

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. med. Christian Gerloff

**Doppler- (TCD) und Duplexsonographie (TCCD) in der Diagnostik und im
Therapieverlauf von Vasospasmen nach aneurysmatischer
Subarachnoidalblutung**

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Sebastian Federico Zimmermann

aus Freiburg im Breisgau

Hamburg 2010

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 23.05.2011

Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: PD Dr. Ulrike Bingel

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. Jens Fiehler

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter/in: PD Dr. Tobias Bäumer

1	Arbeitshypothese und Fragestellung	1
2	Einleitung	2
2.1	Aneurysmatische Subarachnoidalblutung	2
2.1.1	Subarachnoidalblutung (SAB) als Ursache des Schlaganfalls	2
2.1.2	Inzidenz	2
2.1.3	Hohe Mortalität und Folgeschäden	2
2.1.4	Risikofaktoren des jungen Patienten und seltene Risikofaktoren	3
2.1.5	Risikofaktoren für Aneurysmaruptur	3
2.1.6	Leitsymptome der aneurysmatischen SAB.....	4
2.1.7	Allgemeine Therapieprinzipien bei SAB	6
2.2	Zerebrale Vasospasmen nach Subarachnoidalblutung	7
2.2.1	Diagnostik bei Verdacht auf SAB	9
2.3	Diagnostik von Vasospasmen mittels transkranieller Dopplersonographie (TCD) und farbkodierter Duplexsonographie (TCCD)	10
2.3.1	Diagnostischer Ultraschall und Doppler-Prinzip als Grundlage der Doppler- und Duplexsonographie.....	10
2.3.2	Historische Entwicklung	15
2.3.3	Aktueller Wissensstand	18
2.4	Therapie zerebraler Vasospasmen nach Subarachnoidalblutung	19
2.4.1	Etablierte Therapieansätze	19
2.4.1.1	Kalziumantagonisten (Nimodipin).....	20
2.4.1.2	Hypertensive hypervolämische Hämodilution	21
2.4.2	Andere Therapieansätze	22
3	Material und Methoden	24
3.1	Patienten	24
3.1.1	Patientenkollektiv mit Ein- und Ausschlusskriterien.....	24
3.1.2	Klinische Diagnostik	24
3.2	Methoden.....	25
3.2.1	Transkranielle Dopplersonographie (TCD).....	25
3.2.2	Transkranielle farbkodierte Duplexsonographie (TCCD).....	27
3.2.3	TCD und TCCD bei Vasospasmen	30
3.2.4	Erkennung von DIND und vasospastischer ischämischer Infarkte	31
3.2.5	Geräte	31
3.3	Therapieprinzipien	32
3.3.1	Basistherapie	32
3.3.2	Therapie-Algorithmus	32
3.4	Studienablauf (Studiendesign)	32
3.5	Statistik – generelle Vorgehensweise.....	34
3.5.1	Statistik für die Diagnostik von Vasospasmen nach SAB mittels transkranieller Dopplersonographie – TCD vs. TCCD	35
3.5.2	Statistik für den Einfluss der Umstellung von oralem auf i.v. Nimodipin.....	36
4	Ergebnisse	37
4.1	Patientenkollektiv	37
4.2	Transkranielle Dopplersonographie in der Diagnostik von Vasospasmen nach SAB – TCD vs. TCCD.....	38
4.2.1	MCA.....	39
4.2.2	ACA und C1-Segment	40
4.2.3	ACP1- und ACP2- Segment.....	42
4.3	TCD und TCCD in der Diagnostik von Vasospasmen.....	44
4.3.1	MCA.....	44

4.3.2	ACA	45
4.3.3	Lindegaard-Index und TCCD.....	47
4.4	Umstellung von oralem auf i.v. Nimodipin reduziert Vasospasmen nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung	49
5	Diskussion	53
5.1	Transkranielle Dopplersonographie in der Diagnostik von Vasospasmen nach SAB – TCD vs. TCCD.....	53
5.1.1	Signifikante Unterschiede der PSV mittels TCD und TCCD	53
5.1.1.1	MCA.....	54
5.1.1.2	ACA und C1-Segment	55
5.1.1.3	PCA1- und PCA2-Segment.....	56
5.1.2	TCD und TCCD in der Diagnostik von Vasospasmen.....	57
5.1.2.1	MCA.....	57
5.1.2.2	ACA	60
5.1.3	Lindegaard-Index und TCCD.....	61
5.2	Umstellung von oralem auf i.v. Nimodipin reduziert Vasospasmen nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung	62
6	Zusammenfassung.....	65
7	Abkürzungsverzeichnis.....	67
8	Literaturverzeichnis.....	68
9	Danksagung	75
10	Eidesstattliche Versicherung.....	76

1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Die transkranielle Dopplersonographie (TCD) ist der bed-side Standard zur Detektion von Gefäßspasmen von Hirnbasisarterien nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung. Unter Experten besteht weitreichender Konsens, dass die Flussgeschwindigkeit respektive der Stenosegrad der Hirnbasisarterien nicht alleine darüber entscheidet, ob ein Vasospasmus zu Schäden des Hirnparenchyms und/oder körperlichen Symptomen, einem sog. *delayed ischemic neurological deficit* (DIND) führt.

Da es bis zum heutigen Zeitpunkt keine Studie gibt, die die transkranielle farbkodierte Duplexsonographie (TCCD) hinsichtlich möglicher Vorteile für die Diagnostik von Vasospasmen und die Prädiktion vasospastischer Infarkte untersucht, verglichen wir TCD und TCCD im Hinblick auf:

1. Übereinstimmung von Blutflussgeschwindigkeiten gemessen mit der TCD und winkelkorrigierter TCCD
2. Präzision der Bestimmung intrakranieller Flussgeschwindigkeiten durch den Quotienten der Flussgeschwindigkeiten intra- und extrakranieller Gefäße, sogenannter „Lindegaard-Index“ (LI)
3. Implikationen für das Risiko, durch den Vasospasmus ein DIND zu erleiden.

Der Kalziumantagonist Nimodipin gilt oral eingenommen als wirksam zur Prophylaxe eines DIND, nicht aber eines Vasospasmus. Für die intravenöse (i.v.) Applikation existiert für diese Indikation keine evidenzbasierte Empfehlung. Umgekehrt wird dieses Präparat kasuistisch zur intraarteriellen Spasmentherapie eingesetzt. Wir untersuchten daher ferner ob:

4. sich per TCD und/oder TCCD ein spasmolytischer Effekt nach intravenöser Nimodipin-Applikation verzeichnen lässt und
5. sich durch die intravenöse Applikation DINDe verhindern lassen.

2 Einleitung

2.1 Aneurysmatische Subarachnoidalblutung

2.1.1 Subarachnoidalblutung (SAB) als Ursache des Schlaganfalls

Die Subarachnoidalblutung gehört zum Formenkreis der Apoplexien und macht 2-5% aller neu aufgetretenen Schlaganfälle aus (Sudlow and Warlow 1997). Sie ist charakterisiert durch den Übertritt von Blut aus dem Intravasalraum in ein das zentrale Nervensystem umgebendes liquorführendes Kompartiment, den Subarachnoidalraum. In der Mehrzahl der Fälle liegen Aneurysmata der Hirnbasisarterien als Blutungsquelle zugrunde.

Verantwortlich für einen hohen Prozentsatz der Schlaganfall-assoziierten Mortalität bedeutet sie ein akutes, oft schweres Krankheitsbild, das schnellstmöglich diagnostiziert und als Notfall behandelt werden muss.

2.1.2 Inzidenz

Die Inzidenz der Subarachnoidalblutung hat in den letzten 45 Jahren leicht abgenommen, und trotz regionaler Abweichungen beträgt die weltweite Inzidenz um die 9 Fälle pro 100000 Personen und Jahr (de Rooij, Linn et al. 2007). Sie steigt mit dem Alter bis zum 55 Lebensjahr an (Mayberg, Batjer et al. 1994) und ist zusätzlich von Geschlecht und Hautfarbe abhängig, wobei Frauen und Farbige signifikant häufiger als Männer und Weiße betroffen sind (Lindsay, Teasdale et al. 1983; Broderick, Brott et al. 1992).

2.1.3 Hohe Mortalität und Folgeschäden

Die häufigste Ursache der nichttraumatischen SAB ist in 85% der Fälle die Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas, die häufig mit Komplikationen und einer hohen Todesrate von etwa 50% verbunden ist (van Gijn and Rinkel 2001).

Durch Verbesserungen in der medizinischen Versorgung ist die Sterblichkeitsrate der aneurysmatischen SAB in den letzten Jahrzehnten gesunken, wobei jedoch schätzungsweise ein Drittel der Überlebenden auf lebenslange Pflege angewiesen ist (Hop, Rinkel et al. 1997).

Die meisten Todesfälle ereignen sich zeitnah zur Erstblutung in den ersten 14 Tagen, in 10% der Fälle vor möglicher medizinischer Hilfeleistung, in 25% der Fälle innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Ereignis (Broderick, Brott et al. 1994).

Ein großer Teil der Überlebenden (46%) leidet unter langfristigen kognitiven Behinderungen mit Einschränkungen der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit und verminderter Lebensqualität (Hackett and Anderson 2000; Mayer, Kreiter et al. 2002). Sogar Patienten mit offensichtlich gutem Outcome klagen über Störungen der Merkfähigkeit, der Stimmung und anderen kognitiven

Funktionen (Ogden, Mee et al. 1993). Ursachen für jedwede Funktionsstörungen sind im Wesentlichen 1. Schwere der Blutung, 2. vasospastische Hirninfarkte, 3. Liquorzirkulationsstörungen und 4. Komplikationen der intensivmedizinischen Therapie. Die Störungen der Gehirnfunktion sind außerdem mit einer wesentlichen Belastung des Gesundheitssystems verbunden, wovon der größte Teil im ersten Jahr nach Erstblutung mit den Kosten der stationären Versorgung in Zusammenhang steht (Roos, Dijkgraaf et al. 2002).

2.1.4 Risikofaktoren des jungen Patienten und seltene Risikofaktoren

An den Teilungsstellen basaler Hirnarterien gehäuft auftretende Missbildungen der Gefäßwand sind Ursprung fast aller kongenitaler aneurysmatischer Fehlbildungen, die abhängig von der Lokalisation mit unterschiedlicher Häufigkeit auftreten. Am häufigsten betroffen sind hierbei der vordere Abschnitt des Circulus arteriosus cerebri und die Teilungstelle der Arteria cerebri media (MCA) (Kunze 1999) (siehe Tabelle 2.1).

Tabelle 2.1: Topik zerebraler Aneurysmen (Kunze 1999).

Arteria carotis interna	ca.35%
Arteria cerebri anterior	ca.35%
Arteria cerebri media	ca.22%
Vertebrobasiliärer Kreislauf	ca.8%

Des Weiteren sind erbliche Fehlbildungssyndrome wie das Ehlers-Danlos-Syndrom, zystische Nierenerkrankungen und die fibromuskuläre Dysplasie als Ursache intrakranieller Aneurysmata und damit verbundenen subarachnoidalen Haemorrhagien bekannt (Schievink, Michels et al. 1994).

Innerhalb der Patientengruppe jüngeren und mittleren Alters könnte die aneurysmatische SAB größtenteils durch die Behandlung prävalenter Risikofaktoren (z.B. arterielle Hypertonie) und entsprechende Änderungen der Lebensgewohnheiten (Zigarettenrauchen, Kokainkonsum) verhindert werden (Qureshi, Suri et al. 2001; Broderick, Viscoli et al. 2003).

Verwandtschaft ersten Grades mit abgelaufener SAB bedingt ebenfalls ein höheres Erkrankungsrisiko (Broderick, Viscoli et al. 2003).

2.1.5 Risikofaktoren für Aneurysmaruptur

Als Risikofaktoren für die Ruptur bestehender Aneurysmata gelten Lebensalter (>60 Jahre), weibliches Geschlecht, die Größe (>5 mm) und die Lokalisation (Wermer, van der Schaaf et al. 2007).

Mehrere Studien haben gezeigt, dass vor Allem die Aneurysmagröße mit Vorsicht in Bezug auf die Benignität des vorliegenden Befundes zu bewerten ist.

Unabhängig von der Lokalisation im Circulus arteriosus cerebri beträgt der Durchmesser rupturierter Aneurysmata in 86% der Fälle weniger 10 mm, hiervon überdurchschnittlich häufig in der Arteria communicans anterior und der Arteria communicans posterior (Forget, Benitez et al. 2001). Aber auch Aneurysmata mit einem Durchmesser unter 5 mm können rupturieren, insbesondere beim unbehandelten Hypertoniker und Lokalisation in der Arteria communicans anterior bzw. distaler ACA (Ohashi, Horikoshi et al. 2004).

2.1.6 Leitsymptome der aneurysmatischen SAB

Mit den Leitsymptomen akut einsetzender heftiger Kopf- und Nackenschmerzen und akuter Bewusstseinsstörung haben Subarachnoidalblutungen unabhängig von ihrer Ätiologie eine einheitliche Symptomatik. Als weitere häufige Symptome manifestieren sich Meningismus, Übelkeit, Erbrechen, Lichtscheu und Atemstörungen häufig erst einige Stunden nach Ablauf der Blutung. Treten fokale neurologische Defizite insbesondere Hirnnervenlähmung aber auch Krampfeignisse in der Initialphase auf, kann dies ein Hinweis für das Vorliegen eines intrazerebralen Hämatoms sein. In einem solchen Falle können auch Sprachstörungen, Sehstörungen oder Lähmungen auftreten.

Tabelle 2.2: Klinische Klassifikation der SAB nach der World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) und nach Hunt und Hess.

Klinische Klassifikation der SAB nach der World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) und nach Hunt und Hess

	Glasgow Coma Scale		Grade von WFNS bzw. HUNT und HESS	
Grad	Glasgow Coma S.	Hemiparese Aphasie	Grad	Kriterien
I	15	nein	I	asymptomatisch, leichte Kopfschmerzen, leichter Meningismus
II	14-13	nein	II	starke Kopfschmerzen, Meningismus, keine Fokalneurologie außer Hirnnervenstörungen
III	14-13	ja	III	Somnolenz, Verwirrtheit, leichte Fokalneurologie
IV	12-7	ja/nein	IV	Sopor, mäßige bis schwere Hemiparese, vegetative Störungen
V	6-3	ja/nein	V	Koma, Einklemmungszeichen

Die Schweregradeinteilung der Subarachnoidalblutung erfolgt gemäß der Einteilung der WFNS (World Federation of Neurological Surgeons) bzw. nach HUNT und HESS (siehe Tabelle 2.2).

Da die klinische Symptomatik einer Subarachnoidalblutung vielfältig sein kann, haben Hunt und Hess 1968 ein Schema zur Graduierung des klinischen Bildes entwickelt. Ursprünglich sollte

anhand dieser das operative Risiko abgeschätzt werden. Heute wird sie im Zuge des Wandels der Therapieprinzipien im Wesentlichen als deskriptive klinische Skala verwendet, die eine gewisse prognostische Aussagekraft hat.

Bei der Glasgow Coma Scale handelt es sich um eine Schweregradeinteilung bei Schädel-Hirn-Verletzungen, die zur Abschätzung der Bewusstseinstörung verwendet wird. Hierbei werden drei verschiedene Reaktionen des Patienten überprüft (Augenöffnen, verbale und motorische Reaktion) und anhand eines Punktesystems (von 3 bis 15) bewertet (siehe Tabelle 2.3).

Tabelle 2.3: Glasgow Coma Scale für Erwachsene.

Punkte	Augen öffnen	Verbale Kommunikation	Motorische Reaktion
6 Punkte	-	-	befolgt Aufforderungen
5 Punkte	-	konversationsfähig, orientiert	gezielte Schmerzabwehr
4 Punkte	spontan	konversationsfähig, desorientiert	ungezielte Schmerzabwehr
3 Punkte	auf Aufforderung	unzusammenhängende Worte	auf Schmerzreiz Beugeabwehr (abnormale Beugung)
2 Punkte	auf Schmerzreiz	unverständliche Laute	auf Schmerzreiz Strecksynergismen
1 Punkt	keine Reaktion	keine verbale Reaktion	keine Reaktion auf Schmerzreiz

Schweregrad der Verletzung: Leicht: 14-15 Punkte ; Mittel: 9-13 Punkte ; Schwer: 3-8 Punkte

Die Gegenüberstellung beider Einteilungen macht Sinn, da die Glasgow Coma Scale im Gegensatz zur WFNS im Notdienst sehr häufig angewendet und die Korrelation dadurch offensichtlich wird.

Liegt initial keine typische, „alarmierende“ Symptomatik („Vernichtungskopfschmerz“) und keine wesentliche Einschränkung des Allgemeinbefindens vor, kann die SAB als Migräne oder Spannungskopfschmerz fehlgedeutet werden, was dann mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität verbunden ist (Kowalski, Claassen et al. 2004).

Dies hängt unter anderen damit zusammen, dass über die Akutphase hinausgehende posthämorrhagische Komplikationen gefürchtet sind und die Dramatik und Schwere der Erkrankung im Wesentlichen bedingen. Als wichtige lebensbedrohliche neurologische Komplikationen im subakut chronischen Verlauf der Erkrankung sind symptomatische zerebrale Vasospasmen, der Hydrozephalus und die Nachblutung zu nennen (van Gijn, Hijdra et al. 1985; Solenski, Haley et al. 1995). Vor Allem die Nachblutung aus dem bereits rupturierten Aneurysma stellt hierbei eine unmittelbar vitale Bedrohung für den Patienten dar.

2.1.7 Allgemeine Therapieprinzipien bei SAB

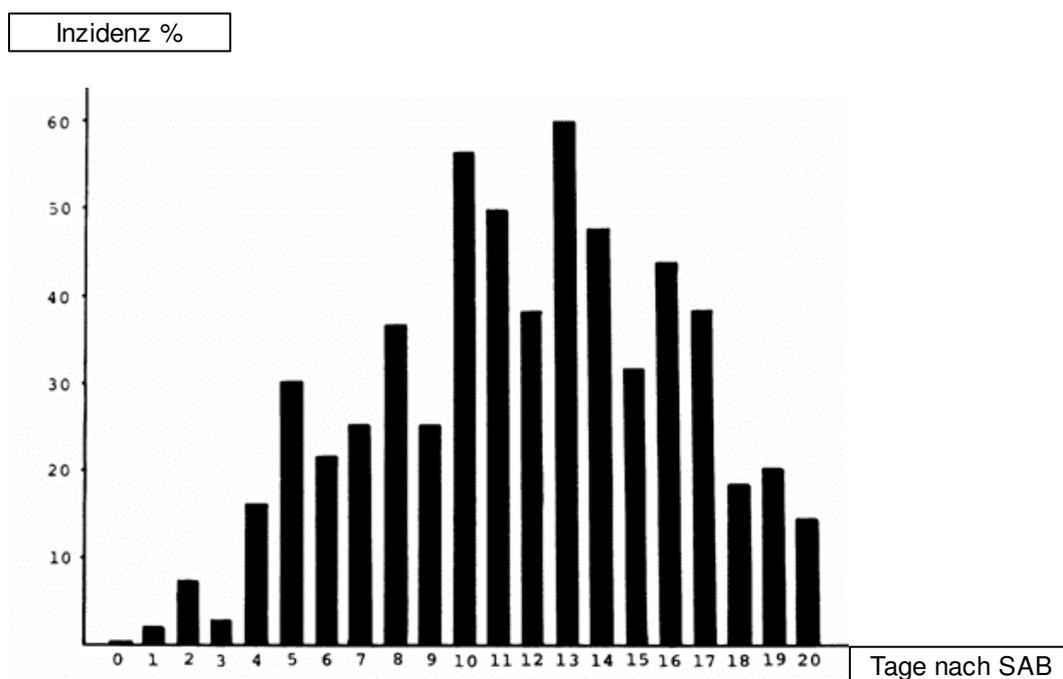
Derzeit bestehen zwei Behandlungsoptionen, die beide eine Ausschaltung des Aneurysmas möglichst 72 Stunden nach Erstblutung zum Ziel haben. Die operative Aneurysmaausschaltung mittels Clip im Rahmen eines mikroneurochirurgischen Eingriffs steht einer endovaskulären Therapie mit Aneurysmaverschluss durch Einbringen von kleinen Platinspiralen (Coils) von innen gegenüber. Eine Reduktion des Risikos einer lebensbedrohlichen Rezidivblutung kann bei beiden Verfahren erreicht werden, wobei unabhängig von der gewählten Art des Verschlusses schwerwiegende Folgen der SAB auftreten können. Eine große prospektive Multicenterstudie (ISAT = *International Subarachnoid Aneurysm Trial, Collaborative Group 2002*) zur Klärung der Frage, welches Verfahren zur Aneurysmaausschaltung bevorzugt werden sollte, konnte zeigen, dass Patienten nach Coiling signifikant häufiger ein gutes klinisches Ergebnis nach einem Jahr zeigten als die entsprechende Vergleichsgruppe (Clipping). Die Einschränkungen der Ergebnisse dieser Studie müssen allerdings beachtet werden. Da die ISAT-Studie bisher nur den Krankheitsverlauf im ersten Jahr beschreibt, besteht vor allem große Unsicherheit bezüglich der Reblutungsrate nach Aneurysmacoiling im Langzeitverlauf. Daher wird bis zum Vorliegen langfristiger Reblutungsdaten und weiterer Studien eine individuelle Therapieentscheidung unter interdisziplinärer Absprache durch die DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie) empfohlen (Leitlinien). Im Einzelfall entscheidet ferner häufig die Machbarkeit über die Wahl der Methode. Ein Hydrozephalus kann sowohl als Frühkomplikation (Akutphase/Tage) als auch als Spätkomplikation (Wochen/Monate) auftreten. Mögliche Ursachen sind Verschluss des Aquaeduct, der Austrittsstellen des 4. Ventrikels (Hydrozephalus occlusus) oder Verklebung der pachionischen Granulationen (Hydrozephalus malresorptivus). Bei Auftreten eines akuten Hydrozephalus mit Bewusstseinsstörung ist wie bei der intraventrikulären Blutung die Indikation zur Anlage einer externen ventrikulären Liquordrainage gegeben. Erweiterte Liquorräume ohne ventrikuläre Einblutung können sich in den ersten 24 Stunden jedoch spontan zurückbilden (Hasan, Vermeulen et al. 1989), so dass bei Fehlen einer Bewusstseinsstörung Abwarten unter engmaschiger neurologischer Kontrolle gerechtfertigt ist. In etwa 30% der Fälle persistiert der Hydrozephalus und erfordert dann eine dauerhafte Ventrikeldrainage durch einen Shunt (Hasan, Vermeulen et al. 1989).

Hält man sich vor Augen, dass einerseits Nachblutung (Rezidiv) und Hydrozephalus unter Ausschöpfung heutiger intensivmedizinischer Therapiemöglichkeiten prinzipiell therapierbar sind, wird die Bedeutung eines optimierten Managements von Vasospasmen nach SAB für das bestmögliche Outcome des Patienten deutlich: Sie bedingen heutzutage vorwiegend die SAB-assoziierte Mortalität und Morbidität, da sie im Gegensatz zu anderen SAB-bedingten Komplikationen bisher therapeutisch kaum beeinflussbar sind.

2.2 Zerebrale Vasospasmen nach Subarachnoidalblutung

Die pathophysiologischen Prozesse zerebraler Gefäßspasmen sind komplex und konnten trotz intensiver Forschung bis zum heutigen Zeitpunkt nicht abschliessend geklärt werden. Man geht davon aus, dass die Anwesenheit von Blutbestandteilen im Subarachnoidalraum zur Entwicklung von Vasospasmen entscheidend beiträgt (Smith and Enterline 2000). Abhängig vom Zeitraum zwischen Blutung und Manifestation des Vasospasmus (Latenzzeit im Allgemeinen 3-5 Tage (Widder and Michael 2004)) wird zwischen Früh- und Spätspasmen unterschieden (siehe auch Abbildung 2.1).

Abbildung 2.1: Inzidenz angiographisch gesicherter Vasospasmen nach aneurysmatischer SAB (Kwak, Niizuma et al. 1979).



Die genauen Mechanismen der Triggerung beziehungsweise der Entstehung vasospastischer Ereignisse sind bis zum heutigen Tage noch unklar. Verschiedene Hypothesen bieten jedoch Erklärungsansätze dafür, welche spasmogenen Stoffe und welche pathophysiologischen Prozesse an der Entstehung vasospastischer Ereignisse beteiligt sein könnten. Pathophysiologisch scheint zum einen eine lokale Entzündungsreaktion mit Aktivierung des Komplementsystems von relevanter Bedeutung zu sein. Weir et al postuliert, dass durch Blutabbauprozesse freigesetzte vasoaktive Substanzen wie Serotonin oder Prostaglandin eine Verengung in betroffenen Gefäßabschnitten bewirken (Weir, Macdonald et al. 1999).

Auch eine Störung der Funktion des Endothelin-Rezeptorkomplex (ET-Rezeptorkomplex) in der Gefäßwand scheint hierbei für die Vasokonstriktion auf zellulärer Ebene von Bedeutung zu sein (Hino, Tokuyama et al. 1996).

Eine wichtige Rolle spielt zum anderen das aus dem Zerfall der Erythrozyten freiwerdende Hämoglobin, das das zur Aufrechterhaltung des normalen Gefäßkalibers notwendige Stickstoffmonoxid (NO) bindet. Diese Eigenschaft wird als *NO-scavenging* bezeichnet. Die NO-Bindungsfähigkeit von freiem Hämoglobin (NO-scavenging) ist nämlich um ein Vielfaches größer als die von intraerythrozytärem Hämoglobin (Azarov, Huang et al. 2005). Der resultierende NO-Mangel trägt zur Verengung der Arterien bei.

Radikalbildung und Zellmembranschädigung durch anschließende Lipidperoxidation werden außerdem eine Beteiligung an der Spasmogenese zugeschrieben (Macdonald, Marton et al. 2004). Kamezaki et al fanden Hinweise dafür, dass eine erhöhte Lipidperoxidasekonzentration im Liquor nicht nur mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung von Vasospasmen, sondern auch für ein schlechtes Outcome sein kann (Kamezaki, Yanaka et al. 2002)

In der Literatur werden 2 Arten zerebraler Gefäßspasmen beschrieben – eine angiographische und eine symptomatische Form.

