Echo contrast-enhanced three-dimensional power Doppler of intracranial arteries*. *Ultrasound Med Biol*, 1998, 24: 953-962
- 74) Postert T, Braun B, Meves S, Köster O, Przuntek H, Weber S, Büttner T, *Contrast-enhanced transcranial color-coded sonography in acute hemispheric brain infarction*. *Stroke*, 1999, 30: 1819-1826
- 75) Ringelstein EB, Zeumer H, Schneider R, *Der Beitrag der zerebralen Computertomographie zur Differentialdiagnose und Differentialtherapie des Ischämischen Hirninfarktes*. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 1985, 53: 315- 336
- 76) Ringelstein EB, *Ischämische Insulte im Karotisstromgebiet*. In: Kunze K (Hrsg.), *Lehrbuch der Neurologie*. Thieme-Verlag, 1992
- 77) Ringelstein EB, Weiller C, Weckesser M, Weckesser S, *Vasomotor reactivity is significantly reduced in low-flow as compared to thromboembolic infarctions: the key role of the circle of Willis*. *J Neurol Sci*, 1994, 121:103-109
- 78) Ringelstein EB, *Echo-enhanced ultrasound for diagnosis and management in stroke patients*. *Eur J Ultrasound*, 1998, 7(3), 3-15
- 79) Ringelstein EB, *Ischemic stroke*. In: Bogousslavsky J, Fisher M (eds) *Textbook of Neurology*. Butterworth-Heinemann, Boston, 1998: S 351-365
- 80) Roessner A, Schneider J, Kirkpatrick CJ, Böcker W, *Kardiovaskuläres System*. In: Böcker W, Denk H, Heitz, PU (Hrsg.), *Pathologie*. Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 1997: 437-438
- 81) Rosenkranz K, Langer R, Felix R, *TCD Sonography: collateral pathways in ICA obstructions*. *Angiology*, 1991: 819-826
- 82) Rosenkranz K, Zendel W, Langer R, Heim T, Schubeus P, Scholz A, Schlieff R, Schurmann R, Felix R, *Contrast-enhanced transcranial Doppler US with a new transpulmonary echo contrast agent based on saccharide microparticles*. *Radiology*, 1993, 187: 439-443
- 83) Rote Liste[®] Service GmbH, *Rote Liste 2001*. Frankfurt/Main

- 84) Rothwell PM, Gibson RJ, Slattery J et al, *Equivalence of measurements of carotid stenosis. A comparison of three methods on 1001 angiograms. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group.* Stroke, 1994, 25: 2435-2439
- 85) Schievink WI, Mokri B, Piepgras DG, *Spontaneous dissections of cervicocephalic arteries in childhood and adolescence.* Neurology, 1994, 44:1607-12
- 86) Schlieff R, *Developments in echo-enhancing agents.* Clin Radiol, 1996, 51, Suppl. 1: 5-7
- 87) Schneider PA, Ringelstein EB, Rossman ME, Dilley RB, Sobel DF, Otis SM, Bernstein EF, *Importance of cerebral collateral pathways during carotid endarterectomy.* Stroke, 1988, 19: 1328-1334
- 88) Schneider PA, Rossman ME, Bernstein EF, Torem S, Ringelstein EB, Otis SM, *Effect of internal carotid artery occlusion on intracranial hemodynamics: transcranial Doppler evaluation and clinical correlation.* Stroke, 1988, 19: 589-593
- 89) Schneider PA, Rossman ME, Bernstein EF, Ringelstein EB, Otis SM, *Noninvasive assessment of cerebral collateral blood supply through the ophthalmic artery.* Stroke, 1991, 22: 31-36
- 90) Schomer DF, Marks MP, Steinberg GK, Johnstone IM, Boothroyd DB, Ross MR, Pelc NJ, Enzmann DR, *The anatomy of the posterior communicating artery as a risk factor for ischemic cerebral infarction.* N Engl J Med, 1994, 330: 1565-1570
- 91) Schwab S, Steiner T, Aschoff A, Schwarz S, Steiner HH, Jansen O, Hacke W, *Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction.* Stroke, 1998, 29: 1888-1893
- 92) Schwartz RB, Jones KM, LeClercq GT, Ahn SS, Chabot R, Whittemore A, Mannick JA, Donaldson MC, Gugino LD, *The value of cerebral angiography in predicting cerebral ischemia during carotid endarterectomy.* AJR, 1992, 159: 1057-1061