Bereits 1951 beschrieben Ecker und Riemenschneider das Phänomen angiographischen Vasospasmus als „Verengung“ der Kontrastmittelsäule in den großen intrazerebralen Gefäßen. Er folgt üblicherweise einem typischen Verlauf mit Beginn zwischen Tag 3 bis 5, Maximum zwischen Tag 5 bis 14 und Auflösung innerhalb 2 bis 4 Wochen nach Blutung (Mayberg, Batjer et al. 1994) (siehe Abbildung 2.1).

Unter symptomatischem Vasospasmus versteht man daraus resultierende zerebrale Ischämien, die sich klinisch als sogenanntes *delayed ischemic neurological deficit (DIND)* manifestieren und eine Hauptursache der Morbidität und Mortalität nach SAB darstellen.

Die symptomatische Form ist keine notwendige Folge des angiographischen Befundes: von bis zu 70% der Patienten mit angiographischer Gefäßverengung entwickeln nur 20% bis 30% ein neurologisches Defizit oder versterben trotz Ausschöpfung aller therapeutischen Möglichkeiten (Haley, Kassell et al. 1992). Ob es hierbei unabhängig von der Art des Vasospasmus eine Bevorzugung von einzelnen Gefäßen gibt, ist bei teilweise fehlenden Kriterien insbesondere für das hintere Stromgebiet nicht ausreichend untersucht.

Da erheblicher Schaden am Endothel der Hirngefäße im Rahmen einer subarachnoidalen Blutung entsteht, werden durch Abschuppungsprozesse bedingt Mikroemboli und Gewebethromboplastin in das Gefäßsystem eingeschwemmt. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass somit die Ursache eines DIND nach SAB zusätzlich auf eine thrombembolische neben der hämodynamischen Genese zurückzuführen ist (Stein, Levine et al. 2006). Vielmehr geht man von

einer Parallelität im Verlauf beider Mechanismen aus, deren Kombination die zerebrale Schädigung deutlich erhöht. Dies bedingt die Notwendigkeit einer genauen Überwachung der Gerinnungssituation des Patienten nach Blutung im Sinne der Früherkennung von Anzeichen der Entwicklung vasospastischer Prozesse.

Abgesehen davon wird unter Umständen ein Drittel der Gefäßverengungen erst an seinen Folgen als symptomatischer Vasospasmus sichtbar. Dies verdeutlicht, wie wichtig die Früherkennung und entsprechende Therapie der genannten Entität als bestimmende Einflußgröße auf das Behandlungsergebnis ist. Ein Instrument zur Überwachung des zerebralen Blutflusses stellt die transkranielle Dopplersonographie dar.

2.2.1 Diagnostik bei Verdacht auf SAB

Die kraniale Computertomographie ist die Methode der ersten Wahl im Rahmen der Diagnostik der SAB und Abschätzung des Risikos für das Auftreten von Vasospasmus.

Mit einer höchstmöglichen Sensitivität (93%) innerhalb der ersten 24h (Sames, Storrow et al. 1996), die aufgrund von Resorbierungsprozessen in den Tagen nach der Blutung stetig abnimmt, sollte sie möglichst sofort nach dem Kopfschmerzereignis erfolgen. Grundsätzlich besteht bei allen Patienten nach SAB ein hohes Risiko für die Ausbildung von Vasospasmen, als zuverlässigster Prädiktor gilt die in der kraniellen Computertomographie visualisierte Menge des Blutes im Subarachnoidalraum (Adams, Kassell et al. 1987). Die Graduierung der Blutmenge im Subarachnoidalraum und die Abschätzung deren Schweregrades erfolgt nach der Fisher-Skala (siehe Abbildung 2.2).

Fisher beschrieb 1980 (Fisher, Kistler et al. 1980) die computertomographische Darstellung der Blutverteilung in den Liquorzisternen. Aufgrund des initialen kranialen CT-Befundes (Computertomographie-Befundes) sah er neben der Möglichkeit der Diagnosestellung auch die Möglichkeit zur Voraussage des klinischen Verlaufes des Patienten.

Abbildung 2.2: Dichteinteilung der SAB mittels Fisher-Skala.

Dichte der SAB im CT (Fisher-Skala)
Grad 1 Kein Blut sichtbar
Grad 2 Diffuse SAB < 1 mm vertikaler Ausdehnung
Grad 3 Lokalisierter Clot und/ oder vertikale Ausdehnung \geq 1 mm
Grad 4 Intrazerebraler oder intraventrikulärer Clot mit diffuser oder keiner SAB

Neben Blutmenge und Verteilung wird im kraniellen Computertogramm außerdem die Ventrikelweite sichtbar, was einen möglichen Ventrikelaufstau im Sinne eines Hydrocephalus erkennbar und entsprechend therapierbar machen kann.

Eine SAB Fisher Grad 1 kann mittels lumbaler Liquorpunktion durch den Nachweis nicht xanthochromen Liquors ab der 7. Stunde nach Kopfschmerzereignis nahezu ausgeschlossen werden.

2.3 Diagnostik von Vasospasmen mittels transkranieller Dopplersonographie (TCD) und farbkodierter Duplexsonographie (TCCD)

2.3.1 Diagnostischer Ultraschall und Doppler-Prinzip als Grundlage der Doppler- und Duplexsonographie

Alle diagnostischen Ultraschallverfahren beruhen auf dem Prinzip, dass Schallwellen oberhalb des hörbaren Frequenzbereichs (bereits ab 16-18 kHz) in das Körpergewebe über einen „Lautsprecher“ eingestrahlt und die von Gewebestrukturen zurückgeworfenen Schallanteile mit einem „Mikrofon“ aufgenommen und elektronisch verarbeitet werden. Um eine für diagnostische Fragestellungen ausreichende räumliche Auflösung zu erreichen, werden in der Praxis mit 1-15 MHz jedoch deutlich höhere Frequenzbereiche verwendet. In der Methodik der Schallsendung sind hierbei zwei grundlegend unterschiedliche Techniken zu unterscheiden, nämlich Continuous-Wave- und Impuls-Echo-Verfahren.

Das Continuous-Wave-Verfahren ist das technisch einfachste und findet Verwendung in den konventionellen „einfachen“ Dopplergeräten mit Stiftsonde. Die Stiftsonde ist hierbei mit 2 piezokeramischen Schallwandlern bestückt, von denen der eine dauernd (kontinuierlich) eine sinusförmige Ultraschallwelle konstanter Frequenz aussendet, der andere dauernd den rückgestrahlten Schall empfängt.

Im Gegensatz hierzu befindet sich in der Schallsonde von Ultraschallgeräten, die nach dem Impuls-Echo-Verfahren arbeiten ein Schallwandler, der alternierend als Sender und Empfänger arbeitet, wobei die so genannte Laufzeit zwischen Impuls (Schallsendung) und Empfang eines Echos gemessen wird. Da die Schallgeschwindigkeit im Weichteilgewebe des menschlichen Körpers mit weniger als 10% Schwankung hinreichend konstant ist, dient sie der Analyse aus welcher Tiefe im Gewebe das entsprechende Echo stammt. Der größere Teil der heute verwendeten Ultraschallgeräte arbeitet nach diesem Verfahren.

Des Weiteren unterscheidet man eindimensionale (Dopplerstiftsonde) von zweidimensionalen Schallsonden (zum Beispiel Phased-array-Schallsonde der Schnittbild-/Duplexsonographie), bei denen mehrere Schallwandler nebeneinander angeordnet sind. Ultraschallsonden sind Keramikscheiben definierter Dicke, die über den piezoelektrischen Effekt sowohl als Sender als auch als Empfänger eingesetzt werden können. Der Effekt der Piezoelektrizität beschreibt das Zusammenspiel von mechanischem Druck und elektrischer Spannung in Festkörpern. Er basiert auf dem Phänomen, dass bei Deformation bestimmter Materialien (zumeist Kristalle) auf der Oberfläche elektrische Ladungen auftreten. Umgekehrt besitzen diese Materialien die Fähigkeit

bei Anlegen einer elektrischen Spannung ihre Form zu ändern. Ankommende Schallwellen können somit Oberflächenspannung an den genannten Keramikscheiben erzeugen und das Anlegen von Wechselspannung an die Keramikscheiben kann über die erzeugte Formänderung wiederum zum Aussenden von Schallwellen verwendet werden.

Die im diagnostischen Ultraschall eingesetzten Verfahren werden entsprechend ihrer technischen Möglichkeiten in bildgebende und nicht bildgebende Techniken eingeteilt. Eine weitere Unterscheidung gelingt durch die Zielsetzung. Erstens die Beurteilung anatomischer Strukturen, die im Impuls-Echo-Verfahren nebeneinander liegender Schallwandler eine schematische Abbildung anatomischer Strukturen als sogenannte B-Mode-Sonographie (auch Schnittbildsonographie) projizieren kann. Zweitens die Beurteilung von Blutströmungen, die unter Verwendung des Dopplerprinzip detektiert werden und daher auch als Dopplersonographie bezeichnet werden. Die Kombination der Schnittbild- und Dopplersonographie ermöglicht schließlich die punktförmige Dopplerströmungsmessung innerhalb eines zweidimensionalen Schnittbildes als konventionelle oder farbkodierte Duplexsonographie.

Der Dopplereffekt beschreibt das Phänomen der Frequenzverschiebung, das bei Relativbewegung zwischen dem Sender und einem Empfänger einer Schallfront auftritt. Dieses bei allen Wellenvorgängen (Licht-, Schallquelle etc.) gültige Prinzip wurde 1842 von dem Wiener Physiker Christian Doppler (1803-1853) entdeckt. Ist die Bewegung des Senders deutlich langsamer als die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Wellenfront, so gilt folgende proportionale Grundform der Dopplerbeziehung:

„ Δf proportional zu v “

Bei einer Schallgeschwindigkeit im Körpergewebe von ca. 1500 m/s und einer Blutströmungsgeschwindigkeit von maximal 5 m/s sind diese Bedingungen bei der transkraniellen dopplersonographischen Anwendung erfüllt. Die Erythrozyten fungieren dabei als die „Schallquelle“, die durch Reflexion den Schall (zurück)sendet. Art und Ausmaß der Frequenzänderung hängen von der Bewegungsrichtung und Geschwindigkeit des Blutes in Beziehung zur Schallsonde ab. Da die Geschwindigkeit der Erythrozyten in den Blutgefäßen jedoch nicht einheitlich, sondern annähernd parabolisch über den Querschnitt verteilt ist, erhält man ein Spektrum verschiedener Frequenzen.

Zur Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeit in den Blutgefäßen detektiert man das von den Blutkörperchen (Erythrozyten) gestreute Echo. Das Signal ist um eine bestimmte Frequenz verschoben: die Dopplerfrequenz. Der Betrag dieser Frequenz ist umso höher, je schneller sich die reflektierenden Teilchen (Erythrozyten) bewegen. Von dem „ruhenden“ Sender, dem

Schallkopf, geht eine Welle der Frequenz f aus; ein sich bewegendes Teilchen mit der Flussgeschwindigkeit v führt zu einer Frequenzverschiebung Δf . Das Teilchen streut den Schall und sendet eine Welle aus, die der Schallkopf als Empfänger ebenfalls verschoben wahrnimmt, da sich das Teilchen bewegt. Der Dopplereffekt tritt also zweimal auf; die gesamte Frequenzverschiebung (mit α : Winkel zwischen Teilchenbahn und Schallstrahl, c : Schallgeschwindigkeit) beträgt:

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

Um sich den beschriebenen Dopplereffekt zunutze zu machen vergleichen alle Dopplergeräte nun in einem ersten Schritt die empfangenen Frequenzen mit der gesendeten Grundfrequenz. Die Differenz zwischen ausgesandter Frequenz und reflektiertem Frequenzspektrum liegt bei den üblichen Ultraschallsendefrequenzen im akustisch hörbaren Bereich (bis etwa 16 kHz) und kann mit Hilfe eines elektronischen Verstärkers über einen Lautsprecher ausgegeben werden. Dies bezeichnet man dann als das so genannte „Dopplersignal“. Dabei kann aus dem Vorzeichen der Frequenzverschiebung eine Richtungstrennung in zum Schallstrahl hin und von diesem weg verlaufende Strömungen erfolgen.

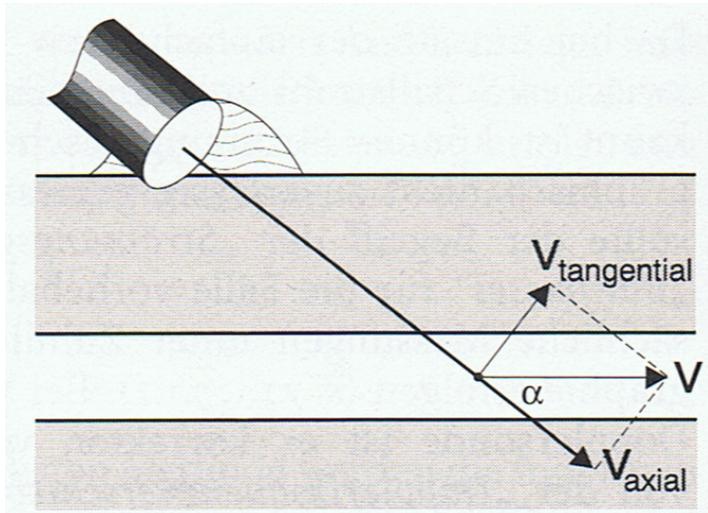
In einem zweiten Schritt werden daher die Dopplersignale in einen auf die Schallsonde zu- und einen von der Schallsonde wegführenden Anteil zerlegt (bidirektional oder direktional). Die Flussrichtung wird somit rekonstruierbar und kann graphisch dargestellt werden. Nach allgemeiner Übereinkunft wird in der graphischen Darstellung der Signale der Fluss auf die Sonde zu (reflektierte Frequenz höher als die gesendete und Δf positiv) als positiver, der Fluss von der Sonde weg (reflektierte Frequenz niedriger als die gesendete und Δf negativ) als negativer Fluss ausgegeben. Hierbei erkennen alle heutzutage verwendeten Doppler- und Duplexgeräte die Strömungsrichtung - auf den Dopplerschallstrahl zu oder von ihm weg - automatisch und zeigen dies auf einem Monitor anhand eines ober- bzw. unterhalb der Nulllinie erkennbaren Frequenzspektrums an.

Als mögliche Alternative des beschriebenen graphischen Verfahrens können unterschiedliche Strömungsrichtungen auch mittels stereophoner Lautsprecher akustisch dargestellt werden.

Zur Geschwindigkeitsbestimmung der Schallquelle ist nach der erweiterten Dopplerbeziehung zusätzlich eine Winkelmessung notwendig. Sie beschreibt bei der transkutanen Messung von Blutströmungen die Winkelabhängigkeit zwischen Schallstrahl und Gefäß. In den meisten Fällen verläuft die Achse des Schallstrahls nämlich nicht in der Strömungsachse des Gefäßes, sondern schräg dazu. Dementsprechend kann die Blutströmungsgeschwindigkeit v in zwei Anteile oder Vektoren zerlegt werden – den in der Schallstrahlachse liegenden für die

Dopplereffekt verantwortlichen Anteil v_{axial} , sowie den senkrecht dazu verlaufenden Anteil $v_{\text{tangential}}$ (Abbildung 2.3).

Abbildung 2.3: Vektorielle Zerlegung der Blutströmungsgeschwindigkeit v bei schräg einstrahlender Dopplersonde (Widder 1995).



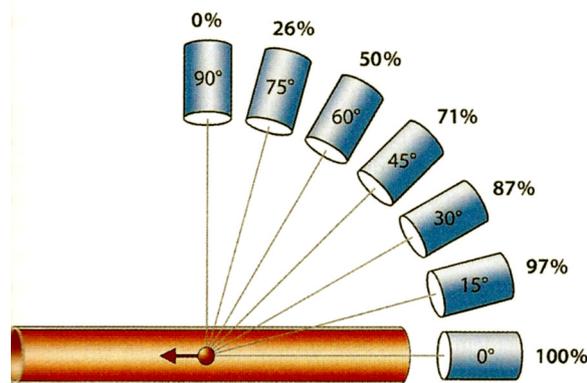
Wie groß der potentielle Fehler in der Geschwindigkeit ist, hängt somit vom Einstrahlwinkel ab. Die Abbildung 2.3 zeigt, dass im Extremfall bei senkrecht zum Blutgefäß stehender Schallsonde der messbare Anteil v_{axial} vollständig verschwindet. Dies hat zur Folge, dass trotz der in Richtung Blutgefäß stehenden Schallsonde keine Dopplereffekt gemessen werden kann. Mathematisch wird diese Beziehung durch den Kosinus des Winkels α zwischen Schallgefäß und Sonde definiert. Dieser hat den Wert 1 bei einem Winkel von 0° , bei 90° erreicht er den Wert 0. Die oben genannte Proportionalität zwischen Geschwindigkeit und Frequenzverschiebung wird somit durch folgende Formel als erweiterte Dopplerbeziehung definiert:

$$\Delta f \sim v \cdot \cos \alpha$$

mit $\cos \alpha = 1$ für $\alpha = 0^\circ$
 und $\cos \alpha = 0$ für $\alpha = 90^\circ$

Die entsprechende prozentuale Änderung der Dopplereffektverschiebungen in Abhängigkeit von der Größe des Beschallungswinkels α kommt in der Abbildung 2.4 zum Ausdruck.

Abbildung 2.4: Änderungen der Dopplerfrequenzverschiebungen (%) in Abhängigkeit von der Größe des Beschallungswinkels (α) (Widder 2004).



Die optische Darstellung des reflektierten Signals kann nun auf zwei verschiedene Arten erfolgen, als Analogpulscurve oder als Spektrumanalyse.

Die Analogpulscurve (heute von historischem Interesse) stellt die Nulldurchgänge innerhalb einer definierten Zeitspanne dar, ist aber in ihrem diagnostischen Wert bei pathologischen Befunden limitiert, da sie wesentliche Nachteile birgt: Der „Nulldurchgangszähler“ (zero crosser) benötigt eine Mindestsignalstärke, tiefliegende oder signalarme Gefäße werden nicht dargestellt (sind aber eventuell hörbar); bei gleichzeitiger Ableitung mehrerer Gefäße wird nur das Reflexionsstärkste abgebildet.

Als gängigste Darstellungsmethode der Dopplersignale hat sich daher der pulsatile Verlauf der Dopplerfrequenzen über der Zeit bewährt (Frequenzzeitspektrum). Zum Schallstrahl hin und vom Schallstrahl weg verlaufende Komponenten werden ober- und unterhalb der Nulllinie abgebildet, das Signal wird dabei bei ausreichender Intensität von den meisten Geräten mit einer Hüllkurve versehen, die eine Berechnung der diagnostisch wichtigsten Messparameter erlaubt. Frequenzunterschiede bei den reflektierten Dopplersignalen werden dabei allerdings mit zunehmender Eindringtiefe durch Reflexion, Streuung und Reibung abgeschwächt.

Begrenzend für die Darstellung mittels Spektrumanalyse beim Puls-Echo-Verfahren ist die Zahl der Ultraschallimpulse über der Zeit (Pulsrepetitionsfrequenz, PRF), angegeben in Kilohertz (kHz). Die PRF liegt bei der gängigen 2-MHz-Sonde zwischen 2,5 und 16 kHz. Nur Echos, deren Dopplerfrequenzen die Hälfte der PRF nicht überschreiten, können korrekt erfasst und dargestellt werden (Nyquist-Theorem). Bei Frequenzen über der Hälfte der PRF kommt es zum sogenannten Alias-Effekt, dabei werden Frequenzspitzen zunehmend mit falscher Strömungsrichtung dargestellt. Die Erhöhung der Pulsrepetitionsfrequenz ist dadurch limitiert, daß mit dem Aussenden eines Impulses jeweils gewartet werden muss, bis die Reflexion des vorherigen Impulses am Schallkopf wieder angekommen ist. Daher sinkt die Eindringtiefe mit steigender Pulsrepetitionsfrequenz der Sonde.

Wie oben erläutert werden mit dem Dauerschall- („Continuous-wave-Verfahren“) und dem Impulsschall-Verfahren („Impuls-Echo-Verfahren“) in der Dopplersonographie zwei in ihrer Form der Schallsendung grundsätzlich unterschiedliche Verfahren angewandt.

Beim Dauerschallverfahren fungiert die Ultraschallsonde gleichzeitig als Sender eines Dauerschalls und als Empfänger des Reflexionssignals. Alle Tiefen, in die das Signal eindringt, werden gleichzeitig erfasst und das gesamte zurückgestreute Signal wird auf Frequenzverschiebungen analysiert.

Bei der gepulsten Dopplertechnik wird ein Ultraschallimpuls ausgesandt um nach einer feststellbaren zeitlichen Verzögerung die Reflexionen zu empfangen. Die einzelnen Reflexionen weisen mit steigender Tiefe der beschallten Struktur eine verlängerte Laufzeit zum Empfänger (der Ultraschall-Sonde) auf. Dies ermöglicht die Verwendung eines „Messvolumens“, wobei nur Signale aus einer frei definierbaren Gewebstiefe (Laufzeit) zur Darstellung kommen.

Die Duplexsonographie stellt nun die diagnostisch sinnvolle Verknüpfung von Doppler- und Schnittbildsonographie dar. Hierbei können Duplexgeräte mit gepulstem Dopplerteil auf dem Schallstrahl ein in seiner Größe variierbares Messvolumen definieren. Da durch simultane Darstellung des Schnittbildes der Winkel zwischen Dopplerschallstrahl und dem entsprechenden Gefäßsegment bekannt ist, können nicht nur Aussagen über Dopplerfrequenzverschiebungen, sondern Strömungsgeschwindigkeiten direkt gemessen werden. Winkelkorrigierte Geschwindigkeitsmessungen in Absolutwerten (cm/sec) werden somit messbar, vorausgesetzt der so genannte „Beschallungswinkel“ kann mit hinreichender Sicherheit bestimmt werden. Hierbei erfordern verschiedene Fehlerquellen wie vor Allem suboptimale Beschallungswinkel (Ungenauigkeiten gemäß der bereits erwähnten Kosinusfunktion), quer durch die Beschallungsebene verlaufende Gefäße und poststenotische Strömungsstörungen besondere Aufmerksamkeit. Voraussetzungen für eine zuverlässige Messung der Blutströmungsgeschwindigkeit sind daher Beschallungswinkel $< 70^\circ$ und eine Darstellung des Gefäßlängsverlaufs auf einer Länge von etwa 1 cm distal und proximal der Messstelle. Des Weiteren sollten poststenotische Strömungsgeschwindigkeiten nicht unmittelbar im Bereich hinter der Gefäßstenose gemessen werden.

2.3.2 Historische Entwicklung

Der knöcherne Schädel stellt ein erhebliches Hindernis bei der Anwendung sonographischer Verfahren dar.

Erste Erkenntnisse über die Möglichkeit den temporalen Schädelknochen mittels Ultraschall zu durchdringen erlangten White et al (White, Clark et al. 1967) bereits 1967 im Rahmen seiner echoencephalographischen Ultraschallstudie. Diese führte er noch an Tierkadavern durch.

Erst 15 Jahre später führte der Norweger Rune Aaslid die transkranielle niederfrequente Dopplersonographie zur Beurteilung von Blutflussgeschwindigkeiten in basalen Hirnarterien ein und stieß damit die Entwicklung entsprechender dopplersonographischer Geräte an. Mit der Stiftsonde gemessene Frequenzverschiebungen wurden in absolute Flussgeschwindigkeiten umgerechnet und beim Gesunden erstmalig für das vordere und hintere Stromgebiet festgelegt (Aaslid, Markwalder et al. 1982).

Nur 2 Jahre später etablierte er für das vordere Stromgebiet die Messung von Dopplerfrequenzverschiebungen mit der Stiftsonde als Verfahren in der Diagnostik von Vasospasmen nach aneurysmatischer SAB (Aaslid, Huber et al. 1984). Als Referenz diente hierbei der angiographische Befund des Gefäßdurchmessers. Erste dopplersonographische Kriterien für das Vorliegen von Vasospasmen wurden festgelegt.

Die Regulation der zerebralen Durchblutung ist komplex und die TCD-Messungen werden durch viele Faktoren beeinflusst. Um Zuverlässigkeit und Genauigkeit in der Diagnostik von Gefäßspasmen der MCA zu verbessern, wurden zusätzliche Daten wie extrakranielle Flussgeschwindigkeiten der Arteria carotis interna (ICA) berechnet und in der mathematischen Form des Lindegaard – Index (LI) 1988 eingeführt (Lindegaard, Nornes et al. 1988; Lindegaard, Nornes et al. 1989). Um periphere Spasmen bzw. Blutflussbeschleunigungen, die nicht durch einen lokalen Gefäßspasmus, sondern durch Hyperämie oder Hypervolämie bedingt sind, zu diagnostizieren, dient der Quotient der Flussgeschwindigkeit der A. cerebri media (MCA) und der extrakraniellen A. carotis interna (ICA).

Dieser auch als „MCA/ICA-Index“ bezeichnete Quotient kann somit im Zweifel bei Annahme pathologischer Werte ($LI > 3$) als Hilfsmittel Hinweise für das Vorliegen und den Schweregrad vasospastischer Ereignisse in der A. carotis media geben.

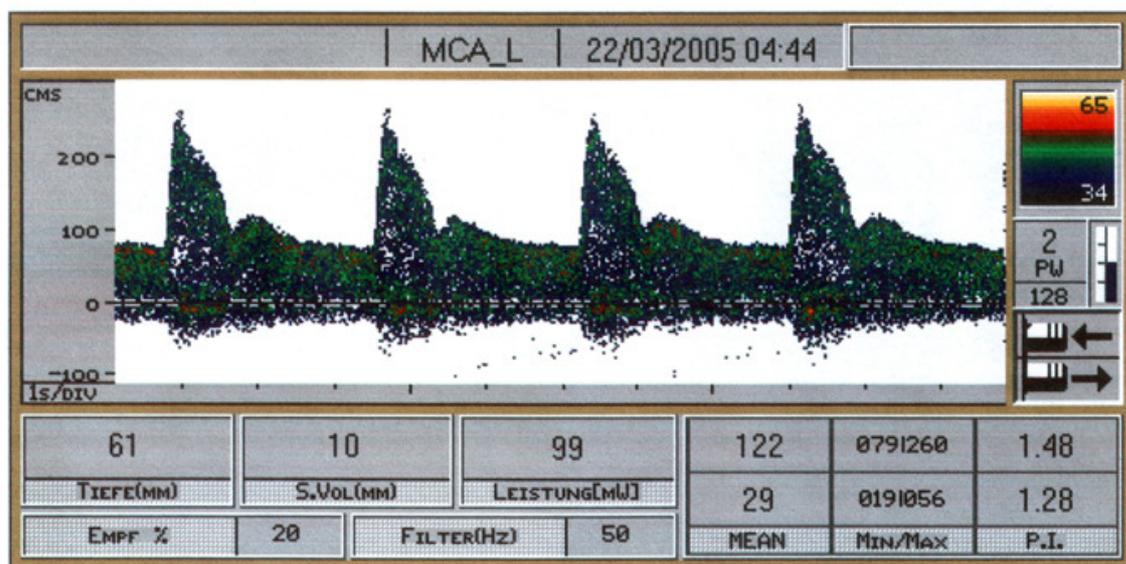
Die Farbkodierte Dopplerdarstellung entstand schliesslich aus der diagnostisch sinnvollen Kombination von B- und Doppler-Bild. Die technische Darstellung des Ergebnisses als Duplex-Bild wurde jedoch erst in den 1980er Jahren mit der Verfügbarkeit leistungsstarker Rechner möglich. Die Einführung der transkraniellen farbkodierten Duplexsonographie in die vaskuläre Diagnostik erfolgte dann wenig später 1990 durch Bogdahn et al (Bogdahn, Becker et al. 1990), nachdem 2 Jahre zuvor Berland et al (Berland, Bryan et al. 1988) zeigen konnten, dass die transtemporale Darstellung intrazerebraler Strukturen unter Verwendung des B-Mode-Verfahrens möglich ist. Nur ein Jahr später stellte Becker die TCCD als neues nichtinvasives Verfahren im Monitoring und in der Diagnostik von Komplikationen nach SAB vor (Becker, Greiner et al. 1991).

Bereits kurz nach Einführung beider sonographischer Verfahren wurden Studien durchgeführt, die die diagnostischen Möglichkeiten bezüglich Sensitivität und Spezifität im Hinblick auf Vasospasmen nach SAB miteinander verglichen.

Einige Autoren kamen zu dem Schluss, dass die diagnostischen Möglichkeiten der TCD durch die Verwendung der Farbkodierung verbessert werden würden (Proust, Callonec et al. 1999). So argumentiert Proust et al, dass bedingt durch die unterschiedlich schwierige dopplersonographische Darstellbarkeit basaler Hirnarterien das konventionelle Dopplerverfahren mit Ausnahme der Arteria cerebri media keine ausreichende Sensitivität in der Diagnostik zerebraler Vasospasmen bietet. Durch die Möglichkeit der farbkodierten visuell-kontrollierten Darstellbarkeit der Gefäßabschnitte würde eine winkelkorrigierte Messung intravasaler Flussgeschwindigkeiten insbesondere der ACA und MCA erst mit ausreichender Sensitivität möglich.

An anderer Stelle wurde die diagnostische Aussagekraft der konventionellen Dopplersonographie für die Detektion von Vasospasmen in allen Gefäßen einschliesslich der MCA (siehe Abbildung 2.5) bezweifelt und generell nicht als Screening-Methode für Vasospasmen nach SAB empfohlen (Lysakowski, Walder et al. 2001). Im direkten Vergleich mit den Ergebnissen der Angiographie als diagnostischem Goldstandard wurden für die MCA eine niedrige Sensitivität und ein niedriger negativer prädiktiver Wert in der Detektion von Vasospasmen als Begründung angeführt. Für alle anderen Gefäße lässt die aktuelle Datenlage kein sicheres Urteil über die diagnostische Qualität der TCD zu.

Abbildung 2.5: Dopplersonographisches Frequenzspektrum eines Vasopasmus.



2.3.3 Aktueller Wissensstand

Sowohl TCD als auch TCCD sind etablierte Verfahren des Screening und Verlaufsmoitoring bei Patienten mit SAB. Mit beiden Verfahren können direkt (TCCD) und indirekt (TCD) Strömungsgeschwindigkeiten in basalen Hirnarterien gemessen werden.

Durch zahlreiche Studien an gesunden Probanden wurde dokumentiert, dass mittels Farbkodierter Duplexsonographie intravasale Flussgeschwindigkeiten genauer bestimmt werden können als im konventionellen Verfahren (Schoning, Buchholz et al. 1993; Martin, Evans et al. 1995).

Der „Unkenntnis“ des genauen Beschallungswinkels im konventionellen Verfahren wird hier nämlich ein gewisses Risiko für Messungenauigkeiten und Abweichungen zugeschrieben. Hierdurch sind Absolutmessungen der intravasalen Strömungsgeschwindigkeit eigentlich nur in der Arteria cerebri media möglich, da in diesem Gefäß der Beschallungswinkel in der überwiegenden Zahl der Fälle weniger als 30° beträgt und dadurch bedingte Messfehler minimal sind. In allen anderen basalen Hirnarterien muss jedoch in 30-40% der Fälle mit erheblichen Winkelfehlern durch Abweichungen des Gefäßverlaufs von der Schallstrahlachse gerechnet werden (Widder 1995).

Die Umrechnung von der relativen Dopplerfrequenzverschiebung Δf in absolute Geschwindigkeitswerte v erfolgt bei Verwendung der 2MHz-Schallsonde näherungsweise über folgende Formel (siehe auch Abschnitt 3.2.3):

$$v \approx 40 \cdot \Delta f$$

(Verschiebung der Dopplerfrequenz Δf in kHz, Strömungsgeschwindigkeit v in cm/s).

Beim farbkodierten Verfahren wird dagegen durch die Funktion der Winkelkorrektur der Beschallungswinkel in der Geschwindigkeitsmessung berücksichtigt, deren Werte um 10% geringfügig höher als bei Anwendung der eindimensionalen Stiftsonde liegen (Widder 1995).

Eine wesentliche Limitierung der Farbkodierten Methode liegt vor Allem bei der Verwendung „älterer“ Duplexgeräte in einer begrenzten räumlichen Auflösung der Ultraschallbilder und einer relativ hohen „Versagerquote“ durch insuffiziente Knochenfenster (bis zu 20% beschrieben (Seidel, Kaps et al. 1995), bei älteren Patienten annähernd 50% (Widder 1995)); dies führt dazu, dass mit zunehmendem Patientenalter, vor allem bei Frauen nach der Menopause, die Intensität des B-Mode-Signals deutlich abnehmen und die Darstellung farbkodierter Bilder durch zu „dicke“ temporale Knochenfenster beziehungsweise zu geringe Eindringtiefe des Schallsignals unmöglich werden kann. Da eine Erhöhung der Schallsendeenergie durch biologische (potentielles Untersuchungsrisiko für den Patienten) und physikalische Gründe (Erwärmung der Sonde) begrenzt ist, ist die duplexsonographische Darstellung distaler supratentorieller Gefäßstrukturen nur eingeschränkt möglich. Im Rahmen der technischen Weiterentwicklung (Verwendung von Ultraschall-Signalverstärkern) und zunehmender Präsenz neu entwickelter

Geräte sollte die Bedeutung des Nachteils der technisch bedingt höheren Versagerrate jedoch abnehmen.

Auch wenn heutzutage unter Verwendung der neuesten Technik hinsichtlich der Untersuchbarkeit zwischen Doppler- und Duplexsonographie somit nur noch marginale Unterschiede bestehen, kann in der Praxis bei duplexsonographisch insuffizientem transtemporalem Knochenfenster ein für die Geschwindigkeitsmessung ausreichendes Dopplerspektrum häufig mittels konventionellem Verfahren abgeleitet werden (Widder and Michael 2004). Ausschlaggebend hierfür ist die Tatsache, dass entlang eines einzelnen Schallstrahles deutlich mehr Schallenergie in das Gewebe abgegeben wird und im Gegensatz zur Farbkodierten Methode kein zweidimensionales Ultraschallschnittbild erzeugt werden muss.

Zusätzlich problematisch bei der Duplexsonographie ist die regelmäßig schlechte Bildauflösung vor allem im schallkopfnahen Bereich durch die Ankoppelung von Phased-array Sonden an den knöchernen Schädel. Dies ist auf die nicht unerheblichen geometrischen Verzerrungen (Divergenzen) bei der Darstellung intrakranieller Strukturen zurückzuführen.

Eine deutliche diagnostische Verbesserung der TCCD und Vorteil im Vergleich zur TCD bietet die Möglichkeit der visuellen Darstellung des Hirnparenchyms. Intrazerebrale Hämatome können mit hoher Sensitivität und Spezifität dargestellt werden, was unter anderem eine gute Differenzierung zwischen ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfall möglich macht. Des Weiteren wird berichtet, dass basale Hirnarterien auch ohne potentiell gefährliche Kompressionsmanöver im TCCD eindeutig identifiziert werden können. Hierdurch könnte möglicherweise in Zukunft eine Reduzierung aufwendiger und teurer Computertomographie-/Magnetresonanztomographie-Untersuchungen (CT-/MRT-Untersuchungen) sowie das Monitoring hämorrhagischer Komplikationen bei Risikopatienten unter Thrombolyse ermöglicht werden (Kaps, Seidel et al. 1996).

2.4 Therapie zerebraler Vasospasmen nach Subarachnoidalblutung

2.4.1 Etablierte Therapieansätze

Kalziumantagonisten (Prävention und Reduktion eines vasospastisch bedingten DIND) und „Triple-H Therapie“ (Behandlung durch Vasospasmen bedingter ischämischer Symptome) bilden die Grundlage in der Behandlung zerebralen Vasospasmus. Beide Entitäten sind etablierte therapeutische Verfahren zur Verbesserung des klinischen Outcome nach SAB (Mocco, Zacharia et al. 2006).

2.4.1.1 Kalziumantagonisten (Nimodipin)

Auer beschrieb in seinen Tierexperimenten an Katzen bereits 1981 den vasodilatativen Effekt des Kalziumantagonisten Nimodipin an zerebralen Arterien (Auer 1981).

In den folgenden Jahren zeigten die Ergebnisse mehrerer unabhängiger Studien, dass der positive Nutzen des Nimodipin am ehesten auf eine neuroprotektive Wirkung mit Prävention eines drohendem DIND und dadurch Verbesserung des Outcome nach SAB (Allen, Ahn et al. 1983; Auer, Suzuki et al. 1984; Philippon, Grob et al. 1986) zurückzuführen ist.

Nimodipin wurde aber auch therapeutisch oral und intravenös zur Reduktion eines bereits bestehenden DIND eingesetzt (Buchheit and Boyer 1988; Jan, Buchheit et al. 1988).

Zur Beurteilung der Wirkung und Effektivität der Kalziumkanalblockade auf ein bestehendes DIND orientierten sich damals die meisten Wissenschaftler an klinischen und computertomographischen Zeichen; möglicherweise weil die angiographische Kontrolle unter diesen Umständen mit erheblichen Risiken verbunden war.

Schließlich erschloss Aaslid mit der Einführung der Dopplersonographie eine neue nichtinvasive Möglichkeit die Entwicklung von Vasospasmen und die Wirkung von Nimodipin auf spastische Gefäße zu evaluieren.

Daraufhin durchgeführte TCD-Studien zeigten, dass intravenöses Nimodipin den dopplersonographischen Schweregrad von Vasospasmen und die Inzidenz eines DIND verringern kann (Seiler, Grolimund et al. 1987; Gilsbach and Harders 1989; Gilsbach, Reulen et al. 1990). In seiner positiven Wirkung auf das Outcome der Patienten wurde Nimodipin auch als „Neuroprotektor“ bezeichnet.

In den folgenden Jahren wurden erhebliche Anstrengungen in der Erforschung anderer potentiell ähnlich wirkender Substanzen unternommen. Ähnliche neuroprotektive Eigenschaften wurden hier insbesondere auch dem Magnesiumsulfat zugeschrieben (Veyna, Seyfried et al. 2002).

Die Datenlage für deren Einsatz und für alle Kalziumantagonisten außer Nimodipin ist jedoch unzureichend (Dorhout Mees, Rinkel et al. 2007). Obwohl es keine Hinweise dafür gibt, dass Nimodipin die Inzidenz angiographischen Vasospasmus zu senken vermag, wurde in mehreren Studien seine positive Wirkung auf das Outcome belegt (Tettenborn, Dycka et al. 1985; Tettenborn and Dycka 1990).

„The only proven therapy for vasospasm is nimodipine.“ (Weyer, Nolan et al. 2006)

Nimodipin dilatiert relativ selektiv zerebrale Arterien (Brandt, Andersson et al. 1988) und ist der am häufigsten eingesetzte Kalziumantagonist. Ohne den genauen Mechanismus des „zytoprotektiven“ Effektes des Nimodipin zu kennen, scheint die antiapoptische Wirkung multifaktoriell bedingt zu sein. Hinweise sprechen dafür, dass der glutamatinduzierte verzögerte Zelltod durch einen massiven Calciumeinstrom in die Zelle verursacht wird. Einer der

Rezeptortypen für Glutamat, der N-methyl-D-aspartat-Rezeptor, ist an einen Ionenkanal gekoppelt, der bei gleichzeitig bestehender massiver Membrandepolarisation eine hohe Calciumleitfähigkeit zeigt (Choi 1988). Eine Verbesserung der Mikrozirkulation in hypoperfundierten Arealen des Gehirns (Auer, Ito et al. 1982), eine Kalzium-Stabilisierung durch Rezeptorblockade mit der Folge einer Reduktion der Kalziumkonzentration im Cytosol des Neurons (Hall and Murdoch 1990) sowie des azidotischen Schweregrades in ischämischem Hirngewebe (Meyer, Anderson et al. 1986) wirken hierbei zusammen. In der prophylaktischen Anwendung können somit die Chancen für ein positives Outcome erhöht werden (Barker and Ogilvy 1996).

Orales Nimodipin ist daher bei Patienten mit aneurysmatischer SAB indiziert, wobei nach heutiger Datenlage und durch das Fehlen entsprechender Studien für die routinemäßige intravenöse Gabe keine generelle Empfehlung bei dieser Erkrankung existiert (Dorhout Mees, Rinkel et al. 2007). Blutdruckabfall und Herzrhythmusstörungen als Nebenwirkungen sind bei der Verwendung von Nimodipin schon Mitte der 80er Jahre beschrieben worden (Tettenborn, Dycka et al. 1985). Entsprechende Studien, die eine routinemäßige, intravenöse Verwendung rechtfertigen würde, liegen bis zum heutigen Tage nicht vor. Außerdem kommt es häufig zu einem Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks, mutmaßlich als Folge intrapulmonaler Shuntbildung. Jede dieser Nebenwirkungen, die in geringerem Umfang auch bei oraler Applikation auftreten, kann trotz intensivmedizinischer Coupierung therapielimitierend sein.

Für das Monitoring durch Nimodipin induzierter hämodynamischer Veränderungen können wie in vorhergehenden Studien gezeigt transkranielle sonographische Verfahren verwendet werden (Zygmunt and Delgado-Zygmunt 1995).

2.4.1.2 Hypertensive hypervolämische Hämodilution

Sind durch Gefäßspasmen bedingte ischämische Symptome bereits aufgetreten, hat sich die hypertensive hypervolämische Hämodilution, auch als Triple-H-Therapie abgekürzt, als wirksame Therapie etabliert, durch die sich bei frühzeitigem Einsatz fokalneurologische Defizite dauerhaft zurückbilden können (Kassell, Peerless et al. 1982). Mögliche alternative Therapieoptionen hierfür sind transluminale Ballonangioplastie und intraarterielle Nimodipin- oder Papaveringabe. Triple-H Therapie bedeutet, dass durch Zufuhr von Hydroxyäthylstärke und isotonen Flüssigkeiten sowie inotropen Substanzen (Dopamin, Noradrenalin) der systemische Blutdruck sukzessiv bis zum Verschwinden der neurologischen Symptomatik angehoben wird. Als vernünftiger Kompromiss zwischen Sauerstofftransportkapazität und Hämodilution werden ein Hämatokrit von 30-35% und Serumhämoglobin von 11 g/dl als Richtwerte empfohlen (Sen, Belli et al. 2003). Therapieziel ist die Optimierung des zerebralen Blutflusses durch Aufrechterhaltung

hoher Flussvolumina, Erhöhung des zerebralen Perfusionsdruck ($CPP=MAP-ICP$) und Verminderung der Blutviskosität. Da hierbei zum Teil systemische Blutdruckwerte bis über 200 mmHg erreicht werden, darf die Therapie nur unter Intensivstationsüberwachung und bei bereits ausgeschaltetem Aneurysma durchgeführt werden. Aufgrund beträchtlicher kardialer und pulmonaler Risiken (hydrostatisches Lungenödem, Myokardischämie, Hirnödem) ist ihre zeitliche Anwendung ausserdem begrenzt (Awad, Carter et al. 1987), in der Regel auf wenige Tage beziehungsweise so lange bis nach Absinken des Blutdrucks die neurologischen Symptome nicht wieder auftreten. Hydrozephalus, Reblutung, Hyponatriämie und bereits demarkierte frische Hirninfarkte müssen als potentielle Ursachen für eine erneute neurologische Verschlechterung durch kraniale CT und Laborkontrolle zuvor jedoch ausgeschlossen werden.

Bisher unklar ist und kontrovers diskutiert, welche Rolle hierbei Hämodilution und Perfusionsdrucksteigerung für den Therapieerfolg spielen. Lennihan und Salomon et al. fanden in ihren kontrollierten Studien, dass durch die hypertensive hypervolämische Hämodilution zwar zentralvenöse und pulmonalarterielle Druckwerte ansteigen, aber keine Erhöhung des globalen zerebralen Blutflusses erreicht wird (Solomon, Fink et al. 1988; Lennihan, Mayer et al. 2000).

Im Gegensatz zur etablierten Anwendung bei manifesten Vasospasmen wird der prophylaktische Einsatz der Triple-H-Therapie daher und aus Mangel an evidenz-basierten Studien bisher nicht empfohlen (Treggiari-Venzi, Suter et al. 2001).

2.4.2 Andere Therapieansätze

Calcium wird eine entscheidende Rolle als Mediator zerebralen Vasospasmus zugeschrieben und gilt als wichtigster second-messenger in der Kontraktionsregulation glatter Muskelzellen. Magnesium hemmt den Kalziueinstrom in die Muskelzelle und wird seit langem in der Behandlung von Vasospasmen im Rahmen der Eklampsie eingesetzt. Einige Studien haben dessen mögliches antivasospastisches Potential in der Behandlung von zerebralen Vasospasmen nach SAB untersucht, Hinweise für DIND-Reduktion als auch Verbesserung des Outcome liegen vor (van den Bergh, Algra et al. 2005).

Entzündungsmediatoren werden in der Pathophysiologie des Vasospasmus große Bedeutung zugeschrieben. Die Interaktion Leukozyt-Endothelzelle und konsekutiver Übertritt von Leukozyten in den Subarachnoidalraum scheinen hierbei eine besondere Rolle zu spielen. Entzündungshemmende Substanzen oder entsprechende Antikörper könnten somit wie im Tiermodell gezeigt in Zukunft eine Möglichkeit darstellen die Entwicklung vasospastischer Ereignisse zu hemmen (Frazier, Pradilla et al. 2004; Pradilla, Wang et al. 2004).

Des Weiteren wird ein Ungleichgewicht zwischen Endothelin-vermittelter Vasokonstriktion und Stickoxid (NO)-vermittelter Vasodilatation mit der Pathogenese vasospastischer Ereignisse in

Verbindung gebracht. Das Zusammenspiel beider Substanzen ist für die Aufrechterhaltung der zerebralen Durchblutung entscheidend. Endothelin 1 wirkt hierbei über eine Stimulation des ET_A-Rezeptor stark vasokonstriktorisch, durch endotheliale Synthetasen freigesetztes Stickoxid ET_B rezeptorvermittelt vasodilatativ. Es konnten entsprechende Hinweise für eine Korrelation zwischen zerebralem Vasospasmus und erhöhten ET-1-Spiegeln im Plasma beziehungsweise verminderter Stickoxidfreisetzung aus dem Gefäßendothel gefunden werden (Juvela 2000; Gabikian, Clatterbuck et al. 2002). Umgekehrt konnten im Tierversuch und in einzelnen Studien vielversprechende Hinweise gesammelt werden für mögliche Behandlungsstrategien mit entsprechenden NO-Donatoren (Nitroprussidnatrium) (Thomas, Rosenwasser et al. 1999) und Endothelin A -Rezeptorantagonisten (Clazosentan) (Vajkoczy, Meyer et al. 2005).

Wie bereits erwähnt kann Stickoxiderschöpfung mit pathophysiologischen Veränderungen des zerebrovaskulären Gefäßtonus einhergehen. Statine, 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase-(HMG-CoA-Reduktase-) Inhibitoren, verbessern die endotheliale Funktion durch direkte Up-Regulation der Stickoxid(NO)-Synthetase. Unter anderem konnte in einer randomisierten Placebo-kontrollierten Phase-II Studie gezeigt werden, dass die Anwendung von Pravastatin nach SAB sicher ist, zerebralen Vasospasmus lindern und mit Vasospasmen assoziiertes DIND reduzieren kann (Tseng, Czosnyka et al. 2005). Ohne die genauen Wirkungsmechanismen bisher zu kennen, verspricht der Einsatz von Statinen ein fester Bestandteil in der akuten Behandlung zerebralen Vasospasmus werden zu können.

Außerdem wurde die Wirkung zahlreicher Antioxidantien sowie freier Radikalfänger wie Tirilazad auf eine mögliche Verbesserung des Outcome nach SAB im Tierversuch und klinischen Studien untersucht (Zuccarello, Marsch et al. 1989). Aufgrund kontroverser Studienergebnisse für Tirilazad ist dessen Wirksamkeit zur Verhinderung eines symptomatischen Vasospasmus bisher nicht erwiesen.

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

3.1.1 Patientenkollektiv mit Ein- und Ausschlusskriterien

Im Untersuchungszeitraum von November 2005 bis April 2006 wurden 21 Patienten mit akuter SAB in die Studie aufgenommen.

Für die endgültige Aufnahme in die Studie wurde folgendes Einschlusskriterium formuliert:

- Nachweis einer stattgefundenen SAB aneurysmatischen Ursprungs innerhalb der letzten 72 Stunden

Als Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Manifester zerebraler Vasospasmus bei Aufnahme
- Traumatische SAB bzw. SAB anderen nicht-aneurysmatischen Ursprungs
- Fehlender Aneurysmanachweis
- Unzureichende Signalqualität des Schallfensters
- Fehlende Einwilligung des Patienten

3.1.2 Klinische Diagnostik

Im Rahmen der Primärdiagnostik wurden bei Aufnahme in der Akutphase kraniale Computertomographie und Liquorpunktion durchgeführt. Einteilung des klinischen Schweregrades erfolgte nach der Hunt-und-Hess-Skala. Die definitive Aneurysmalokalisation erfolgte innerhalb von 12 Stunden, auch dann panangiographisch (d.h. es wurden alle Gefäße untersucht um weitere Aneurysmata nicht zu übersehen), wenn sie als Blutungsquelle im nativ-CT erkennbar war. Die Aneurysmaausschaltung erfolgte entsprechend anatomischer und klinischer Umstände interventionell oder chirurgisch.

Alle Patienten wurden täglich auf Anzeichen neuauftretener zerebraler Defizite untersucht. Das Ergebnis der neurologischen Statuserhebung wurde unter Verwendung der Glasgow-Coma-Scale entsprechend dokumentiert.

Das tägliche Routinemonitoring beinhaltete des Weiteren folgende Vitalparameter:

- Blutdruck und *Mean Arterial Pressure* (MAP)
- Herzfrequenz
- Körpertemperatur

- Hämoglobin und Hämatokrit

Die nichtinvasive Blutdruckmessung wurde auf invasive Messung umgestellt bei Katecholamingabe.

Anschließende Therapie erfolgte interventionell oder chirurgisch. Die Indikation einer Liquordrainage wurde anhand des initialen oder postinterventionellen computertomographischen Befundes gestellt.

Abschließender GOS-Status (*Glasgow Coma Outcome Score*) (siehe Abbildung 3.1) zur besonderen Einschätzung des Erholungszustandes des Patienten nach Gehirnverletzung wurde vor Entlassung bzw. Verlegung erhoben und dokumentiert.

Abbildung 3.1: Modifizierter *Glasgow Coma Outcome Score*.

GOS-1	Gute Erholung
GOS-2	Mäßige Behinderung ohne fremde Hilfe in der täglichen Lebensführung
GOS-3	Schwere Behinderung mit fremder Hilfe in der täglichen Lebensführung
GOS-4	Persistierender vegetativer Zustand, apallisch
GOS-5	Tod

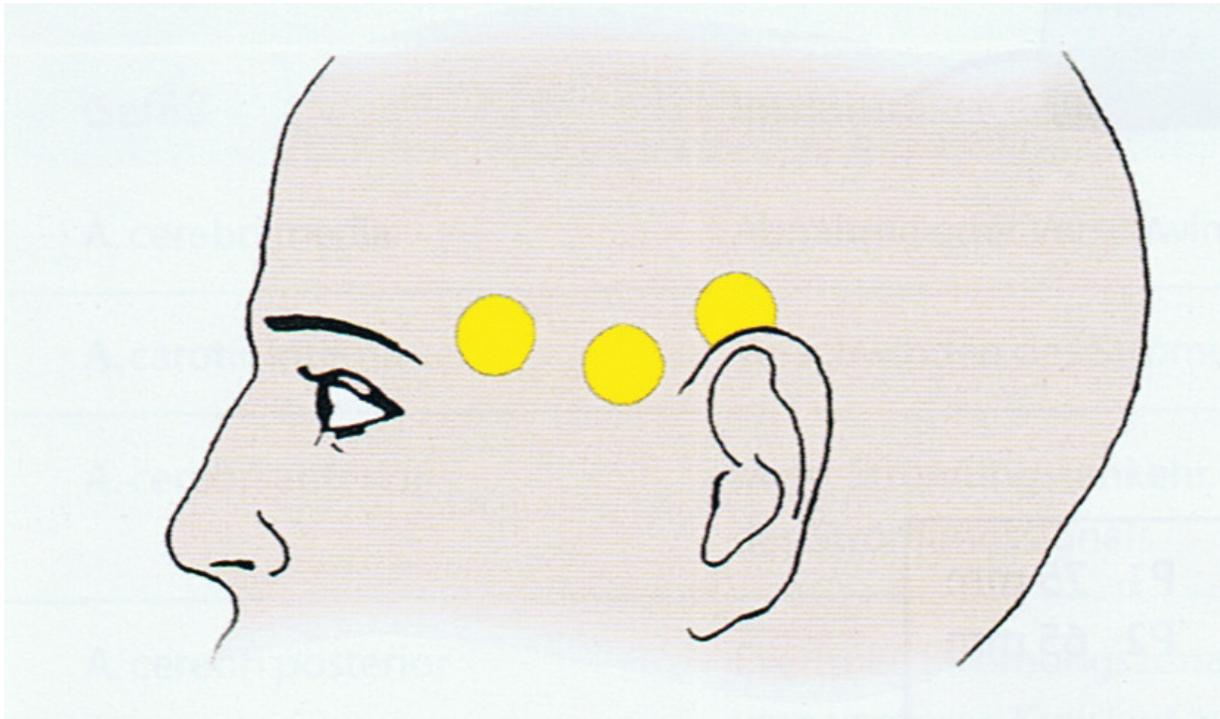
3.2 Methoden

3.2.1 Transkranielle Dopplersonographie (TCD)

Die Transkranielle Dopplersonographie (TCD) stellt die Möglichkeit dar, die basalen Gehirnarterien nicht-invasiv zu untersuchen. Dabei wird eine Ultraschallsonde mit üblicherweise 2 MHz-Frequenz an den Kopf angelegt. Je nach Gefäß werden dabei verschiedene Schalltiefen und –winkel angewandt.