- 93) Schwartz SW, Chambless LE, Baker WH, Broderick JP, Howard G, *Consistency of Doppler parameters in predicting arteriographically confirmed carotid stenosis*. Stroke, 1997, 28: 343-347
- 94) Sitzer M, Fürst G, Steinmetz H, Fischer H, Sieber M, Fehlings T, Kahn T, *Between-method correlation in quantifying internal carotid stenosis*. Stroke, 1993, 24: 1513-1518
- 95) Sitzer M, Müller W, Siebler M, Hort W, Kniemeyer H-W, Jäncke L, Steinmetz H, *Plaque ulceration and lumen thrombus are the main source of cerebral microemboli in high-grade internal carotid artery stenosis*. Stroke, 1995, 26: 1231-1233
- 96) Sitzer M, Rose G, Fürst G, Siebler M, Steinmetz H, *Characteristics and clinical value of an intravenous echo-enhancement agent in evaluation of high-grade internal carotid stenosis*. J Neuroimaging, 1997, 7(suppl 1): 22-25
- 97) Spencer MP, Reid JM, *Quantitation of carotid stenosis with continuous-wave (c-w) Doppler ultrasound*. Stroke, 1979, 10: 326-330
- 98) Steinke W, Kloetzsch C, Hennerici M, *Carotid artery disease assessed by Doppler flow imaging: correlation with standard Doppler-sonography and angiography*. Amer J Radiol, 1990, 154: 1061-1068
- 99) Steinke W, Hennerici M, Rautenberg W, Mohr JP, *Symptomatic and asymptomatic high-grade carotid stenoses. Doppler colour-flow imaging*. Neurology 1992, 42: 131-138
- 100) Sturzenegger M, Mattle HP, Rivoir A, Baumgartner RW, *Ultrasound findings in carotid artery dissection. Analysis of 43 patients*. Neurology, 1995, 45: 691-698
- 101) Tatemichi TK, Chamorro A, Petty GW, Khandji A, Oropeza LA, Duterte DI, Mohr JP, *Hemodynamic role of ophthalmic artery collateral in internal carotid artery occlusion*. Neurology, 1990, 40: 461-464
- 102) Thiel A, Russ W, Kaps M, Marck GP, Hempelmann G, *Transcranial Doppler sonography as an intraoperative monitoring procedure. Initial experiences in aortocoronary bypass operations*. Anaesthesist, 1988, 37(4): 256-260

- 103) Uggowitz MM, Kugler C, Riccabona M, Klein GE, Leber K, Simbrunner J, Quehenberger F, *Cerebral arteriovenous malformations: diagnostic value of echo-enhanced transcranial Doppler sonography compared with angiography*. AJNR, 1999, 20: 101-106
- 104) Widder B, v. Reutern GM, Neuerburg-Heusler D, *Morphologische und dopplersonographische Kriterien zur Bestimmung von Stenosierungsgraden an der A. carotis interna*. Ultraschall, 1986, 7: 70-75
- 105) Widder B, *Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien*. Springer-Verlag, 4. Auflage, 1995
- 106) Wildermuth S, Knauth M, Brandt T, Winter R, Sartor K, Hacke W, *Role of CT angiography in patient selection for thrombolytic therapy in acute hemispheric stroke*. Stroke, 1998, 29: 935-938
- 107) Wilterdink JL, Feldmann E, Furie KL, Bragoni M, Benavides JG, *Transcranial Doppler ultrasound battery reliably identifies severe internal carotid artery stenosis*. Stroke 1997, 28: 133-136
- 108) Young B, Moore WS, Robertson JT, Toole JF, Ernst CB, Cohen SN, Broderick JP, Dempsey RJ, Hosking JD, for the ACAS Investigators, *An analysis of perioperative surgical mortality and morbidity in the asymptomatic carotid atherosclerosis study*. Stroke, 1996, 27: 2216-2224

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. Dirk W. Droste, der die vorliegende Arbeit über die gesamte Spanne äußerst zeit- und arbeitsintensiv betreut hat. Er machte mich mit der inhaltlichen Problematik sowie der praktischen Methode vertraut und war stets ein offener und engagierter Ansprechpartner.

Herrn Prof. Dr. E. Bernd Ringelstein danke ich für die stetige klinische und wissenschaftliche Unterstützung bei den Untersuchungen, welche die Grundlage dieser Arbeit bilden.

Des weiteren möchte ich den beiden Mitarbeiterinnen des Neurosonologischen Labores in Münster, Frau Ruth Lerch und Frau Britta Nientiedt, für die kollegiale Zusammenarbeit herzlich danken.

Herr Dr. Georg Schuierer (Institut für klinische Radiologie, Universitätskliniken der WWU Münster) half bei der Interpretation der radiologischen Befunde. Dafür möchte ich ihm danken.

Weiterhin möchte ich allen, die mir während der Realisierung der vorliegenden Arbeit durch ihre Unterstützung geholfen haben, meinen Dank aussprechen, namentlich hier noch Herrn Matthias Koch, Herrn Timo Kielhorn und Frau Stephanie Hoffmann, die mir bei der Erstellung des Manuskriptes mit hilfreichen Anregungen zur Seite standen.

Die Arbeit wurde vom „Verein zur Bekämpfung der Gefäßkrankheiten e.V.“ gefördert.