Verschiedene Beschallungswege stehen zur Untersuchung der intrakraniellen Gefäße zur Verfügung. Zur Darstellung der Endstrecke der A.carotis interna (Siphon), der Arteria cerebri media, der Arteria cerebri anterior und der Arteria cerebri posterior (ACP) wird in der durchgeführten Studie der transtemporale Zugang gewählt (siehe Abbildung 3.2).

Abbildung 3.2: „Knochenfenster“ (Schallfenster) zur transtemporalen Beschallung der Hirnbasisarterien nach Aaslid (1986).



Bei der transtemporalen Beschallung werden die Hirnbasisarterien (MCA, ACA, C1-Segment der ACI, P1- und P2-Segment der ACP) dopplersonographisch anhand Tiefe, Strömungsrichtung und -profil differenziert

In einem ersten Schritt erfolgt die Untersuchung der vorderen Hirnbasisarterien durch leicht frontale Sondenkipfung und Ausrichtung des Schallstrahls auf das kontralaterale Jochbein. Das Untersuchungsprotokoll umfasst Segmente der MCA in der Tiefe von 35-55 mm und der ACA in einer Tiefe von 70-75 mm. Für die dopplersonographische Untersuchung des C1-Segments dient die Beschallungstiefe der Duplexuntersuchung als Orientierung.

Bei dorso-kaudaler Sondenkipfung werden PCA1(P1)- und PCA2(P2)- Segmente in einer Tiefe von 60-75 mm aufgesucht. Entscheidendes Erkennungsmerkmal des P1-Segments in einer Tiefe von 70-75 mm ist ein auf die Sonde zulaufendes Strömungssignal. Der Übergang vom P1- zum P2-Segment wird in einer Messtiefe von 60-65 mm aufgesucht, entscheidendes Kriterium für die Deklaration als P2-Segment ist die Umkehrung der Strömungsrichtung (von der Schallsonde weg laufend) im Dopplerfrequenzspektrum. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass der proximale Abschnitt des ACP2-Segments ebenfalls orthograd auf die Sonde zuläuft und somit leicht mit dem (anatomisch definierten) P1-Segment verwechselt werden kann (siehe Abbildung 3.3).

Das Ziel jeder Untersuchung ist alle genannten Gefäße im größtmöglichen Verlauf darzustellen und Bereiche höchstmöglicher Flussgeschwindigkeiten als potentielle Hinweise für das Vorliegen vasospastischer Ereignisse zu erfassen.

Unter der Verwendung eines in das Gerät integrierten Programms wird die Blutflussgeschwindigkeit aus der `Hüllkurve` des Frequenzspektrums berechnet und anschließend über die Funktion `Freeze` `festgehalten`.

Der Untersuchungsbefund wird im Computersystem gespeichert, durch den Untersucher abgelesen und zur Dokumentation der Daten ausgedruckt.

3.2.2 Transkranielle farbkodierte Duplexsonographie (TCCD)

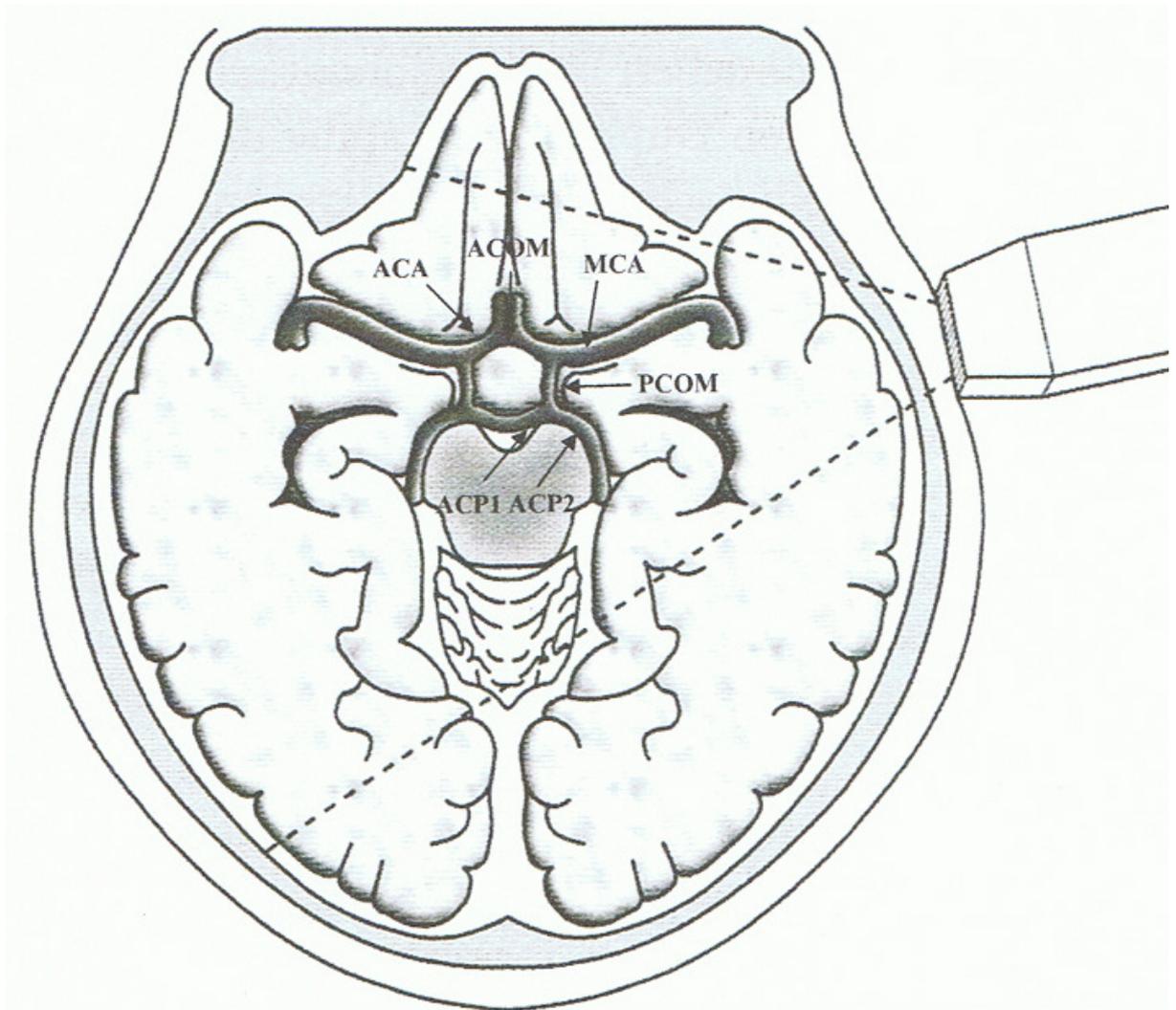
Die Untersuchungen erfolgen transtemporal zuerst in axialer und anschließend in koronarer Schnittführung.

Bei der transkraniellen Duplexsonographie in axialer Schnittführung ist die Ansicht vergleichbar mit der einer konventionellen Computertomographie des Schädels (siehe Abbildung 3.3). Zu Beginn der Untersuchung werden im schwarz-weißen Schnittbild Leitstrukturen der Hirnbasisarterien dargestellt: Keilbein (Os sphenoidale) und Hirnstamm.

Mit leicht nach unten gekipptem Schallkopf in einer Tiefe von 7-8 cm wird das Keilbein als zur Temporalschuppe parallel verlaufende Struktur aufgesucht. Die Arteria carotis interna stellt sich hierbei als gedoppelte, am lateralen Rand des Keilbeinknochens verlaufende Struktur dar. Die Arteria cerebri media wird anschließend als schräg auf die Schallsonde zulaufendes Gefäß dargestellt.

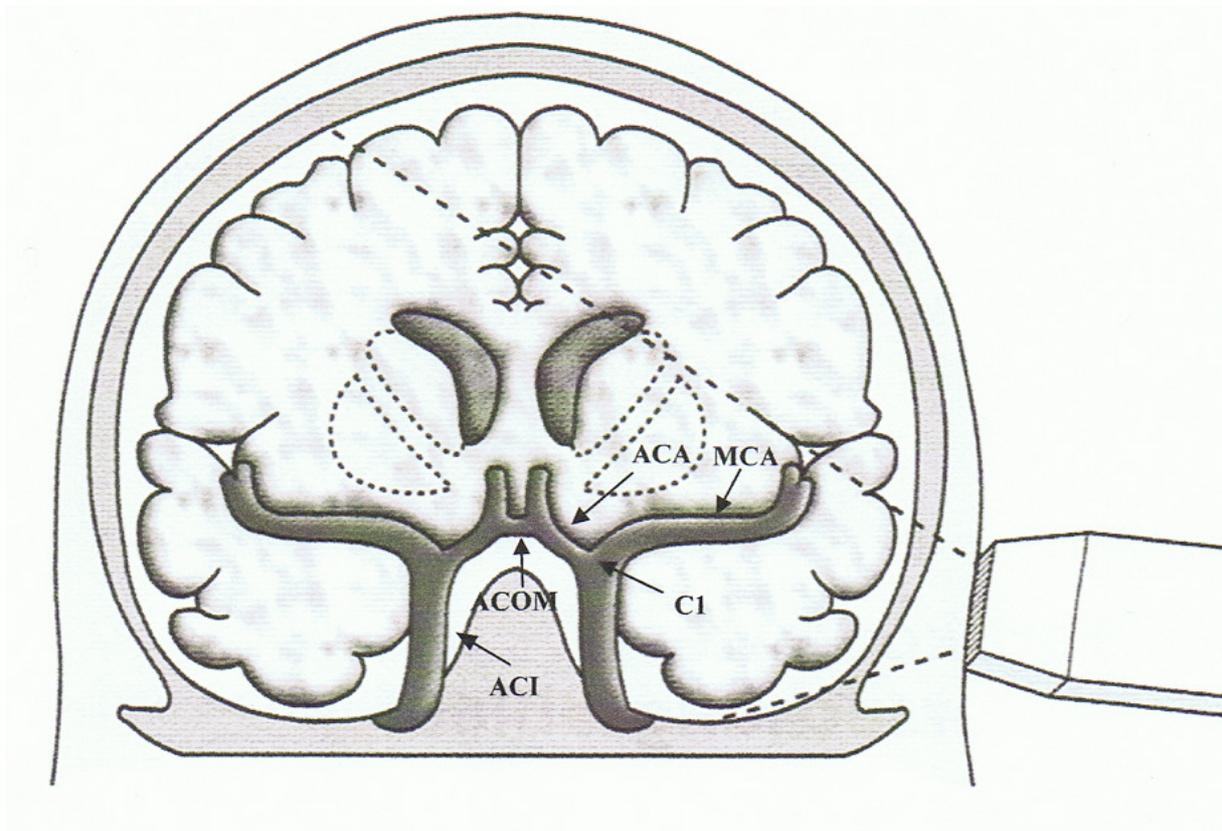
Mit seiner typischen Herz- oder Schmetterlingsform findet sich der Hirnstamm in der Mittellinie am Hinterrand des Keilbeins. Leichte kraniokaudale Schwenkbewegungen der Schallsonde ermöglichen in dieser Region den Nachweis der Arteria cerebri posterior, die sich mit ihrem Anfangsabschnitt (P1) um den oberen Hirnstamm windet und definitionsgemäß bis zum Ramus communicans posterior reicht. Das distale Segment (P2) kann anschliessend in seinem das Mesenzephalon umschlingenden Verlauf weiterverfolgt werden.

Abbildung 3.3: Schematische Darstellung intrakranieller Leitstrukturen bei der duplexonographischen Untersuchung der Hirnbasisarterien im axialen Schnittbild (teilweise aus (Widder 1995)).



Bei der anschließenden transkraniellen Duplexsonographie in koronarer Schnittführung wird die Schallsonde um 90° gedreht und leicht nach vorne in Richtung Vorderhornspitze gekippt (siehe Abbildung 3.4). Mit dieser Methode wird die Arteria cerebri anterior (ACA) und die Teilungsstelle der Arteria carotis interna (das Karotis-T) dargestellt.

Abbildung 3.4: Schematische Darstellung intrakranieller Leitstrukturen bei der duplexonographischen Untersuchung der Hirnbasisarterien im koronaren Schnittbild (teilweise aus (Widder 1995)).



Die Winkelkorrektur wird in Abhängigkeit von der sonographischen Darstellung des Beschallungswinkels unter Verwendung eines Cursors eingestellt. Die Höhe der verwendeten Winkelkorrektur wird dokumentiert. Gemäß der Kosinusfunktion in der Dopplergleichung beträgt die maximal zulässige Korrektur des Beschallungswinkels 60° . Darüber hinausgehende Winkelabweichungen können nicht korrigiert werden.

Um Messfehler durch schräg durch die Schnittbildebene verlaufende Gefäße zu vermeiden werden Strömungsgeschwindigkeiten nur dann bestimmt, wenn das zu untersuchende Gefäß auf einer Strecke von mindestens 1-1,5 cm sicher darstellbar ist.

Unter Verwendung der in das Gerät integrierten Software wird die Blutflussgeschwindigkeit aus der `Hüllkurve` des Frequenzspektrums und eingestellter Winkelkorrektur berechnet und dann über die Funktion `Freeze` `festgehalten`.

Der Untersuchungsbefund wird anschliessend im Computersystem gespeichert, durch den Untersucher abgelesen und zur Dokumentation der Daten ausgedruckt.

3.2.3 TCD und TCCD bei Vasospasmen

Zur Identifikation vasospastischer Gefäßabschnitte und zur Beurteilung des therapeutischen Effektes der Umstellung der Nimotopapplikation wurden entsprechende Kriterien festgelegt, die für das Vorliegen von Vasospasmen im proximalen Abschnitt (M1) der MCA, der ACA (A1) und intrakranieller ACI (C1) sprechen. Die hierfür verwendeten Kriterien wurden auf der Grundlage der zum jetzigen Zeitpunkt anerkannten Literatur definiert (Widder 1995).

Die Angabe der Flussgeschwindigkeit in cm/sec hat sich auch bei der konventionellen transkraniellen Dopplersonographie trotz des unbekanntes Winkels zwischen Schallstrahl und Gefäßverlauf mit der Begründung eingebürgert, dass dieser einerseits anatomisch bedingt bei den untersuchbaren Gefäßen so klein sei, dass er ohne relevanten Einfluss auf die gemessene Flussgeschwindigkeit bliebe. Andererseits sei er für intraindividuelle Messungen als konstant zu erwarten. Die Vergleichbarkeit der mittels TCD und TCCD gemessenen Werte ist entsprechend um so eher gegeben, je kleiner der (Beschallungs-)Winkel α zwischen Schallstrahl und Gefäßverlauf ist. Dabei muss α für TCD und TCCD deshalb nicht identisch sein, da er vor allem bei der TCD durch Wahl eines anderen Schallfensters (Abb 3.2) variiert werden kann.

Um einen Eindruck von der Beziehung zwischen Frequenzverschiebung und Flussgeschwindigkeit zu bekommen, kann man die Formel der so genannten Dopplergleichung entsprechend auflösen.

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

Δf = Dopplerfrequenzverschiebung (Hz)

f = Schallsendefrequenz (Hz)

c = Schallgeschwindigkeit im Medium

(Körper = 1500 m/sec)

v = Geschwindigkeit des Schallsenders

α = Beschallungswinkel (Winkel zwischen
Ultraschallstrahl und Gefäß)

Für $\alpha = 0^\circ$, das dann 1 ergibt, und $\Delta f = 1\text{kHz}$ erhält man für Schallsonden mit 2 MHz Sendefrequenz eine Beziehung von 37,5 cm/sec und für solche mit 4 MHz Sendefrequenz von 18,75 cm/sec Schallsendegeschwindigkeit v pro kHz Frequenzverschiebung.

Ein Vasospasmus wurde durch das Vorliegen mindestens eines oder mehrerer der genannten Kriterien durch doppler- oder duplexsonographische Untersuchungen diagnostiziert (siehe Tabelle 3.2).

Tabelle 3.2: Dopplersonographische Kriterien für das Vorliegen von Vasospasmen (Werte bezogen auf Sendefrequenz von 2 MHz).

PSV (TCD)	> 160 cm/s
PSV (TCCD)	> 200 cm/s
MCA/ICA-Index (LI)	> 3
Anstieg der PSV	> 100 cm/s/24h bzw. 50% zum Vortag

3.2.4 Erkennung von DIND und vasospastischer ischämischer Infarkte

Sowohl Patienten mit als auch Patienten ohne sonographische Hinweise für Vasospasmen wurden dreimal täglich im Rahmen der intensivmedizinisch gegebenen Möglichkeiten auf klinische Anzeichen neu aufgetretener fokaler neurologischer Defizite untersucht. Bei Vorliegen eines neuen fokalen Defizits wurden bei allen Patienten, und bei sonographischen Anzeichen für Vasospasmen bei komatösen Patienten CT und MRT zur weiteren Diagnostik eingesetzt. Weitere im Verlauf der Erkrankung angefertigte CT- und MRT-Aufnahmen (Diffusionswichtung, Perfusionswichtung, Time of Flight-Angiographie, Flair-Sequenz, T1, T2) wurden auf latente (non-eloquent) ischämische Infarkte des Gehirns untersucht. Besonderes Augenmerk wurde auf die Plausibilität einer kausalen Beziehung zwischen Läsion und Vasospasmus gelegt.

3.2.5 Geräte

Für die dopplersonographische transkranielle Untersuchung wurde ein 2-MHz-Multikanal-Dopplersystem (Multi-Dop X2, DWL, Sipplingen, Deutschland) und ein 2-MHz-Schallkopf verwendet.

Die in unterschiedlichen Gefäßabschnitten gemessenen Dopplersignale konnten auf dem Monitor dargestellt und anschließend auf der Festplatte des Gerätes gespeichert werden. Nach abgeschlossener Untersuchung wurde der erhobene Befund zur besseren Auswertung immer mittels eines extern angeschlossenen Druckers ausgedruckt.

Duplexsonographisch wurde mit einem Gerät der Marke HP Sono 5500 (Hewlett Packard, Andover, USA) und mit einem 2-MHz-Sektorschallkopf gearbeitet.

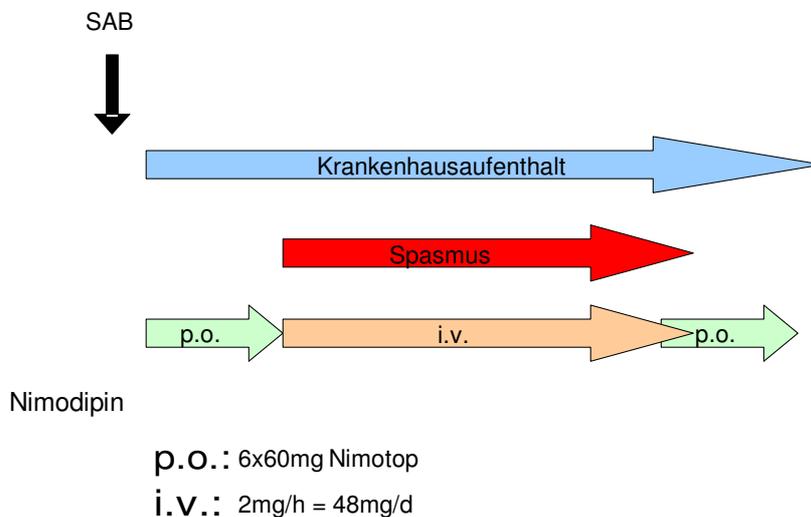
3.3 Therapieprinzipien

3.3.1 Basistherapie

Alle Patienten erhielten 6x60mg Nimodipin oral und Thromboseprophylaxe mit 1x40mg subkutan (s.c.) Enoxaparin. Die weitere Medikation wurde entsprechend der medizinischen Anforderungen modifiziert. Dazu gehörte auch die bedarfsweise Eskalation der konservativen Spasmentherapie mittels Triple-H-Therapie oder Magnesium.

3.3.2 Therapie-Algorithmus

Abbildung 3.5: Paradigma der nicht Placebo-kontrollierten Anwendungsbeobachtung.



Am Tag der Inzidenz eines Vasospasmus erfolgte die Umstellung von oraler auf intravenöse Applikation von Nimodipin. Der Verlauf der Vasospasmen wurde mittels TCD und/oder TCCD überwacht. Nach Auflösen des Vasospasmus wurde die intravenöse Medikation überlappend oralisiert.

3.4 Studienablauf (Studiendesign)

Die Datenerhebung der vorliegenden Studie wurde zur Bearbeitung zweier Fragestellungen verwendet.

Erstens erfolgte der deskriptiv-analytische Vergleich der Messergebnisse von zwei etablierten neurophysiologischen Untersuchungsmethoden – TCD und TCCD. In diesen Studienabschnitt wurden 15 Patienten des Gesamtkollektivs (21 Patienten) aufgenommen. Entscheidendes Kriterium für die Aufnahme in diesen Teil der Studie war das Vorliegen ausreichender paralleler Messpunkte in der Untersuchung der Hirnbasisarterien durch beide Verfahren.

Zweitens erfolgte die prospektive, nicht Placebo-Kontrollierte Anwendungsbeobachtung des Einfluss des Calciumantagonisten Nimodipin auf die CBFV (*Cerebral Blood Flow Velocity*) bei Patienten nach SAB mittels dopplersonographischem Monitoring (siehe Paradigma Abbildung 3.5). Die Daten aller 21 Patienten wurden hierfür verwertet.

Die Datenerhebung erfolgte durch 2 Untersucher zu unterschiedlichen Tageszeiten, wobei doppler- und duplexsonographische Untersuchungen unmittelbar nacheinander durchgeführt wurden. 15 Patienten wurden einmal täglich, phasenweise mehrmals pro Tag mit beiden Verfahren untersucht. Bei den restlichen 6 Patienten war aufgrund eines konstanten Ultraschallbefundes eine Doppeluntersuchung nicht an allen Tagen zu rechtfertigen.

Als Zugang zu den intrakraniellen Arterien wurde immer die Temporalschuppe als „Schallfenster“ verwendet.

Bei der transtemporalen Beschallung wurden die Hirnbasisarterien (MCA, ACA, C1-Segment der ACI, P1- und P2-Segment der ACP) dopplersonographisch anhand Tiefe, Strömungsrichtung und -profil differenziert. Für die dopplersonographische Untersuchung des C1-Segments diente die Beschallungstiefe der Duplexuntersuchung als Orientierung. Das Ziel jeder Untersuchung war alle genannten Gefäße im größtmöglichen Verlauf darzustellen.

Duplexsonographisch wurde zuerst in axialer und dann in koronarer Schnittführung untersucht. Die Winkelkorrektur wurde in Abhängigkeit von der sonographischen Darstellung des Beschallungswinkels unter Verwendung eines Cursors eingestellt. Die Höhe der verwendeten Winkelkorrektur wurde dokumentiert. Gemäß der Kosinusfunktion in der Dopplergleichung betrug der Beschallungswinkel unter Verwendung der Winkelkorrektur weniger als 60°.

In jeden Untersuchungsdurchgang wurden neben den großen Gefäßen des Circulus Willisii (MCA, ACA, PCA), auch jeweils ein intrakranieller (C1-Segment) und ein extrakranieller Abschnitt der Arteria carotis interna miteinbezogen. Die Untersuchungen erfolgten immer beidseitig.

Die gemessenen systolischen und diastolischen Flussgeschwindigkeiten wurden zur Berechnung des jeweiligen Lindegaard-, Resistance- und Pulsatility-Index verwendet, bei duplexsonographischer Untersuchung zusätzlich V_{mean} .

Die Basisdokumentation jedes Messdurchganges beinhaltete die Höhe des arteriellen Blutdruckes, den MAP, die Herzfrequenz und die Körpertemperatur. Bei Vorliegen einer Ventrikeldrainage bestimmten wir zusätzlich den Hirndruck.

Bei der Durchführung der Studie wurde ein Calcium-Antagonist der Nifedipin-Gruppe, Nimodipin (Nimotop®, Bayer), zur Prophylaxe eines DIND nach SAB entweder als orales oder i.v.-Präparat verwendet. Nimodipin hat bei oraler Applikation eine Bioverfügbarkeit von 10-15% (Karow 2003).

Alle Patienten wurden ab Tag der Aufnahme zwecks DIND-Prophylaxe mit dem Calciumantagonisten Nimotop (60mg/4h) per os (p.o.) behandelt und sonographisch auf das Neuauftreten von Vasospasmen überwacht. Im weiteren Verlauf wurde in Abhängigkeit von den sonographischen CBFV-Veränderungen die Applikationsform des Nimotop bei 17 Patienten modifiziert (siehe Paradigma Abbildung 3.5).

Waren bestimmte Kriterien wie das Überschreiten der festgelegten systolischen Spitzengeschwindigkeits (PSV)–Grenzwerte, MCA/ICA-Index > 3, Anstieg der PSV > 50% zum Vortag (siehe auch Tabelle 3.2.) erfüllt, die die Entwicklung beziehungsweise Manifestation vasospastischer Ereignisse wahrscheinlich machten, wurde die Nimotop-Applikation von oral auf intravenös umgestellt.

Die Dosierung bei Umstellung betrug bei Verträglichkeit maximal 2 mg/h entsprechend 48 mg/d. Während der Untersuchungen ergab sich in Abhängigkeit von der Nimotopapplikation folgende Aufteilung des Patientenkollektivs (siehe Tabelle 3.3.).

Tabelle 3.3: Aufteilung des Patientenkollektivs anhand der Applikationsform von Nimotop.

Patienten behandelt nur mit Nimotop p.o.	4
Patienten zuerst mit Nimotop p.o., dann i.v., dann wieder p.o.	17

Bei Rückbildung der Vasospasmen bzw. Reduktion der PSV wurde die intravenöse Nimodipindosierung sukzessiv reduziert und überlappend mit der ursprünglichen oralen Nimodipinmedikation ausgeschlichen.

Die Verlegung der Patienten von der Intensivstation erfolgte unter Fortsetzung der oralen Nimodipintherapie zwecks Spasmusprophylaxe bzw. Verbesserung des klinischen Outcome und unter der Voraussetzung des Nichtvorliegens vasospastischer Ereignisse.

3.5 Statistik – generelle Vorgehensweise

Nach der Datenakquisition erfolgte für jeden gemessenen Wert die Normalisierung auf eine weiter unten genauer spezifizierte Bezugsgröße, wodurch der Einfluss sowohl interindividuell-anatomischer und physiologischer Gegebenheiten, sowie methodische Unterschiede (Doppler/Duplex) auf die Streubreite der Werte verringert und Effekte der pathophysiologischen Dynamik verstärkt wurde. Die so normalisierten Messwerte wurden pro Zeitpunkt in spastische und nicht-spastische Gefäße gruppiert und arithmetisch gemittelt.

Für die Dokumentation der erhobenen Patientendaten, der sonographischen Befunde und damit verbundene Datenauswertung wurde das Programm Microsoft Excel verwendet.

Die einzelnen Gruppen wurden mittels GraphPad Prism graphisch und statistisch (Mann-Whitney-Test, Fisher exaktem Test; Signifikanzniveaus *** = $p < 0,0001$, ** = $p < 0,001$, * = $p < 0,05$) verarbeitet. Die Ausarbeitung einzelner Schaubilder erfolgte mit Adobe Illustrator CS2 und Diagram Designer.

3.5.1 Statistik für die Diagnostik von Vasospasmen nach SAB mittels transkranieller Dopplersonographie – TCD vs. TCCD

Neben dem einfachen Vergleich von doppler- und duplexsonographisch gemessenen Flussgeschwindigkeiten erfolgte zur internen Kontrolle die Multiplikation der TCCD-Werte mit dem Kosinus des gemessenen Beschallungswinkels: wenn zwischen Dopplerfrequenzverschiebung und Flussgeschwindigkeit die Beziehung

$$\Delta f \sim v \cdot \cos \alpha$$

gilt, dann gilt aufgrund des dimensionslosen $\cos \alpha$ für die dopplersonographisch gemessene Geschwindigkeit (v_{Doppler})

$$v_{\text{Doppler}} \sim v_{\text{Duplex}} \cdot \cos \alpha$$

Auf diese Weise lässt sich v_{Doppler} aus v_{Duplex} berechnen und wird im Folgenden TCCD bzw. Duplex minus Winkelkorrektur (TCCD-WK) genannt. Für TCD und TCCD-WK werden identische Werte erwartet. Je geringer die Differenz zwischen TCD und TCCD-WK ist, umso höher ist die Qualität der TCD-Untersuchung.

Zum Vergleich der TCD und TCCD Daten wurden die TCCD-PSV-Werte auf TCD-PSV normalisiert: mittels farbkodierter Duplexsonographie gemessene PSV – Werte wurden daher über den Quotienten aus

$$\text{PSV (TCCD)} / \text{PSV (Doppler)}$$

bzw.

$$\text{PSV (TCCD-WK)} / \text{PSV (Doppler)}$$

zu den mittels „konventioneller“ Dopplersonographie gemessenen PSV-Werte in Beziehung gesetzt. Anhand dieses Quotienten wurden prozentuale Abweichungen der PSV-Messwerte für alle Messdurchgänge berechnet und Mittelwerte für den gesamten Untersuchungszeitraum gebildet.

Mann Whitney Test wurde zur Prüfung auf Signifikanz zwischen den Mittelwerten der einzelnen Verfahren im PSV-Vergleich verwendet.

Im Vergleich der unterschiedlichen Häufigkeiten für Anzeichen vasospastischer Ereignisse wurde das Testergebnis mittels `Fisher exaktem Test` überprüft. Die Auswahl dieses Testverfahrens erfolgte als Alternative zum χ^2 -Test, für dessen Anwendung die beobachteten Häufigkeiten zu klein waren.

3.5.2 Statistik für den Einfluss der Umstellung von oralem auf i.v. Nimodipin

Die gemessene PSV eines jeden Gefäßes am Tag der Inzidenz des ersten Vasospasmus stellte die individuelle Bezugsgröße für dieses Gefäß im Verlauf dar. In einem ersten Schritt erfolgte die Normalisierung jedes weiteren Messwertes auf eben diesen Wert, wodurch der Einfluss sowohl interindividuell-anatomischer Gegebenheiten und methodischer Unterschiede (Doppler/Duplex) auf die Streubreite der Werte verringert wurde. Die so normalisierten Messwerte wurden pro Zeitpunkt in spastische und nicht-spastische Gefäßen gruppiert und arithmetisch gemittelt.

Auf identische Weise wurde mit den Messwerten der PSV in der extrakraniellen A. carotis interna und den Blutdruckwerten verfahren.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Tabelle 4. 1 : Patientenkollektiv der Studie.

Basisdaten des Patientenkollektiv	
Patientenzahl	21
Geschlecht	7m/14w
Patientenalter	21-75 (Median 50)
Hunt- und Hess- Grad (1-2-3-4-5)	8 - 2 - 6 - 1 - 4
Aneurysmalokalisation	
Arteria choroidea anterior	1
Arteria cerebri media	8
Arteria cerebri anterior	1
Arteria communicans anterior	6
Arteria cerebri posterior (P1)	1
Arteria basilaris	3
Arteria carotis interna C1-Segment	1
interv. vs. oper. Therapie (Coil vs. Clip)	16 : 5
Triple-H-Therapie (Patientenzahl)	8
Magnesium (Patientenzahl)	11
Hydrozephalus	12
Hirnödem	4
Vorerkrankungen:	
Arterielle Hypertonie	5
Diabetes mellitus	1
Nikotinabusus	2
extrazerebrale Aneurysmen	0
dopplersonographische Vasospasmen	17 : 4 (81%)
DIND	1

Tabelle 4. 2 : Glasgow Coma Outcome Score des Patientenkollektiv.

Glasgow Coma Outcome Score	
GOS-1	7
GOS-2	4
GOS-3	5
GOS-4	5
GOS-5	0

Alle Gefäßabschnitte waren klar sichtbar und dementsprechend intravasale Dopplerefrequenzverschiebungen beziehungsweise Blutflussgeschwindigkeiten messbar.

Die Erstsonographie erfolgte bei 7 Patienten noch am Tag der stattgefundenen Blutung (Tag 1), bei 9 Patienten an Tag 2, bei 4 Patienten an Tag 3 und bei 1 Patient an Tag 4. Der Mittelwert des Beobachtungszeitraums betrug 17 Tage pro Patient. Die durchschnittliche Dauer eines kompletten Messdurchganges mit beiden Verfahren dauerte in Abhängigkeit von der Qualität des Schallfensters im Durchschnitt 20-30 Minuten.

4.2 Transkranielle Dopplersonographie in der Diagnostik von Vasospasmen nach SAB – TCD vs. TCCD

15 der 21 Patienten wurden in diesen Teil der Studie einbezogen und während des Untersuchungszeitraums in 2 Messdurchgängen mit beiden Verfahren – TCD und TCCD – untersucht.

Tabelle 4.3: Teil des in den Studienabschnitt aufgenommenen Patientenkollektivs.

Patienten	15 (4 m / 11 w)
Alter (Jahre)	21-58 (Median 46)
Inzidenz von Spasmen n (%)	15 (100%)

Bei allen 15 Patienten wurden dopplersonographische Hinweise intrakranieller Vasospasmen gemessen (PSV > 200cm/sec, Anstieg PSV größer 100cm/sec/24h, Lindegaard Index > 3), wovon jedoch nur 1 Patient klinische Zeichen eines symptomatischen Vasospasmus entwickelte.

Innerhalb eines vollständigen Messdurchgangs (TCD und TCCD) wurden bei allen Patienten beidseits PSV-Werte der MCA-, ACA-, C1-, PCA1- und PCA2-Segmente ermittelt. Alle Arterien konnten sonographisch erfasst werden, wodurch 30 Messwerte pro Methode und Gefäß (Anzahl der Patienten * 2 (rechts und links)) akquiriert wurden. Durch wiederholte Untersuchungen entstanden pro Methode 242 Messwerte im Verlauf.

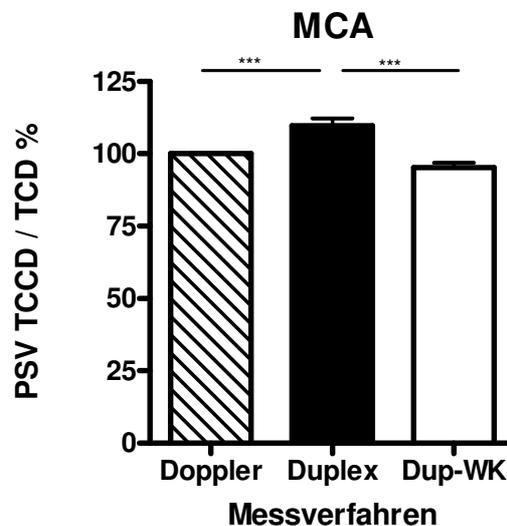
4.2.1 MCA

Tabelle 4.4: Unterschiede der PSV – TCD vs. TCCD vs. TCCD – WK in der MCA.

Gefäß-Abschnitt	TCD vs. TCCD vs. TCCD-WK	Unterschied der mittleren PSV (%)	p-Wert
MCA	Doppler vs. Duplex	10	<0.0001
	Duplex vs. Duplex-WK	15	<0.0001

Doppler	= TCD
Duplex	= TCCD
Dup-WK	= TCCD minus Winkelkorrektur

Abbildung 4.1 PSV-Mittelwerte der 15 Patienten gemessen mit beiden Verfahren in sich entsprechenden MCA-Gefäßen; Verhältnis der Duplex(TCCD)-Werte mit und ohne Winkelkorrektur zu den entsprechenden Doppler(TCD)-Werte; Dopplerwerte wurden mit 100% (1) als Bezugsgröße der Duplexwerte festgelegt.



Mittelwerte der Winkelkorrigierten TCCD-Messung lagen um 10% höher als entsprechende Messwerte des „konventionellen“ Dopplerverfahrens und unterschieden sich hiermit signifikant ($p < 0.0001$).

Nach Abzug der Winkelkorrektur als Plausibilitätskontrolle waren die mittleren PSV-Werte der MCA um 15% niedriger, was im Mann Whitney Test einem signifikanten Ergebnis entsprach ($p < 0.0001$) (siehe Tabelle 4.4 und Abbildung 4.1).

Der Vergleich von TCD und TCCD-WK erbrachte keinen signifikanten Unterschied (Daten nicht in der Abbildung enthalten).

4.2.2 ACA und C1-Segment

Tabelle 4.5: Unterschiede der PSV - TCD vs. TCCD vs. TCCD - WK in der ACA.

Gefäß-Abschnitt	TCD vs. TCCD vs. TCCD-WK	Unterschied der mittleren PSV (%)	p-Wert
ACA	Doppler vs. Duplex	3	0.51
	Duplex vs. Duplex-WK	4	0.18

Doppler	= TCD
Duplex	= TCCD
Dup-WK	= TCCD minus Winkelkorrektur

Abbildung 4.2 PSV-Mittelwerte der 15 Patienten gemessen mit beiden Verfahren in sich entsprechenden ACA-Gefäßen; Verhältnis der Duplex(TCCD)-Werte mit und ohne Winkelkorrektur zu den entsprechenden Doppler(TCD)-Werte; Dopplerwerte wurden mit 100% (1) als Bezugsgröße der Duplexwerte festgelegt.

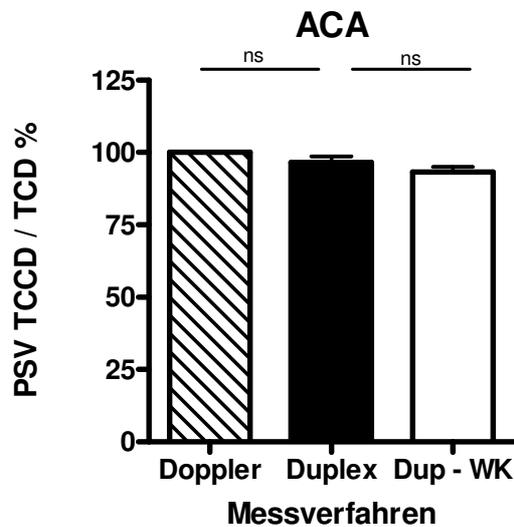
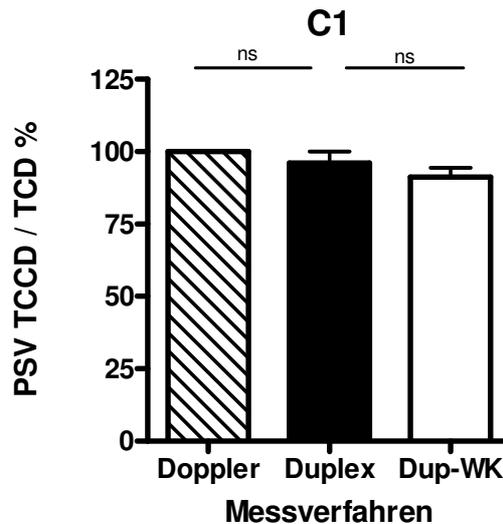


Tabelle 4.6: Unterschiede der PSV - TCD vs. TCCD vs. TCCD - WK im C1-Segment.

Gefäß-Abschnitt	TCD vs. TCCD vs. TCCD-WK	Unterschied der mittleren PSV (%)	p-Wert
C1-Segment	Doppler vs. Duplex	3,9	0.06
	Duplex vs. Duplex-WK	5,1	0.46

Doppler	= TCD
Duplex	= TCCD
Dup-WK	= TCCD minus Winkelkorrektur

Abbildung 4.3: PSV-Mittelwerte der 15 Patienten gemessen mit beiden Verfahren in sich entsprechenden C1-Segmenten; Verhältnis der Duplex(TCCD)-Werte mit und ohne Winkelkorrektur zu den entsprechenden Doppler(TCD)-Werte; Dopplerwerte wurden mit 100% (1) als Bezugsgröße der Duplexwerte festgelegt.



Weder in der ACA noch im C1-Segment fanden sich signifikante Unterschiede der Messwerte innerhalb der beiden sonographischen Verfahren. Der Einsatz der Winkelkorrektur war in beiden Gefäßen minimal, die prozentualen Abweichungen der relativen PSV (TCCD/TCD) zwischen den einzelnen Untersuchungsmethoden betrug in keinem Falle mehr als 10% (siehe Tabelle 4.5 und 4.6 mit Abbildungen 4.2 und 4.3). Der prozentuale Unterschied der relativen PSV zwischen TCD und TCCD lag ohne Einsatz der Winkelkorrektur in der ACA bei 7% und im C1-Segment bei 9%.

4.2.3 ACP1- und ACP2- Segment

Tabelle 4.7: Unterschiede der PSV -TCD vs. TCCD vs. TCCD - WK im PCA1-Segment.

Gefäß-Abschnitt	TCD vs. TCCD vs. TCCD-WK	Unterschied der mittleren PSV (%)	p-Wert
ACP1	Doppler vs. Duplex	21	<0.0001
	Duplex vs. Duplex-WK	3	0.51

Doppler	= TCD
Duplex	= TCCD
Dup-WK	= TCCD minus Winkelkorrektur

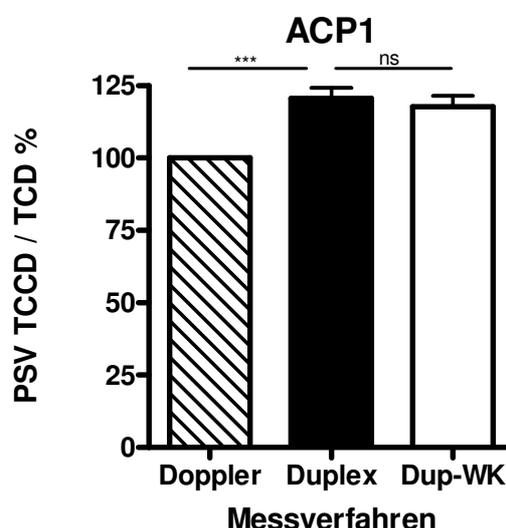


Abbildung 4.4: PSV-Mittelwerte der 15 Patienten gemessen mit beiden Verfahren in sich entsprechenden ACP1-Segmenten; Verhältnis der Duplex (TCCD)-Werte mit und ohne Winkelkorrektur zu den entsprechenden Doppler(TCD)-Werte; Dopplerwerte wurden mit 100% (1) als Bezugsgröße der Duplexwerte festgelegt.

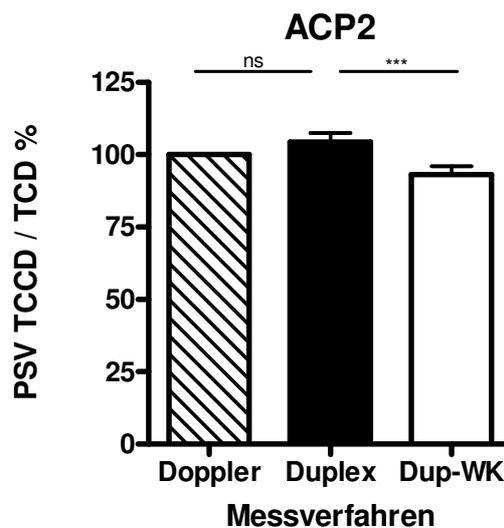
In der duplexsonographischen Messung war die relative PSV in der ACP1 mit 21% signifikant höher als im Vergleich zur Messung mit der Dopplerstiftsonde (<0.0001). Die prozentuale Veränderung der gemessenen relativen PSV im Farbkodierten Verfahren mit und ohne Winkelkorrektur war mit 3% dagegen nicht signifikant. Beim direkten Vergleich winkelkorrekturunabhängiger relativer PSV-Werte beider sonographischer Methoden erhielten wir eine Differenz von 18% zugunsten der nichtwinkelkorrigierten Duplexsonographie, das heißt gemessene TCCD-Werte ohne Winkelkorrektur waren um 18% höher als entsprechende Werte der TCD. (siehe Tabelle 4.7 und Abbildung 4.4)

Tabelle 4.8: Unterschiede der PSV - TCD vs. TCCD vs. TCCD - WK im ACP2-Segment.

Gefäß-Abschnitt	TCD vs. TCCD vs. TCCD-WK	Unterschied der mittleren PSV (%)	p-Wert
ACP2	Doppler vs. Duplex	7	0.11
	Duplex vs. Duplex-WK	11	0.001

Doppler	= TCD
Duplex	= TCCD
Dup-WK	= TCCD minus Winkelkorrektur

Abbildung 4.5: PSV-Mittelwerte der 15 Patienten gemessen mit beiden Verfahren in sich entsprechenden ACP2-Segmenten; Verhältnis der Duplex(TCCD)-Werte mit und ohne Winkelkorrektur zu den entsprechenden Doppler(TCD)-Werte; Dopplerwerte wurden mit 100% (1) als Bezugsgröße der Duplexwerte festgelegt.



Duplexsonographische Flussgeschwindigkeiten waren mit 7% nicht signifikant höher als entsprechende TCD-PSV. Innerhalb der Duplexsonographie differierten winkelkorrigierte relative PSV und nichtwinkelkorrigierte relative PSV um 11%, was einem p-Wert von 0.001 entsprach und damit ein signifikantes Ergebnis darstellte. Duplexsonographische relative Flussgeschwindigkeiten ohne Einfluss der Winkelkorrektur waren um 4% niedriger als im Doppler (siehe Tabelle 4.8 und Abbildung 4.5).

4.3 TCD und TCCD in der Diagnostik von Vasospasmen

4.3.1 MCA

Abbildung 4.6: absolute Anzahl deklarerter MCA-Vasospasmen in der TCCD im Vergleich zur TCD.

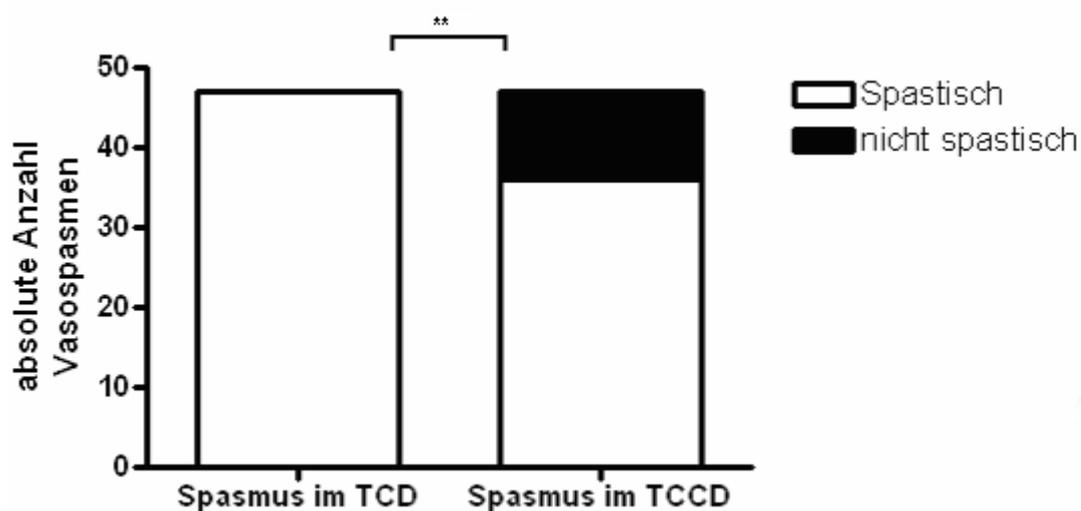


Tabelle 4.9: Anzahl Hinweise für Vasospasmen im TCD- und TCCD-Verfahren in sich entsprechenden Gefäßen (MCA).

MCA	Spastisch	Nicht Spastisch
TCD	47	0
TCCD	36	11

In 47 Messungen bei 15 Patienten wurden anhand genannter TCD-Kriterien (siehe Tabelle 3.2) Hinweise für das Vorliegen vasospastischer Ereignisse ermittelt, wovon bei 11 Messungen die Gefäße beider Seiten betroffen waren. In 36 Fällen konnten entsprechende Hinweise in identischen Gefäßabschnitten in der TCCD-Anwendung gefunden werden (siehe Abbildung 4.6 und Tabelle 4.9). Dies entspricht einer Übereinstimmung von 77%. In 11 Messungen (23%) lag nach TCCD-Kriterien kein Anhalt für Vasospasmus vor, wobei sich hiervon in 6 Fällen die gemessenen PSV-Werte zwischen 160 cm/s (Grenzwert TCD für Vasospasmen) und 200 cm/s (Grenzwert für TCCD) befanden (siehe Tabelle 4.10).

Mittels `Fisher`s exaktem Test` ermittelter p-Wert lag bei 0,003 und hiermit unter dem festgelegten Signifikanzniveau von 5% ($\alpha = 0,05$). Das Testergebnis ist somit signifikant.

Tabelle 4.10: Nichtübereinstimmung der PSV in TCD- und TCCD-Messung identischer MCA-Gefäßabschnitte.

MCA	Doppler cm/sec	Duplex cm/sec
1	175	176
2	200	170
3	200	182
4	160	152
5	160	175
6	160	168
7	175	163
8	160	147
9	175	159
10	180	145
11	230	145

4.3.2 ACA

Abbildung 4.10: absolute Anzahl deklarerter ACA-Vasospasmen in der TCCD im Vergleich zur TCD.

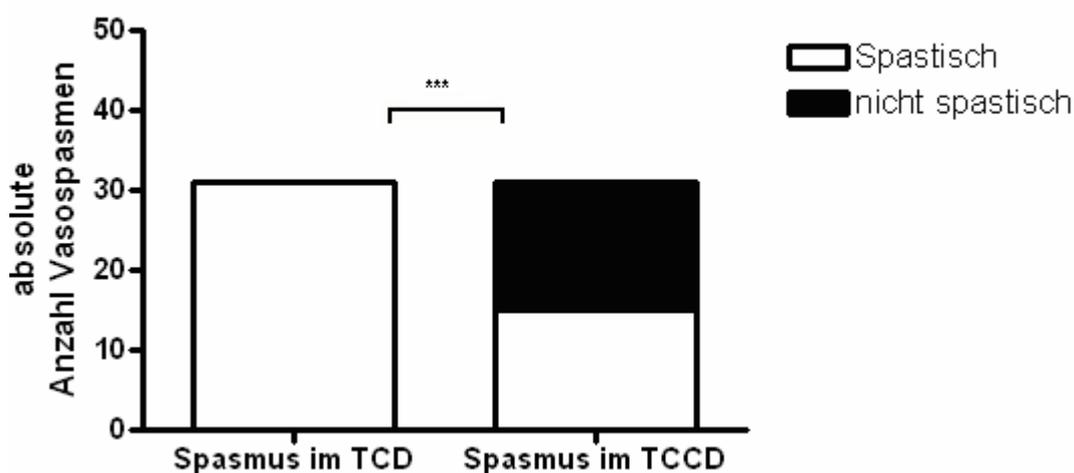


Tabelle 4.11: Anzahl Hinweise für Vasospasmen im TCD- und TCCD-Verfahren in sich entsprechenden Gefäßen (ACA).

ACA	Spastisch	Nicht Spastisch
TCD	31(39)	0
TCCD	16	15

10 Patienten zeigten in 39 TCD-Messdurchgängen Anzeichen vasospastischer Veränderungen der PSV, in 2 Messungen beidseits.

Vergleichbare Duplex-Daten der spastischen TCD-Messungen lagen in 31 Messdurchgängen vor, wobei die Aussage der Messergebnisse (spastisch oder nicht spastisch) in beiden Verfahren in 16 Fällen (51,6%) übereinstimmte. In 15 Fällen (48,4%) wurde bei Hinweisen für das Vorliegen von Vasospasmen mit der Stiftsonde kein entsprechender Befund in der Duplexsonographie gefunden (siehe Abbildung 4.10 und Tabelle 4.11). Die absolute TCCD-PSV lag hierbei in 7 Fällen zwischen 160cm/s und 200 cm/s und somit zwischen den festgelegten Grenzwerten beider Verfahren (siehe Tabelle 4.12).

Dies entspricht bei einem Signifikanzniveau von 5% ($\alpha = 0,05$) und mittels `Fisher`s exaktem Test` ermitteltem p-Wert 0,0001 einem signifikanten Testergebnis.

Tabelle 4.12: Nichtübereinstimmung der PSV in TCD- und TCCD-Messung identischer ACA-Gefäßabschnitte.

ACA	Doppler cm/sec	Duplex cm/sec
1	170	174
2	175	163
3	220	176
4	175	170
5	200	185
6	170	163
7	160	160
8	160	122
9	160	146
10	190	153
11	200	150
12	175	130
13	160	154
14	180	118
15	160	123

4.3.3 Lindegaard-Index und TCCD

In diesem Teil der Studie wurden sinngemäß die Messdaten aller 15 Patienten aus dem ersten Studienabschnitt (ausreichend parallele PSV-Messpunkten im TCD-TCCD-Vergleich) verwendet und für die Berechnung des Lindegaard-Index (LI) notwendige PSV-Parameter ermittelt. Der LI oder auch „MCA-/ICA-Index“ als Quotient der maximalen Dopplerfrequenzen zwischen MCA und ICA kann in Zweifelsfällen als ein Hilfsmittel in der TCD-Diagnostik von Vasospasmen verwendet werden (Lindegaard, Nornes et al. 1988). Im pathologischen Fall (Werte > 3) gilt er unter Anwendung der TCD als Indikator für das Vorliegen intrakraniellen Vasospasmus. In der duplexsonographischen Diagnostik hat sich bis zum heutigen Zeitpunkt noch kein entsprechender Parameter etabliert.

Für die Kalkulation der genannten Parameter berechneten wir die Mittelwerte absoluter PSV-Werte in der MCA und ICA bei beiden Verfahren (siehe Tabelle 4.13 und 4.14) und stellten die Ergebnisse graphisch dar (siehe Abbildung 4.7).

Abbildung 4. 7: Mittelwerte der maximalen PSV-MCA und PSV-ICA bei Vasospasmen der MCA gemessen mit beiden Verfahren.

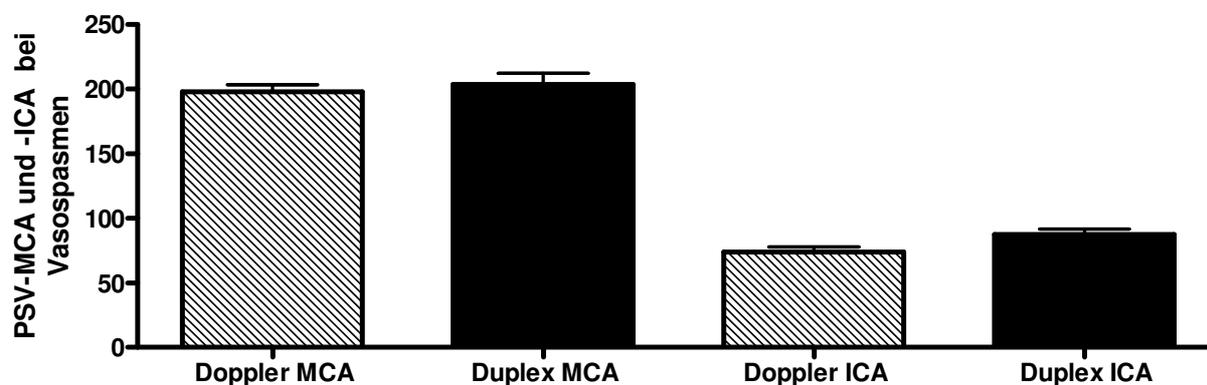


Tabelle 4.13: Anzahl der verwendeten Messungen, PSV-Mittelwerte mit Standardabweichungen in Klammern.

MCA	n (Messungen)	Mittelwert PSV-MCA (Standardabweichung)
Doppler	47	195,8 cm/sec (37,0 cm/sec)
Duplex	38	203,7 cm/sec (52,4 cm/sec)

Tabelle 4.14: Anzahl der verwendeten Messungen, PSV-Mittelwerte mit Standardabweichungen in Klammern.

ICA	n (Messungen)	Mittelwert PSV-ICA (Standardabweichung)
Doppler	22	73,9 cm/sec (19,3,cm/sec)
Duplex	18	87,6 cm/sec (17,4 cm/sec)

Mittlere absolute Flussgeschwindigkeiten bei Vasospasmen waren in der MCA und ICA bei der duplexsonographischen Messung um 4% und 18,5% höher als unter Verwendung des konventionellen Verfahrens (siehe Abbildung 4.7).

Aus den TCD-Daten aller untersuchten Patienten wurden jeweils Lindegaard-Indices und deren Mittelwert berechnet. Anschließend kalkulierten wir einen dem Lindegaard-Index entsprechenden Quotienten anhand TCCD-Daten (siehe Abbildung 4.8).

Durch genannte Auswertung erhielten wir einen LI von 2,6 und einen TCCD-Index von 2,4 bei einer Standardabweichung von 0,4 und 0,6 (siehe Tabelle 4.15).

Im Mann Whitney Test wurde kein signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) der Mittelwerte der MCA/ICA-Ratio (Lindegaard-Index) beider Verfahren angezeigt. Der berechnete p-Wert lag bei 0,1964.

Abbildung 4. 8: Lindegaard-Index für Doppler- und entsprechender TCCD-Index.

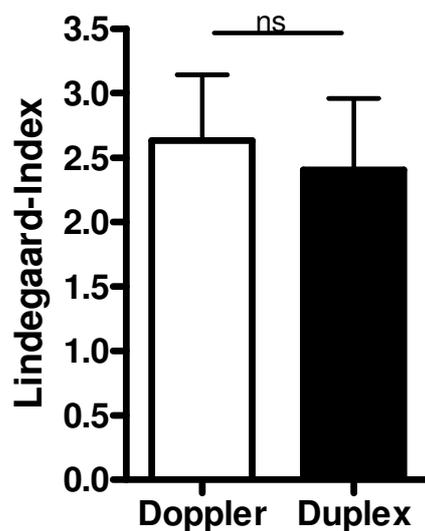


Tabelle 4.15: Lindegaard-Index für Doppler, entsprechender TCCD-Index mit Standardabweichungen in Klammern.

Messverfahren	Lindegaard-Index (Standardabweichung)
Doppler	2,6 (0,4)
Duplex	2,4 (0,6)

4.4 Umstellung von oralem auf i.v. Nimodipin reduziert Vasospasmen nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung

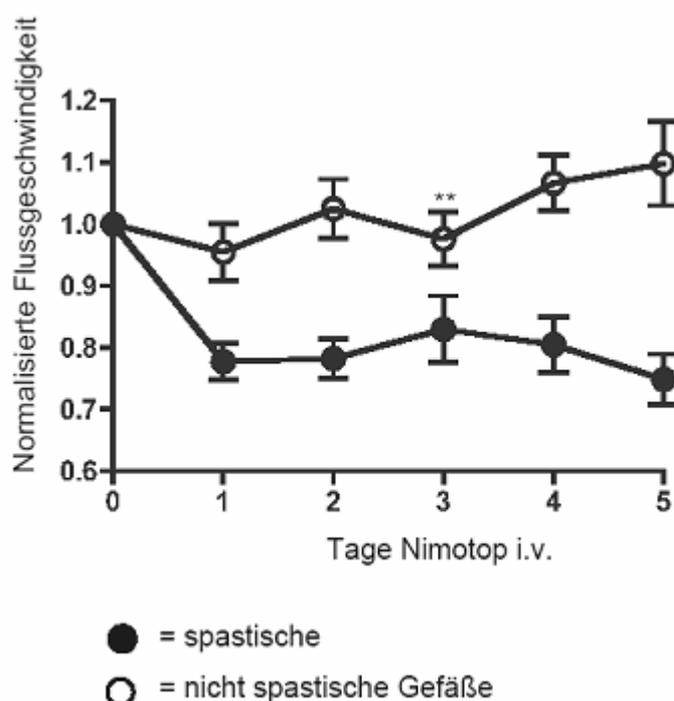
Innerhalb des Untersuchungszeitraums entwickelten 17 der 21 Patienten hämodynamische Veränderungen in basalen Hirnarterien, die die genannten Kriterien manifester Vasospasmen erfüllten. Nur in einem Fall wurde die Entwicklung eines DIND beobachtet.

Der mittlere Zeitraum von stattgefundenener Blutung bis zum Auftreten des ersten Vasospasmus betrug 6 Tage.

Bei allen 17 Patienten war während des Untersuchungszeitraums mindestens ein Abschnitt des Medialstromgebietes betroffen, in 9 Fällen beidseitig. Hinweise für Vasospasmen der ACA lagen bei 5 Patienten vor, hiervon einmal beidseitig.

Die Umstellung von Nimodipin p.o. auf i.v. erfolgte bei allen Patienten mit subkritischen/kritischen Vasospasmen unmittelbar nach Detektion der ersten Überschreitung der Grenzgeschwindigkeit (Tag 0).

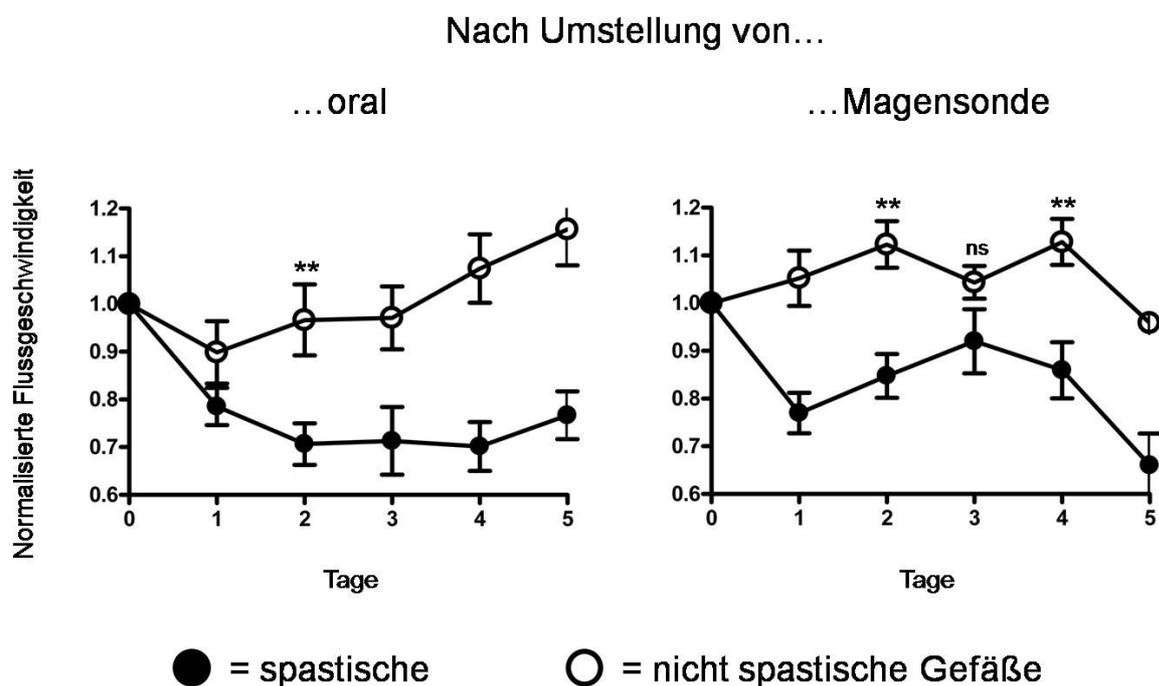
Abbildung 4.10: Nimotop-Effekt auf die PSV spastischer und nicht-spastischer Gefäße.



Unter intravenöser Therapie sank bei 16 Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden die peaksystolische Flussgeschwindigkeit in den vasospastischen Gefäßen signifikant um circa 20%, wogegen in den nicht-vasospastischen Gefäßen keine signifikante Veränderung gemessen wurde (siehe Abbildung 4.10). Während der folgenden 4 Tage wurde unter Fortsetzung der intravenösen Therapie ein signifikantes Niveau der Reduktion der Flussgeschwindigkeiten in den vasospastischen Gefäßen beibehalten (siehe Abbildung 4.10).

Innerhalb des Patientenkollektivs erfolgte die prophylaktische Nimotop-Applikation ab Aufnahme per os oder via Magensonde (4 Patienten). Nach Umstellung auf i.v.-Applikation wurde in beiden Gruppen ab Tag 2 beziehungsweise nach 48 Stunden eine signifikante Reduktion der PSV vasospastischer Gefäße im Gegensatz zu den nicht-vasospastischen Gefäßen gemessen (siehe Abbildung 4.11).

Abbildung 4.11: Veränderung normalisierter Flussgeschwindigkeiten spastischer und nicht-spastischer intrazerebraler Arterien nach Umstellung der Nimotop-Applikation von oral/per Magensonde auf intravenös.



Im Rahmen des neurologisch-intensivmedizinischen Monitoring wurden außerdem PSV der ACI, der MAP und der systolische Blutdruck erfasst. Innerhalb der ersten 5 Tage nach Modifikation der Nimotop-Applikation wurden anhand der genannten Parameter keine signifikanten systemischen Veränderungen gemessen (Abbildung 4.12 und 4.13), wobei 11 Patienten vorübergehend einer kontinuierlichen Therapie mittels Noradrenalinperfusor bedurften.

Abbildung 4.12: Nimotop-Effekt auf ACI.

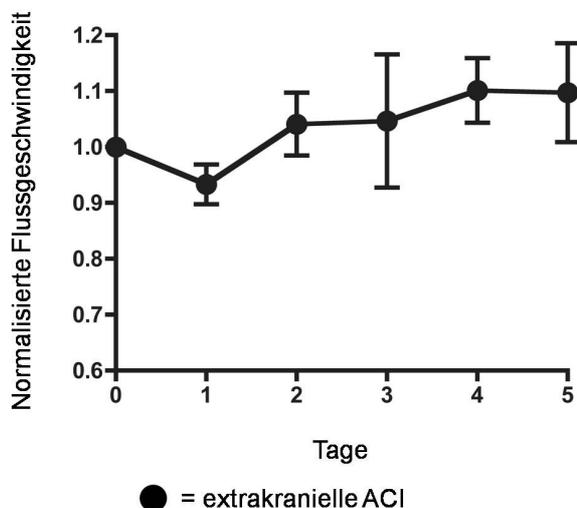
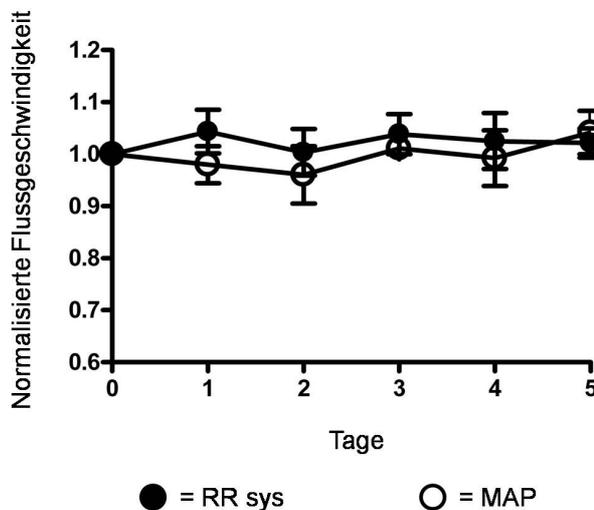


Abbildung 4.13: Umstellung auf i.v.-Applikation bleibt ohne systemischen Effekt.



Zu einem späteren Zeitpunkt (Tag x) nach Abklingen des initialen Vasospasmus wurde bei 11 Patienten die Nimotopapplikation erneut von intravenös auf per os modifiziert.

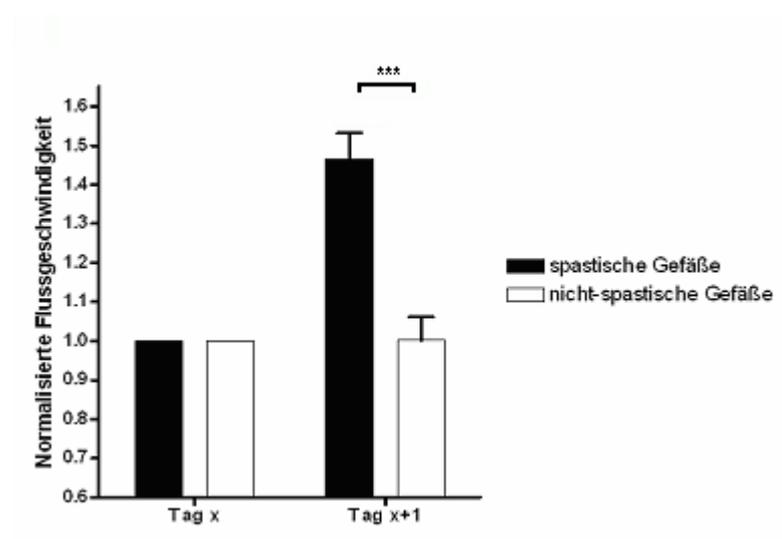
7 Patienten entwickelten innerhalb der ersten 24 Stunden nach Umstellung (Tag x+1) ein Rezidiv in zuvor initial vasospastischen Gefäßen. Der durchschnittliche Anstieg der normalisierten peaksystolischen Flussgeschwindigkeiten betrug in diesem Zeitraum 47% (siehe Abbildung 4.14). Die statistische Analyse im Mann-Whitney-Test ergab mit $p=0,0008$ ein signifikantes

Testergebnis. Diese Umstellung erfolgte bei 6 Patienten zwischen Tag 3 und Tag 8 nach stattgehabter Subarachnoidalblutung, bei einem Patienten am Tag 18. 2 Patienten entwickelten im Laufe der Untersuchungen mehr als ein Rezidiv nach wiederholter Umstellung der Nimotopapplikation.

Bei 4 Patienten wurde am Tag „x+1“ kein signifikanter Anstieg der peaksystolischen Flussgeschwindigkeiten in zuvor spastischen Gefäßen gemessen und somit kein Vasospasmus-Rezidiv detektiert. Umstellungen erfolgten an Tag 9, 17, 22 und 27 nach SAB.

In der Gruppe der nicht-spastischen, das heißt initial gesunden Gefäße gab es währenddessen keinen dopplersonographischen Anhalt für signifikante Veränderungen der intravasalen Flussgeschwindigkeiten unter Veränderung der Nimotop-Applikation.

Abbildung 4.14: Effekt auf spastische und nicht-spastische Gefäße innerhalb 24h bei Absetzen von intravenösem Nimodipin.



5 Diskussion

5.1 Transkranielle Dopplersonographie in der Diagnostik von Vasospasmen nach SAB – TCD vs. TCCD

5.1.1 Signifikante Unterschiede der PSV mittels TCD und TCCD

Konventionelle Dopplersonographie (TCD) und farbkodierte winkelkorrigierbare Duplexsonographie (TCCD) sind mobile, nicht-invasive Verfahren, die zur Beurteilung der Hämodynamik basaler zerebraler Hirnarterien verwendet werden können (Bogdahn, Becker et al. 1990; Aaslid 2002). Neben der Möglichkeit einzelne Hirnarterien besser topographisch zuzuordnen, können mittels farbkodierter Duplexsonographie im Gegensatz zur „konventionellen“ eindimensionalen Technik winkelkorrigierte Strömungsgeschwindigkeitsmessungen vorgenommen werden.

Durch Bestimmung des so genannten „Beschallungswinkels“ (Winkel zwischen Dopplerschallstrahl und Gefäßachse im Längsschnitt) ermöglicht die Duplexsonographie die Angabe tatsächlicher Strömungsgeschwindigkeiten, wogegen bei Verwendung der eindimensionalen Dopplersonode ohne Winkelkorrektur mangels Schnittbildkontrolle streng genommen nur Aussagen über Dopplerfrequenzverschiebungen möglich sind. Um einen direkten Vergleich zwischen den Messwerten beider Verfahren im Hinblick auf relevante Unterschiede der PSV zu ermöglichen, wurde die gemessene Dopplerfrequenzverschiebung aller Gefäße daher in absolute Flussgeschwindigkeiten umgerechnet.

Wir führten beidseitige Verlaufsuntersuchungen der basalen Hirnarterien mit beiden Verfahren bei 21 Patienten mit spontaner aneurysmatischer Subarachnoidalblutung durch, wovon 15 Patienten letztendlich in die Wertung dieses Studienteils einbezogen wurden.

Bis zum heutigen Zeitpunkt wurden durch die Ergebnisse mehrerer Studien am gesunden Patienten, die messtechnisch bedingten Unterschiede zwischen transkraniellem farbkodierten Duplex- und „konventionellem“ Dopplerverfahren beschrieben. Übereinstimmung besteht in dem Punkt, dass in der winkelkorrigierten Duplexsonographie Flussparameter wie PSV und Mean-Wert im Vergleich zu entsprechenden „blinden“ Dopplermesswerten tendenziell höher sind und ein signifikantes Niveau erreichen können (Hennerici, Rautenberg et al. 1987; Ringelstein, Kahlscheuer et al. 1990; Kaps M 1992; Schoning and Walter 1992; Schoning, Buchholz et al. 1993; Eicke, Tegeler et al. 1994; Martin, Evans et al. 1995)

Eine nahe liegende Erklärung hierfür ist die duplexsonographische Möglichkeit unter größeren Beschallungswinkeln gemessene Flussgeschwindigkeiten über Anwendung der Winkelkorrektur zu modifizieren. Das erklärt sich dadurch, dass die Beziehung zwischen winkelkorrigierter

(v_{Duplex}) und nichtwinkelkorrigierter (v_{Doppler}) Flussgeschwindigkeit sich mathematisch wie folgt ausdrückt:

$$v_{\text{Duplex}} = v_{\text{Doppler}} / \cos(\alpha),$$

wobei α den Winkel zwischen Dopplerschallstrahl und Gefäßverlauf darstellt.

Da $\cos \alpha$ immer ≤ 1 ist, muss die winkelkorrigierte Geschwindigkeit die nichtkorrigierte übertreffen, es sei denn $\alpha = 0$.

Durch die Untersuchungen von Becker et al (Becker, Winkler et al. 1990; Becker, Greiner et al. 1991) wurde schließlich die TCCD zu Diagnose und Monitoring von Komplikationen zerebraler Malformationen wie zum Beispiel aneurysmatischen Subarachnoidalblutungen eingeführt.

Vor diesem Hintergrund setzten wir unserer Studie zum Ziel hämodynamische Abweichungen zwischen beiden sonographischen Verfahren in Bezug auf Diagnose und Monitoring am genannten Patientenkollektiv zu untersuchen.

5.1.1.1 MCA

Peaksystolische Flussgeschwindigkeiten der MCA beider Verfahren wurden miteinander verglichen. Die Mittelwerte der winkelkorrigierten TCCD-Messung lagen um 10% höher und damit signifikant ($p < 0.0001$) höher als entsprechende Messwerte des „konventionellen“ Dopplerverfahrens. Nach Herausrechnen der Winkelkorrektur lagen die mittleren PSV-Werte der MCA um 15% tiefer ($p < 0.0001$). Hierdurch betrug die winkelkorrekturunabhängige Differenz der Flussgeschwindigkeiten beider Verfahren bei uns 5% zugunsten der TCD, das heißt, gemessene PSV-Werte der TCD waren im Durchschnitt 5% höher als entsprechende Vergleichswerte in der TCCD.

Dies bestätigen die Ergebnisse ähnlicher Vergleichsstudien an gesunden Testpersonen, bei denen winkelkorrigierte Flussgeschwindigkeiten der MCA um 10-20% über nichtwinkelkorrigierten Messungen angegeben wurden (Schoning, Buchholz et al. 1993; Eicke, Tegeler et al. 1994), ohne Winkelkorrektur jedoch nur geringfügige Unterschiede (0-10%) zwischen beiden Verfahren vorlagen (Kaps M 1992). Ursache hierfür könnte die Einstellung der höchstmöglichen Flussgeschwindigkeit durch Beschallung über unterschiedliche Knochenfenster in der Dopplersonographie sein, was in Teilen zu einer echten (und nicht nur rechnerischen) Winkelkorrektur führt. Für ein solches Vorgehen ergibt sich dagegen im TCCD keine Notwendigkeit, da eine virtuelle Winkelkorrektur rechnerisch vorgenommen werden kann. Rechnet man nun diese Korrektur auf der Basis des echten Winkels zwischen Ultraschallstrahl und Gefäßverlauf heraus, ergäbe sich logischerweise eine langsamere Flussgeschwindigkeit als die per TCD gemessene.

MCA-Flussgeschwindigkeiten waren nach Studienlage (Hennerici, Rautenberg et al. 1987; Ringelstein, Kahlscheuer et al. 1990) erwartungsgemäß am höchsten, entsprechende ACA-Werte lagen über denen der C1-, P1- und P2-Segmente.

5.1.1.2 ACA und C1-Segment

Entsprechende PSV-Werte beider Verfahren der ACA und des C1-Segments wurden miteinander verglichen.

Mit der Dopplerstiftsonde gemessene „Flussgeschwindigkeiten“ wurden nur geringfügig, nicht-signifikant um 3% (ACA) beziehungsweise 3.9% (C1-Segment) schneller als im duplexsonographischen Vergleich gemessen. Unterschiede zwischen duplexsonographischen PSV-Mittelwerten mit Winkelkorrektur und ohne Winkelkorrektur waren mit 4% (ACA) beziehungsweise 5.1% (C1-Segment) des Weiteren gering und ebenso nicht signifikant.

Dies erklärt, dass mit der Dopplerstiftsonde gemessene „Flussgeschwindigkeiten“ erwartungsgemäß nur geringfügig, nicht-signifikant um 3% (ACA) beziehungsweise 3.9% (C1-Segment) schneller als im duplexsonographischen Vergleich gemessen wurden. Unterschiede zwischen duplexsonographischen PSV-Mittelwerten mit Winkelkorrektur und ohne Winkelkorrektur waren mit 4% (ACA) beziehungsweise 5.1% (C1-Segment) dementsprechend gering und ebenso nicht signifikant.

Aufgrund des anatomisch bedingt relativ kleinen Beschallungswinkels zwischen Gefäßlängsschnitt und Ultraschallstrahl bei der Untersuchung der ACA wurde kein signifikantes Ergebnis im PSV-Vergleich erwartet.

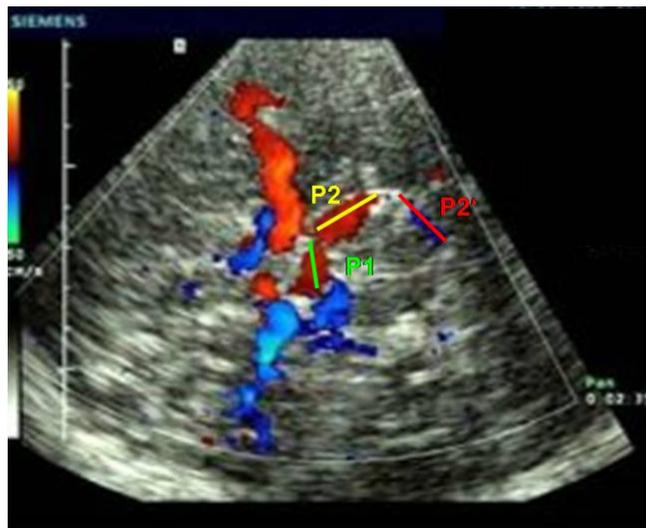
Auch beim C1-Segment ließ die anatomische Besonderheit dieses Gefäßabschnitts ein signifikantes Ergebnis im PSV- Vergleich nicht erwarten. Einerseits liegt eine große anatomische Differenz zwischen Gefäßlängsschnitt und Schallstrahl vor; andererseits bedingt gleichzeitig der gewundene Gefäßverlauf als besonderes Charakteristikum dieses Gefäßabschnitts die Unmöglichkeit einer zuverlässigen Beurteilung des Gefäßverlaufs (über mindestens 1 – 1,5 cm), wodurch zur Vermeidung von Messfehlern auf den Einsatz der Winkelkorrektur verzichtet werden muss (Widder 1995).

Die Auswertung unserer Daten stimmte mit den Ergebnissen einer vergleichbaren Studie von Martin et al (Martin, Evans et al. 1995) in Bezug auf die ACA und das C1-Segment nicht überein. Martin et al (Martin, Evans et al. 1995) maßen bei 20 Patienten nicht nur in der MCA, PCA1 und PCA2, sondern im Gegensatz zu unseren Ergebnissen auch in der ACA unter Einsatz der Winkelkorrektur signifikant höhere PSV- und Mean-Werte; außerdem lieferten auch TCCD-Messungen ohne Verwendung der Winkelkorrektur tendenziell leicht höhere Flussgeschwindigkeiten, die allerdings nicht durchgehend ein signifikantes Niveau erreichten.

5.1.1.3 PCA1- und PCA2-Segment

Wie bei Schöning et al (Schoning and Walter 1992) waren peaksystolische duplexsonographische PCA Flussgeschwindigkeiten bei uns in beiden Segmenten (P1 und P2) höher als in der dopplersonographischen Untersuchung. Die Beschallung des P1-Segments erfolgte immer in einem Gefäßabschnitt, in dem der Beschallungswinkel durch optische Kontrolle möglichst klein gehalten werden (0-20°), beziehungsweise auf den Einsatz der Winkelkorrektur komplett verzichtet werden konnte. Messunterschiede der beiden Verfahren erreichten bei relativ geringem Einfluss der Winkelkorrektur ein hohes Signifikanzniveau ($p < 0.0001$), was in einer hohen prozentualen Abweichung (21%) der mittleren PSV zwischen beiden Verfahren zum Ausdruck kam. Wie in der oben erwähnten Studie (Schoning and Walter 1992) könnte man dies auf die visuelle Kontrolle und damit genauere Platzierung des duplexsonographischen Messvolumens zurückführen, andererseits kommen angesichts sonographisch schlecht differenzierbarer anatomischer Verhältnisse Verwechslungen zwischen P1- und dem P2-Segment im der Sonde zugerichtet durchströmten Abschnitt vor allem bei Verwendung der Dopplerstiftsonde als Fehlerquellen in Betracht (siehe Abbildung 5.1). Unterschiede zwischen winkelkorrigierten und nichtwinkelkorrigierten duplexsonographischen Messungen waren dementsprechend gering (3%) und nicht signifikant.

Abbildung 5.1: Das P1-Segment endet definitionsgemäß am Übergang zur Ramus communicans posterior (PCOM), wobei das P2-Segment in seinem Anfangsteil in relativ großem Winkel zunächst noch auf die Sonde zuläuft und in diesem Bereich irrtümlich mit dem P1-Segment verwechselt werden kann.



Anders als bei früheren bereits erwähnten Studien (Schoning and Walter 1992; Martin, Evans et al. 1995), die von Hinweisen für die Überlegenheit der TCD in der Untersuchung des P2-Segments berichten, konnten wir bis auf eine Ausnahme alle P2-Abschnitte der 15 Patienten

sonographisch mit beiden Verfahren darstellen. Winkelkorrigierte PSV-Mittelwerte wichen nicht signifikant (7%) von den TCD-Messungen ab, wobei innerhalb der duplexsonographischen Messwerte ein signifikanter Unterschied ($p < 0.001$) (11%) in Abhängigkeit vom Einsatz der Winkelkorrektur resultierte. Auch hier sehen wir die Gründe in dem kleinen Beschallungswinkel und der „echten“ Winkelkorrektur im Rahmen der Doppleruntersuchung.

5.1.2 TCD und TCCD in der Diagnostik von Vasospasmen

Vasospasmen der zerebralen Gefäße gehören zwischen Tag 3 und 10 zu den Hauptkomplikationen bei Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung. Durch sie bedingte Hirninfarkte oder „vasospastische Ischämien“ sind gefürchtet und mit einer hohen Letalität behaftet (Delank HW 2005). Die pathophysiologischen Prozesse, die der Genese dieser vasospastischen Ereignisse zugrunde liegen sind noch weitestgehend unbekannt. Da somit bisher kein kausaler Therapieansatz möglich ist, kommt der frühzeitigen Erkennung entsprechender kritischer Veränderungen der intrazerebralen Hämodynamik besondere Bedeutung zu.

5.1.2.1 MCA

Die konventionelle Dopplersonographie kann zur Messung erhöhter Flussgeschwindigkeiten in Abschnitten der MCA als Hinweis für die Entwicklung vasospastischer Ereignisse verwendet werden (Aaslid, Markwalder et al. 1982; Aaslid, Huber et al. 1984; Seiler, Grolimund et al. 1986; Harders and Gilsbach 1987; Grosset, Straiton et al. 1993). Beträgt der Beschallungswinkel weniger als 30° liegt der Messfehler peaksystolischer MCA-Flüsse in der TCD unter 15% (Aaslid, Markwalder et al. 1982). Eine zuverlässige Einschätzung der intrazerebralen Hämodynamik wird hierdurch in diesen Gefäßen auch ohne direkte visuelle Kontrolle wie in der Duplexsonographie ermöglicht.

So bewerteten Okada et al (Okada, Shima et al. 1999) die dopplersonographische Sensitivität und Spezifität für die Erkennung von Vasospasmen in der MCA im angiographischen Vergleich mit 84% beziehungsweise 89%. Eine retrospektive Studie von Suarez et al (Suarez, Qureshi et al. 2002) ergab, dass die konventionelle Dopplersonographie hämodynamisch relevanten Vasospasmus in der vorderen Strombahn mit derselben Sensitivität wie angiographische Verfahren detektieren kann.

Laut verschiedener Studien ist auch mittels farbkodierter Duplexsonographie eine zuverlässige Detektion von Vasospasmen im M1-Segment der MCA (Proust, Callonec et al. 1999; Mariak, Krejza et al. 2002; Krejza, Mariak et al. 2003) möglich. In einer kürzlich durchgeführten prospektiven klinischen Studie bewertete Jaroslaw Krejza die Genauigkeit der TCCD in der Detektion angiographischer Vasospasmen in der MCA als exzellent (Krejza, Kochanowicz et al. 2005). Hier wird die höchste Effizienz in der Erkennung eines moderaten bis schweren

Vasospasmus auf der Grundlage von Blutflussgeschwindigkeitsmessungen der MCA einem Mean-Schwellenwert von 108 cm/sec und einem Lindegaard-Index von 3,9% zugeschrieben. Für einen PSV-Schwellenwert von 164 cm/s bei moderat bis schwerem Vasospasmus gibt Krejza eine Sensitivität von 92% und Spezifität von 97% an. Sensitivität und Spezifität für einen Lindegaard-Index basierend auf entsprechenden PSV-Werten lagen bei 80% bzw. 97%. In einer zuvor durchgeführten Studie wird dagegen durch Mariak et al die PSV mit einem Grenzwert von 182 cm/sec als bester diagnostischer Parameter für MCA-Spasmus jedes Schweregrades deklariert (Mariak, Krejza et al. 2002).

Bislang existiert bis zum heutigen Zeitpunkt jedoch keine komplette Studie, die belegt, dass die Genauigkeit der TCCD in der Detektion intrazerebraler Vasospasmen höher als die der TCD ist. Des Weiteren liegen für die duplexsonographische Vasospasmusdiagnostik bisher keine definitiv-verbindlichen Grenzwerte vor.

Während unserer Untersuchungen fanden wir unter Verwendung der TCD in 47 MCA-Messungen Charakteristika (Kapitel 2, Tabelle 2.2.) vasospastischer Gefäße, die in nur 36 Fällen (77%) durch das Ergebnis der duplexsonographischen Untersuchungen bestätigt wurden. In 11 Fällen konnte im farbkodierten Verfahren somit kein Hinweis für kritische Veränderungen der zerebralen Hämodynamik gefunden werden. Mit einem p-Wert von 0,003 in „Fisher`s exaktem Test“ unter einem Signifikanzniveau von 5% ist dieses Testergebnis signifikant.

Ein Artefakt der höheren Grenzwerte für das Duplexverfahren (>200cm/sec) als alleinige Erklärung für dieses Ergebnis scheidet aus, wenn man betrachtet, dass in nur einem der genannten 11 Fälle duplexsonographisch ein PSV-Niveau von über 180 cm/sec erreicht wurde. In allen anderen Fällen lagen entsprechende duplexsonographisch gemessene Flussgeschwindigkeiten unter den TCD-Grenzwerten (< 160cm/sec) oder im Bereich der Messwerte des konventionellen Verfahrens (160-180 cm/sec).

Eine mögliche und plausible Erklärung könnte in der Verwendung eines größeren Sample-Volumes in der TCD (10 mm) als in der TCCD (4 mm) zu suchen sein, die ein „Danebenliegen“ weniger wahrscheinlich macht.

Fanden sich in der Duplexsonographie Hinweise für Vasospasmen, so deckte sich dies in allen Fällen mit dem entsprechenden Befund der TCD. Dadurch war bei unseren Untersuchungen die Sensitivität der TCD nicht kleiner als die der TCCD.

Als mögliche Schwachstellen unseres Konzeptes muss in diesem Zusammenhang die fehlende Vergleichsmöglichkeit zur Angiographie als Goldstandard genannt werden, wodurch wir keine Möglichkeit hatten falsch-positive Befunde der TCD zu erkennen beziehungsweise die Spezifität dieses Verfahrens zu berechnen.

Als für die Quintessenz unserer klinischen Studie und die Praxis letztendlich entscheidend bewerten wir jedoch die Tatsache, dass sich bei Verwendung des konventionellen Verfahrens im Unterschied zur Duplexsonographie häufiger „etablierte“ Hinweise für Gefäßspasmen zeigten. Des Weiteren müssen bei der Verwendung der TCD-PSV als Parameter zur Einschätzung intravasaler CBFV größere interindividuelle Schwankungen als unter Verwendung des Vmean berücksichtigt werden (Hennerici, Rautenberg et al. 1987). Um mit der Dopplerstiftsonde gemessene Flussgeschwindigkeiten besser im Hinblick auf das Vorliegen von Vasospasmen bewerten zu können, berechneten wir daher entsprechende LI-Indices.

Die TCD gilt in der hämodynamischen Diagnostik der MCA als etabliertes Verfahren, wodurch eine zuverlässige Einschätzung des intravasalen Blutflusses (potentieller Messfehler < 15%) und Schlussfolgerung auf Anzeichen pathologischer Veränderung ermöglicht wird.

Vor dem Hintergrund einer relativ kleinen Patientenzahl kommen wir daher zu der Schlussfolgerung, dass die konventionelle Dopplersonographie in der Detektion vasospastischer Flussereignisse in der MCA der farbkodierten Duplexsonographie nicht unterlegen ist. Schlechte Qualität des B-Mode-Signals und mangelhafte farbkodierte Bildgebung durch insuffiziente temporale Knochenfenster vor allem bei älteren postmenopausalen Frauen können die diagnostische Aussagekraft der TCCD erheblich einschränken. Ältere Studien berichten noch über Versagerquoten von bis zu 20% (Baumgartner, Mattle et al. 1995; Seidel, Kaps et al. 1995). Auch wenn durch technische Weiterentwicklungen der Geräte und den Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln wie Levovist die Durchführbarkeit der Methode am eingeschränkten transtemporalen Knochenfenster deutlich verbessert worden ist, bietet das „blinde“ akustische TCD-Verfahren oft noch die Möglichkeit ein für die Diagnostik verwertbares Dopplerspektrum darzustellen.

Angesichts des größeren diagnostischen Aufwandes (Preis, Größe, Dauer der Untersuchung) unter oft suboptimalen intensivmedizinischen Arbeitsbedingungen, der schwierigeren Bedienbarkeit und Einschränkungen in der Anwendung der Duplexsonographie kommen wir zu dem Schluss, dass die konventionelle Dopplersonographie als Screeningverfahren des klinischen Alltags zur Diagnostik vasospastischer Ereignisse der MCA nach SAB der farbkodierten Methode überlegen ist.

Stehen jedoch beide Methoden zur Verfügung, so dürfte nach unserer Erfahrung die konsequente Verwendung eines und desselben Mediums für eine möglichst zuverlässige Diagnostik von größerer Bedeutung sein, als die Auswahl des einzelnen Verfahrens. Ausreichende Erfahrung des jeweiligen Untersuchers in der Verwendung beider Verfahren wird hierbei vorausgesetzt.

5.1.2.2 ACA

Aufgrund anatomischer Varianten erheblichen Umfangs liegt in nur etwa zwei Dritteln aller Fälle eine symmetrische Ausbildung des ACA-Anfangsabschnitts (A1) vor. In allen übrigen Fällen sind Hypoplasien unterschiedlichen Ausmaßes häufig, komplette Aplasien sind mit 1-2% eher selten beschrieben (Widder 1995).

Für die Bedeutung und Anwendung des konventionellen oder farbkodierten Verfahrens in der Diagnostik von Gefäßspasmen hat dieser Sachverhalt weitreichende Bedeutung.

Durch die Schwierigkeit Dopplerfrequenzverschiebungen der ACA mit der Stiftsonde darzustellen, wird die Sensitivität des konventionellen Verfahrens von einigen Autoren als nicht ausreichend beschrieben vasospastische Gefäßabschnitte zu entdecken (Hennerici, Rautenberg et al. 1987; Lindegaard, Nornes et al. 1989; Lennihan, Petty et al. 1993).

Wir interpretierten und verglichen Flussgeschwindigkeiten bzw. Dopplerfrequenzverschiebungen in Bezug auf Hinweise für das Vorliegen von Vasospasmen in der ACA. In 51.6% (n=16) der Messungen fanden sich mit beiden Verfahren entsprechende Hinweise, in den restlichen 48.4% (n=15) detektierte nur die konventionelle Messung für Vasospasmen charakteristische Dopplersignalveränderungen. Die statistische Testung ergab hier ein signifikantes Ergebnis (p-Wert bei 0,0001 mit einem Signifikanzniveau von 5%). In den erwähnten diskrepanten Fällen lagen jedoch 14 von 15 Flussgeschwindigkeiten im Duplexverfahren unter (Duplex-PSV < 160 cm/sec) oder auf dem Niveau der dopplersonographisch dokumentierten (Duplex-PSV zwischen 160-180 cm/sec), weshalb ein systematischer Fehler bedingt durch die unterschiedlichen Kriterien eines Vasospasmus im TCD/TCCD wie schon bei der MCA unwahrscheinlich ist. Eine mögliche Erklärung wäre ebenfalls im einfacheren Aufspüren eines Spasmus durch ein größeres Sample-Volume im TCD (10 mm) gegenüber dem TCCD (4 mm) zu suchen. Mit einem p-Wert von 0,0001 in „Fisher`s exaktem Test“ unter einem Signifikanzniveau von 5% ist dieses Testergebnis signifikant.

Ein direkter Vergleich unserer Ergebnisse zum Beispiel mit denen von Lennihan et al (Lennihan, Petty et al. 1993), die mit angiographischer Referenz die Gütekriterien der TCD in der Diagnostik von Vasospasmen nach SAB bewertete (in der ACA Sensitivität 13%, Spezifität 100%) ist unzulässig und für unsere Schlussfolgerungen nicht notwendig. Da bei unseren Untersuchungen alle kritischen duplexsonographischen Veränderungen der PSV auch mit der Dopplerstiftsonde detektiert wurden und zusätzlich oft erhebliche Einschränkungen der diagnostischen Aussagekraft der TCCD bestehen (wie bereits bei der MCA genannt) sehen wir die Bedeutung der TCD tendenziell unter- und die der TCCD überbewertet in der Diagnostik vasospastischer Veränderungen in der ACA.

5.1.3 Lindegaard-Index und TCCD

Aufgrund der komplexen Autoregulation der intrakraniellen Hämodynamik und deren Modulation durch Krankheit und Intensivtherapie gilt eine direkte Beziehung zwischen Höhe der sonographisch gemessenen PSV und vasospastischem Stenosegrad nur in Grenzen. Vor allem bei Patienten mit einer hohen Volumenzufuhr und fallendem Hämatokrit ist eine Relativierung durch den Abgleich mit systemischen Messwerten sinnvoll.

Der Lindegaard-Index („MCA-/ICA-Index“) ergänzt hierbei als zusätzlicher Parameter neben der PSV die diagnostischen Möglichkeiten des konventionellen Dopplerverfahrens in sinnvoller Weise (Lindegaard, Nornes et al. 1988; Lindegaard, Nornes et al. 1989), indem die intrakranielle Hämodynamik zur extrakraniellen ~ systemischen ~ nicht autoregulierten Hämodynamik ins Verhältnis gesetzt wird. Werden pathologische Werte (>3) erreicht, kann dies als Hinweis auf kritische Durchblutungsverhältnisse wie beim Vorliegen von Gefäßspasmen gewertet werden (Widder 1995).

In der duplexsonographischen Diagnostik hat sich bis zum heutigen Zeitpunkt noch kein entsprechender Parameter etabliert. Um vasospastische Ereignisse in der MCA duplexsonographisch zu entdecken wurde die PSV als bester Parameter deklariert (Rudzinski, Krejza et al. 2003).

Aus unseren Daten berechneten wir einen TCD-Lindegaard-Index von 2,6 und kalkulierten einen für die Duplexsonographie entsprechenden nichtsignifikant kleineren TCCD-Index von 2,4. Als Erklärung liegt hier der Einfluss der Winkelkorrektur auf die ACI-Messung mit entsprechender Verkleinerung des MCA/ICA-Quotienten nahe.

In früheren klinischen Studien bewerten Kochanowicz et al und Krejza et al die Genauigkeit des Farbkodierten Verfahrens in der Vasospasmusdiagnostik unter Verwendung des MCA-/ICA-Index (Kochanowicz, Krejza et al. 2005; Krejza, Kochanowicz et al. 2005). Mit der Angiographie als Referenzverfahren wird in ihrer Studie als optimaler diagnostischer Schwellenwert ein TCCD-Index von 3,6 für milden und von 3,9 für moderaten bis schweren Gefäßspasmus proklamiert. Dies impliziert, dass die Autoren eine höhere intrakranielle PSV als Kriterium für einen Vasospasmus definieren. Die Frage, wer Recht hat, sollte die pathogenetische Relevanz beantworten: In unserer Untersuchung fand sich bei dem einzigen Patienten, der ein DIND erlitt, an diesem Tag ein LI von 3,5, was Kochanowicz et al und Krejza et al zur Folge keinem Vasospasmus entspricht. Die erfreulich geringe Inzidenz von DINDs in unserer Untersuchung verhindert dezidierte Aussagen über aussagekräftige Instrumente für die Prädiktion vasospastischer Infarkte. Sie zeigt aber auch, dass eine eher niederschwellige Spasmus-Therapie für den Patienten segensreich sein kann.

5.2 Umstellung von oralem auf i.v. Nimodipin reduziert Vasospasmen nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung

Der Kalziumkanalblocker Nimodipin entfaltet seine Wirkung „selektiv“ an den zerebralen Gefäßen (Brandt, Andersson et al. 1988), wobei vor Allem durch experimentelle, aber auch durch klinische Studien sein vasodilatorisches Potential demonstriert worden ist (Auer 1981; Brandt, Andersson et al. 1981; Harper, Craigen et al. 1981; Auer, Ito et al. 1982; Kazda and Towart 1982; Tanaka, Gotoh et al. 1982; Auer, Suzuki et al. 1984).

In klinischen Studien zeigten sich dadurch bedingte Auswirkungen auf die Morbidität und die Mortalität, nicht jedoch auf die Inzidenz des angiographischen Vasospasmus (Ljunggren, Brandt et al. 1984; Philippon, Grob et al. 1986; Petruk, West et al. 1988). Dies führte zur Annahme, dass der vorteilhaften Wirkung des Nimodipin nach SAB vor Allem eine vasoprotektiv-antiischämische und weniger eine direkt vasodilatative Komponente zugrunde läge.

Die orale Applikation von Nimodipin zwecks DIND-Verminderung und Outcomeverbesserung nach SAB, zusammen mit der sogenannten Triple H-Therapie zur Steigerung des zerebralen Blutflusses und zur Verminderung der Blutviskosität bei durch Vasospasmus bedingter zerebraler Ischämie bilden die prophylaktische und therapeutische Behandlungsgrundlage (Mocco, Zacharia et al. 2006).

Trotz intensiver Suche nach Möglichkeiten neuroprotektiver prophylaktisch-therapeutischer Strategien hat sich nur bei der oralen Anwendung von Nimodipin ein klarer Zusammenhang mit einem verbesserten Outcome nach aneurysmatischer SAB gezeigt (Rinkel, Feigin et al. 2005); für die in Deutschland praktizierte kontinuierliche intravenöse Nimodipin-Applikation als Therapieansatz bei manifestem Vasospasmus gibt es nach aktueller Datenlage und widersprüchlicher Aussagen aufgrund fehlender Evidenz zwar bisher keine generelle Empfehlung (Dorhout Mees, Rinkel et al. 2007), allerdings eine explizite Zulassung.

Ziel unserer Studie war daher anhand nichtinvasiver dopplersonographischer Verfahren (TCD und TCCD) die hämodynamische Wirkung intravenös applizierten Nimodipins bei unter oraler Medikation neuauftretenden Vasospasmen zu beurteilen.

Nach Umstellung von oraler auf intravenöse Therapie maßen wir bei 16 Patienten eine signifikante Reduktion (20%) der PSV vasospastischer Gefäße innerhalb der ersten 24 Stunden.

Seit der Möglichkeit mittels dopplersonographischer Verfahren die Entwicklung intrakranieller Vasospasmen nichtinvasiv zu bewerten, haben mehrere Studien gezeigt, dass intravenöses Nimodipin den Schweregrad des dopplersonographischen Gefäßspasmus und die Inzidenz eines DIND reduzieren kann (Seiler, Grolimund et al. 1987; Seiler, Reulen et al. 1988; Gilsbach and Harders 1989; Gilsbach, Reulen et al. 1990).

Da in nichtspastischen Gefäßen keine signifikanten Veränderungen des PSV gemessen wurden, konnten wir zeigen, dass der Mechanismus der Kalziumkanalblockade durch intravenöses Nimodipin relativ spezifisch an „kranken“ Gefäßen seine Wirkung entfaltet. Lässt diese Wirkung nach, wie zum Beispiel in unserer Studie durch erneute Umstellung auf orale Applikation, bildete sich ein „rezidivierender Vasospasmus“ bei 7 von 11 Patienten in entsprechenden (dass heißt zuvor vasospastischen) Gefäßen aus. In zuvor gesunden, dopplersonographisch nichtspastischen Gefäßen wurden dagegen keine signifikanten Veränderungen der PSV gemessen.

Zygmunt et al (Zygmunt and Delgado-Zygmunt 1995) kamen in einer TCD-Studie hierbei zu vergleichbaren Ergebnissen. Unter anderem zeigten sie die hochdosierte intravenöse Nimodipinapplikation als Therapieoption bei Patienten, die Vasospasmen trotz intravenöser Nimodipinstandarddosierung entwickelt hatten, auf.

Bedenkt man nun, dass gesunde Hirnbasisarterien einer differenzierten Autoregulation unterliegen, wird anhand der nicht spastischen Gefäße deutlich, dass das vasodilatatorische Potential von Nimodipin durch die Autoregulation neutralisiert wird. In spastischen Gefäßen ist die Autoregulation durch den Spasmus gestört und damit stellt der Vasospasmus die Bedingung für die Wirksamkeit von Nimodipin dar. Was trivial klingt ist doch eine vollständige Verkehrung der gewohnten Ursache–Wirkungs –Beziehung: nicht Nimodipin macht die Gefäße weit, sondern der Spasmus stellt die Bedingung dafür. Wissenschaftstheoretisch formuliert ist nicht Nimodipin, sondern der Vasospasmus die unabhängige Variable. Den kausalen Zusammenhang zwischen Vasospasmus, Nimodipin i.v. und Flussgeschwindigkeit unterstreicht das Spasmus-Rezidiv nach verfrühter Umstellung auf die orale Nimodipin-Medikation.

Da bei regelrechter enteraler Resorption unabhängig vom Applikationsmodus (oral oder intravenös) gleiche Plasmaspiegel erreicht werden, könnte theoretisch als mögliche Erklärung des Studienergebnisses eine Resorptionsstörung des oral verabreichten Kalziumantagonisten in Frage kommen. Innerhalb der Auswertung ergab sich jedoch über Aufteilung des Patientenkollektivs in 2 Gruppen – DIND-Prophylaxe oral oder per Magensonde - und getrennte Ergebnisdarstellung kein Anhalt für einen systematischen Fehler durch zum Beispiel geringere Resorption aufgrund von Schluckstörungen.

Anhand der bei Umstellung der Nimodipin-Applikation erhobenen Monitoringdaten wurden des Weiteren mögliche Störfaktoren untersucht. Damit verbundene Fehlinterpretationen aufgrund systemischer Veränderungen wie sonographische Flussgeschwindigkeit der PSV-ACI, aber insbesondere eines Abfalls des systolischen Blutdrucks und des MAP wurden hierdurch ausgeschlossen. Hypotension, als Komplikation durch intravenöse Anwendung von Nimodipin beschrieben (Yasuda and Tietze 1989; Treggiari-Venzi, Suter et al. 2001), bedurfte bei 11 Patienten einer kontinuierlichen Therapie mittels Noradrenalinperfusor.

Ein durch Triple-H-Therapie und Mg-Therapie verursachter begleitender unsystematischer Fehler spielt unseres Erachtens erstens aufgrund der eher die Flussgeschwindigkeit erhöhenden Auswirkung (Triple-H-Therapie) und zweitens der wenn überhaupt grundsätzlichen Verwendung (Mg) keine ergebnisverdeutlichende Rolle. Ferner ist der Einfluss beider Maßnahmen identisch auf spastische und nicht-spastische Gefäße.

Einem anderen theoretisch möglichen Erklärungsansatz und Störfaktor liegt die Frage zugrunde, ob der bei der intravasalen Applikation verwendete Alkoholanteil im Lösungsmittel als potentieller Vasodilatator und ursächlicher Faktor für die unterschiedliche Wirkung verantwortlich sein könnte. Dies lässt sich anhand unseres Studiensetting allerdings nicht abschließend klären und bedarf weiterer kontrollierter Studien.

Wir beobachteten nur in einem der 21 Patienten ein DIND. Daraus kann man einen Hinweis auf ein günstiges Outcome nach Umstellung von oralem auf intravenösem Nimodipin sehen, zur exakten Evaluation bedarf es jedoch einer kontrollierten Studie.

Unsere Studie zeigt, dass die sonographisch überwachte Umstellung der Nimodipinapplikation von prophylaktisch oraler auf intravenöse Gabe Vasospasmen nach SAB reduzieren kann. Ein positiver Nutzen dieses Effekts, besonders im Hinblick auf die Entwicklung eines DIND, scheint nahe liegend. Wir bewerten die Möglichkeiten der therapeutischen intravenösen Nimodipinapplikation nach Versagen der prophylaktischen oralen Medikation in der zukünftigen neurologischen Intensivmedizin als vielversprechende Ergänzung der Therapie, die einen Platz zwischen oraler Medikation und interventioneller Behandlung einnehmen könnte.

6 Zusammenfassung

Trotz maximalen intensivmedizinischen Aufwands, diagnostischen und therapeutischen Fortschritten bleiben zerebrale Vasospasmen eine gefürchtete Komplikation nach aneurysmatischer SAB.

In unsere klinische Studie bezogen wir 21 Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung ein.

Für das tägliche Monitoring der Entwicklung vasospastischer Ereignisse verwendeten wir zwei etablierte dopplersonographische Verfahren- konventionelle Dopplersonographie (TCD) und farbkodierte Duplexsonographie (TCCD). Als sonographische Kriterien, die auf das Vorliegen von Vasospasmen hinweisen, wurden bestimmte Kriterien wie PSV-Grenzwerte für beide Verfahren (TCD>160 cm/s, TCCD>200 cm/s), TCD-MCA/ICA-Index > 3 und Anstieg der PSV um 100 cm/s /24h bzw. 50% zum Vortag festgelegt.

In einem ersten Studienabschnitt führten wir einen deskriptiv-analytischen Vergleich der mit beiden Verfahren gemessenen peaksystolischen Flussgeschwindigkeiten in basalen Hirnarterien durch.

In Abhängigkeit von der Anatomie lagen die Mittelwerte winkelkorrigierter PSV-Messungen signifikant höher als im konventionellen Verfahren. Je nach Ausmaß der durchgeführten Winkelkorrektur in der TCCD zeigten sich signifikante Unterschiede der PSV-Werte in der MCA und im P2-Segment der ACP. Die Übereinstimmung beider Verfahren in Bezug auf die Erkennung von Gefäßspasmen betrug in der MCA 77% und in der ACA 51.6%. Bei 23% der vasospastischen TCD-Ereignisse in der MCA und 48,4% in der ACA wurden in der duplexsonographischen Untersuchung keine entsprechenden Hinweise gefunden. Für das farbkodierte Verfahren wurde eine dem Lindegaard-Index entsprechende MCA/ICA-Ratio von 2.4 berechnet.

Fassen wir unsere Ergebnisse zusammen, so kommen wir zu dem Schluss, dass die konventionelle Dopplersonographie in der klinischen Screening-Diagnostik für Vasospasmen der MCA und ACA aufgrund höherer Sensitivität, einfacherer Bedienbarkeit, geringerem Zeitaufwand und geringerer Kosten das geeignetere Verfahren ist. Mit Ausnahme der ACP sind nach unserer Studie Unterschiede der PSV-Werte in basalen Hirnarterien durch den Einsatz der TCCD-Winkelkorrektur begründet, was vor allem quantitative (mögliche Grenzwertfestlegung) und weniger qualitative Konsequenzen (Sensitivität) auf die klinische Diagnostik hat.

Der zweite Studienabschnitt stellte eine Anwendungsbeobachtung des Kalziumantagonisten Nimodipin dar. Ihr Ziel war es, anhand dopplersonographisch dargestellter Veränderungen der

intrazerebralen Hämodynamik bei Umstellung der Applikationsform des Nimodipin eine Empfehlung für dessen intravenöse Anwendung aussprechen zu können.

Alle Patienten erhielten gemäß aktueller Leitlinien der DGN orales Nimodipin zwecks DIND-Prophylaxe. Bei Neuauftreten von dopplersonographischen Anzeichen für Vasospasmen erfolgte Umstellung auf intravenöse Therapie. Innerhalb 24h nach Umstellung sank der PSV spastischer Gefäßabschnitte signifikant um 20%, wobei in nichtspastischen Gefäßen mit sonographischen Verfahren keine signifikanten Veränderungen gemessen wurden. Zeitgleich wurden keine relevanten systemischen Effekte gemessen, die diesen Effekt erklären würden. Bei 11 Patienten wurde nach Reduktion der zuvor kritischen Flussgeschwindigkeiten die Nimodipinapplikation erneut auf orale Medikation zurückgesetzt, worauf in 7 Fällen innerhalb 24h die dopplersonographische PSV um 47% anstieg.

Mittels sonographischer Verfahren konnten wir zeigen, dass intravenöses Nimodipin beim prophylaktisch vorbehandelten Patienten vasospastische Gefäßabschnitte reversibel „netto“ erweitern kann. Zum Zeitpunkt eines neuauftretenden Vasospasmus ist somit der therapeutische Effekt bei intravenöser Gabe größer und vielversprechend. Aufgrund unserer guten Erfahrungen bezüglich der Verträglichkeit intravenösen Nimodipins und angesichts der Konsequenzen eines DIND für den Patienten halten wir dessen intravenöse Applikation für indiziert. Ihr Stellenwert könnte beispielsweise zwischen der oralen und der intraarteriellen Nimodipin-Applikation liegen. Ob dies die Inzidenz eines DIND oder das Outcome positiv zu beeinflussen vermag, ist dann in zukünftigen Studien zu klären.

7 Abkürzungsverzeichnis

ACA	Arteria cerebri anterior
ACOM	Ramus communicans anterior
ACP	Arteria cerebri posterior
CBFV	Zerebrale Blutflussgeschwindigkeit (<i>Cerebral blood flow velocity</i>)
CT	Computertomographie
CPP	Zerebraler Perfusionsdruck (<i>Cerebral perfusion pressure</i>)
DIND	<i>Delayed ischemic neurological deficit</i>
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
ET	Endothelin
GOS	Glasgow coma outcome scale
ICA	Arteria carotis interna
ICP	Intrakranieller Druck (<i>Intracranial pressure</i>)
i.v.	Intravenös
LI	Lindegaard-Index
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck (<i>Mean arterial pressure</i>)
MCA	Arteria cerebri media (<i>Middle cerebral artery</i>)
MRT	Magnetresonanztomographie
NO	Stickoxid
PCOM	Ramus communicans posterior
p.o.	Per os
PSV	Systolische Spitzengeschwindigkeit
PRF	Pulsrepetitionenfrequenz
SAB	Subarachnoidalblutung
s.c.	Subkutan
TCD	Transkraniale Dopplersonographie
TCCD	Transkraniale farbkodierte Duplexsonographie
WK	Winkelkorrektur

8 Literaturverzeichnis

- Aaslid, R. (2002). "Transcranial Doppler assessment of cerebral vasospasm." Eur J Ultrasound **16**(1-2): 3-10.
- Aaslid, R., P. Huber, et al. (1984). "Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound." J Neurosurg **60**(1): 37-41.
- Aaslid, R., T. M. Markwalder, et al. (1982). "Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries." J Neurosurg **57**(6): 769-74.
- Adams, H. P., Jr., N. F. Kassell, et al. (1987). "Predicting cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: influences of clinical condition, CT results, and antifibrinolytic therapy. A report of the Cooperative Aneurysm Study." Neurology **37**(10): 1586-91.
- Allen, G. S., H. S. Ahn, et al. (1983). "Cerebral arterial spasm--a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage." N Engl J Med **308**(11): 619-24.
- Auer, L. M. (1981). "Pial arterial vasodilation by intravenous nimodipine in cats." Arzneimittelforschung **31**(9): 1423-5.
- Auer, L. M., Z. Ito, et al. (1982). "Prevention of symptomatic vasospasm by topically applied nimodipine." Acta Neurochir (Wien) **63**(1-4): 297-302.
- Auer, L. M., A. Suzuki, et al. (1984). "Intraoperative topical nimodipine after aneurysm clipping." Neurochirurgia (Stuttg) **27**(2): 36-8.
- Awad, I. A., L. P. Carter, et al. (1987). "Clinical vasospasm after subarachnoid hemorrhage: response to hypervolemic hemodilution and arterial hypertension." Stroke **18**(2): 365-72.
- Azarov, I., K. T. Huang, et al. (2005). "Nitric oxide scavenging by red blood cells as a function of hematocrit and oxygenation." J Biol Chem **280**(47): 39024-32.
- Barker, F. G., 2nd and C. S. Ogilvy (1996). "Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: a metaanalysis." J Neurosurg **84**(3): 405-14.
- Baumgartner, R. W., H. P. Mattle, et al. (1995). "Transcranial color-coded duplex sonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography: methods, applications, advantages, and limitations." J Clin Ultrasound **23**(2): 89-111.
- Becker, G., K. Greiner, et al. (1991). "Diagnosis and monitoring of subarachnoid hemorrhage by transcranial color-coded real-time sonography." Neurosurgery **28**(6): 814-20.
- Becker, G. M., J. Winkler, et al. (1990). "Imaging of cerebral arterio-venous malformations by transcranial colour-coded real-time sonography." Neuroradiology **32**(4): 280-8.
- Berland, L. L., C. R. Bryan, et al. (1988). "Sonographic examination of the adult brain." J Clin Ultrasound **16**(5): 337-45.
- Bogdahn, U., G. Becker, et al. (1990). "Transcranial color-coded real-time sonography in adults." Stroke **21**(12): 1680-8.
- Brandt, L., K. E. Andersson, et al. (1981). "Effects of extracellular calcium and of calcium antagonists on the contractile responses of isolated human pial and mesenteric arteries." J Cereb Blood Flow Metab **1**(3): 339-47.
- Brandt, L., K. E. Andersson, et al. (1988). "Cerebrovascular and cerebral effects of nimodipine--an update." Acta Neurochir Suppl (Wien) **45**: 11-20.
- Broderick, J. P., T. Brott, et al. (1992). "The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites." N Engl J Med **326**(11): 733-6.
- Broderick, J. P., T. G. Brott, et al. (1994). "Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage." Stroke **25**(7): 1342-7.

- Broderick, J. P., C. M. Viscoli, et al. (2003). "Major risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the young are modifiable." *Stroke* **34**(6): 1375-81.
- Buchheit, F. and P. Boyer (1988). "Review of treatment of symptomatic cerebral vasospasm with nimodipine." *Acta Neurochir Suppl (Wien)* **45**: 51-5.
- Choi, D. W. (1988). "Calcium-mediated neurotoxicity: relationship to specific channel types and role in ischemic damage." *Trends Neurosci* **11**(10): 465-9.
- de Rooij, N. K., F. H. Linn, et al. (2007). "Incidence of Subarachnoid Haemorrhage: A systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends." *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.
- Delank HW, G. W. (2005). *Neurologie*, Thieme.
- Dorhout Mees, S., G. Rinkel, et al. (2007). "Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage." *Cochrane Database Syst Rev*(3): CD000277.
- Eicke, B. M., C. H. Tegeler, et al. (1994). "Angle correction in transcranial Doppler sonography." *J Neuroimaging* **4**(1): 29-33.
- Fisher, C. M., J. P. Kistler, et al. (1980). "Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning." *Neurosurgery* **6**(1): 1-9.
- Forget, T. R., Jr., R. Benitez, et al. (2001). "A review of size and location of ruptured intracranial aneurysms." *Neurosurgery* **49**(6): 1322-5; discussion 1325-6.
- Frazier, J. L., G. Pradilla, et al. (2004). "Inhibition of cerebral vasospasm by intracranial delivery of ibuprofen from a controlled-release polymer in a rabbit model of subarachnoid hemorrhage." *J Neurosurg* **101**(1): 93-8.
- Gabikian, P., R. E. Clatterbuck, et al. (2002). "Prevention of experimental cerebral vasospasm by intracranial delivery of a nitric oxide donor from a controlled-release polymer: toxicity and efficacy studies in rabbits and rats." *Stroke* **33**(11): 2681-6.
- Gilsbach, J. M. and A. G. Harders (1989). "Morbidity and mortality after early aneurysm surgery--a prospective study with nimodipine prevention." *Acta Neurochir (Wien)* **96**(1-2): 1-7.
- Gilsbach, J. M., H. J. Reulen, et al. (1990). "Early aneurysm surgery and preventive therapy with intravenously administered nimodipine: a multicenter, double-blind, dose-comparison study." *Neurosurgery* **26**(3): 458-64.
- Grosset, D. G., J. Straiton, et al. (1993). "Use of transcranial Doppler sonography to predict development of a delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage." *J Neurosurg* **78**(2): 183-7.
- Hackett, M. L. and C. S. Anderson (2000). "Health outcomes 1 year after subarachnoid hemorrhage: An international population-based study. The Australian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study Group." *Neurology* **55**(5): 658-62.
- Haley, E. C., Jr., N. F. Kassell, et al. (1992). "The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. The North American experience." *Stroke* **23**(2): 205-14.
- Hall, R. and J. Murdoch (1990). "Brain protection: physiological and pharmacological considerations. Part II: The pharmacology of brain protection." *Can J Anaesth* **37**(7): 762-77.
- Harders, A. G. and J. M. Gilsbach (1987). "Time course of blood velocity changes related to vasospasm in the circle of Willis measured by transcranial Doppler ultrasound." *J Neurosurg* **66**(5): 718-28.
- Harper, A. M., L. Craigen, et al. (1981). "Effect of the calcium antagonist, nimodipine, on cerebral blood flow and metabolism in the primate." *J Cereb Blood Flow Metab* **1**(3): 349-56.
- Hasan, D., M. Vermeulen, et al. (1989). "Management problems in acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage." *Stroke* **20**(6): 747-53.

- Hennerici, M., W. Rautenberg, et al. (1987). "Transcranial Doppler ultrasound for the assessment of intracranial arterial flow velocity--Part 1. Examination technique and normal values." Surg Neurol **27**(5): 439-48.
- Hino, A., Y. Tokuyama, et al. (1996). "Changes in endothelial nitric oxide synthase mRNA during vasospasm after subarachnoid hemorrhage in monkeys." Neurosurgery **39**(3): 562-7; discussion 567-8.
- Hop, J. W., G. J. Rinkel, et al. (1997). "Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review." Stroke **28**(3): 660-4.
- Jan, M., F. Buchheit, et al. (1988). "Therapeutic trial of intravenous nimodipine in patients with established cerebral vasospasm after rupture of intracranial aneurysms." Neurosurgery **23**(2): 154-7.
- Juvela, S. (2000). "Plasma endothelin concentrations after aneurysmal subarachnoid hemorrhage." J Neurosurg **92**(3): 390-400.
- Kamezaki, T., K. Yanaka, et al. (2002). "Increased levels of lipid peroxides as predictive of symptomatic vasospasm and poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage." J Neurosurg **97**(6): 1302-5.
- Kaps M, B. B. (1992). Blood flow velocity in basal cerebral arteries: transcranial color coded sonography compared to conventional transcranial Doppler, in Oka M (ed):. Amsterdam, Elsevier.
- Kaps, M., G. Seidel, et al. (1996). "Transcranial duplex monitoring discloses hemorrhagic complication following rt-PA thrombolysis." Acta Neurol Scand **93**(1): 61-3.
- Karow, T. (2003). Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie.
- Kassell, N. F., S. J. Peerless, et al. (1982). "Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular volume expansion and induced arterial hypertension." Neurosurgery **11**(3): 337-43.
- Kazda, S. and R. Towart (1982). "Nimodipine: a new calcium antagonistic drug with a preferential cerebrovascular action." Acta Neurochir (Wien) **63**(1-4): 259-65.
- Kochanowicz, J., J. Krejza, et al. (2005). "[Diagnosis of middle cerebral artery spasm by determination of flow velocity and the Lindegaard index with transcranial color Doppler sonography]." Neurol Neurochir Pol **39**(1): 11-6.
- Kowalski, R. G., J. Claassen, et al. (2004). "Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage." Jama **291**(7): 866-9.
- Krejza, J., J. Kochanowicz, et al. (2005). "Middle cerebral artery spasm after subarachnoid hemorrhage: detection with transcranial color-coded duplex US." Radiology **236**(2): 621-9.
- Krejza, J., Z. Mariak, et al. (2003). "Standardization of flow velocities with respect to age and sex improves the accuracy of transcranial color Doppler sonography of middle cerebral artery spasm." AJR Am J Roentgenol **181**(1): 245-52.
- Kunze, K. (1999). Praxis der Neurologie, Thieme.
- Kwak, R., H. Niizuma, et al. (1979). "Angiographic study of cerebral vasospasm following rupture of intracranial aneurysms: Part I. Time of the appearance." Surg Neurol **11**(4): 257-62.
- Lennihan, L., S. A. Mayer, et al. (2000). "Effect of hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage : a randomized controlled trial." Stroke **31**(2): 383-91.
- Lennihan, L., G. W. Petty, et al. (1993). "Transcranial Doppler detection of anterior cerebral artery vasospasm." J Neurol Neurosurg Psychiatry **56**(8): 906-9.
- Lindegaard, K. F., H. Nornes, et al. (1988). "Cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage investigated by means of transcranial Doppler ultrasound." Acta Neurochir Suppl (Wien) **42**: 81-4.

- Lindegaard, K. F., H. Nornes, et al. (1989). "Cerebral vasospasm diagnosis by means of angiography and blood velocity measurements." *Acta Neurochir (Wien)* **100**(1-2): 12-24.
- Lindsay, K. W., G. M. Teasdale, et al. (1983). "Observer variability in assessing the clinical features of subarachnoid hemorrhage." *J Neurosurg* **58**(1): 57-62.
- Ljunggren, B., L. Brandt, et al. (1984). "Outcome in 60 consecutive patients treated with early aneurysm operation and intravenous nimodipine." *J Neurosurg* **61**(5): 864-73.
- Lysakowski, C., B. Walder, et al. (2001). "Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm: A systematic review." *Stroke* **32**(10): 2292-8.
- Macdonald, R. L., L. S. Marton, et al. (2004). "Time course of production of hydroxyl free radical after subarachnoid hemorrhage in dogs." *Life Sci* **75**(8): 979-89.
- Mariak, Z., J. Krejza, et al. (2002). "Accuracy of transcranial color Doppler ultrasonography in the diagnosis of middle cerebral artery spasm determined by receiver operating characteristic analysis." *J Neurosurg* **96**(2): 323-30.
- Martin, P. J., D. H. Evans, et al. (1995). "Measurement of blood flow velocity in the basal cerebral circulation: advantages of transcranial color-coded sonography over conventional transcranial Doppler." *J Clin Ultrasound* **23**(1): 21-6.
- Mayberg, M. R., H. H. Batjer, et al. (1994). "Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association." *Stroke* **25**(11): 2315-28.
- Mayer, S. A., K. T. Kreiter, et al. (2002). "Global and domain-specific cognitive impairment and outcome after subarachnoid hemorrhage." *Neurology* **59**(11): 1750-8.
- Meyer, F. B., R. E. Anderson, et al. (1986). "Effect of nimodipine on intracellular brain pH, cortical blood flow, and EEG in experimental focal cerebral ischemia." *J Neurosurg* **64**(4): 617-26.
- Mocco, J., B. E. Zacharia, et al. (2006). "A review of current and future medical therapies for cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage." *Neurosurg Focus* **21**(3): E9.
- Ogden, J. A., E. W. Mee, et al. (1993). "A prospective study of impairment of cognition and memory and recovery after subarachnoid hemorrhage." *Neurosurgery* **33**(4): 572-86; discussion 586-7.
- Ohashi, Y., T. Horikoshi, et al. (2004). "Size of cerebral aneurysms and related factors in patients with subarachnoid hemorrhage." *Surg Neurol* **61**(3): 239-45; discussion 245-7.
- Okada, Y., T. Shima, et al. (1999). "Comparison of transcranial Doppler investigation of aneurysmal vasospasm with digital subtraction angiographic and clinical findings." *Neurosurgery* **45**(3): 443-9; discussion 449-50.
- Petruk, K. C., M. West, et al. (1988). "Nimodipine treatment in poor-grade aneurysm patients. Results of a multicenter double-blind placebo-controlled trial." *J Neurosurg* **68**(4): 505-17.
- Philippon, J., R. Grob, et al. (1986). "Prevention of vasospasm in subarachnoid haemorrhage. A controlled study with nimodipine." *Acta Neurochir (Wien)* **82**(3-4): 110-4.
- Pradilla, G., P. P. Wang, et al. (2004). "Prevention of vasospasm by anti-CD11/CD18 monoclonal antibody therapy following subarachnoid hemorrhage in rabbits." *J Neurosurg* **101**(1): 88-92.
- Proust, F., F. Callonec, et al. (1999). "Usefulness of transcranial color-coded sonography in the diagnosis of cerebral vasospasm." *Stroke* **30**(5): 1091-8.

- Qureshi, A. I., M. F. Suri, et al. (2001). "Risk factors for subarachnoid hemorrhage." Neurosurgery **49**(3): 607-12; discussion 612-3.
- Ringelstein, E. B., B. Kahlscheuer, et al. (1990). "Transcranial Doppler sonography: anatomical landmarks and normal velocity values." Ultrasound Med Biol **16**(8): 745-61.
- Rinkel, G. J., V. L. Feigin, et al. (2005). "Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage." Cochrane Database Syst Rev(1): CD000277.
- Roos, Y. B., M. G. Dijkgraaf, et al. (2002). "Direct costs of modern treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the first year after diagnosis." Stroke **33**(6): 1595-9.
- Rudzinski, W., J. Krejza, et al. (2003). "[Transcranial color Doppler sonography (TCCD) in the diagnosis of vasospasm in the middle cerebral artery. Evaluation of TCCD diagnostic effectiveness by means of receiver operating characteristics curve (ROC) analysis]." Neurol Neurochir Pol **37**(4): 835-46.
- Sames, T. A., A. B. Storrow, et al. (1996). "Sensitivity of new-generation computed tomography in subarachnoid hemorrhage." Acad Emerg Med **3**(1): 16-20.
- Schievink, W. I., V. V. Michels, et al. (1994). "Neurovascular manifestations of heritable connective tissue disorders. A review." Stroke **25**(4): 889-903.
- Schoning, M., R. Buchholz, et al. (1993). "Comparative study of transcranial color duplex sonography and transcranial Doppler sonography in adults." J Neurosurg **78**(5): 776-84.
- Schoning, M. and J. Walter (1992). "Evaluation of the vertebrobasilar-posterior system by transcranial color duplex sonography in adults." Stroke **23**(9): 1280-6.
- Seidel, G., M. Kaps, et al. (1995). "Potential and limitations of transcranial color-coded sonography in stroke patients." Stroke **26**(11): 2061-6.
- Seiler, R. W., P. Grolimund, et al. (1986). "Cerebral vasospasm evaluated by transcranial ultrasound correlated with clinical grade and CT-visualized subarachnoid hemorrhage." J Neurosurg **64**(4): 594-600.
- Seiler, R. W., P. Grolimund, et al. (1987). "Evaluation of the calcium-antagonist nimodipine for the prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. A prospective transcranial Doppler ultrasound study." Acta Neurochir (Wien) **85**(1-2): 7-16.
- Seiler, R. W., H. J. Reulen, et al. (1988). "Outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in a hospital population: a prospective study including early operation, intravenous nimodipine, and transcranial Doppler ultrasound." Neurosurgery **23**(5): 598-604.
- Sen, J., A. Belli, et al. (2003). "Triple-H therapy in the management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage." Lancet Neurol **2**(10): 614-21.
- Smith, T. P. and D. S. Enterline (2000). "Endovascular treatment of cerebral vasospasm." J Vasc Interv Radiol **11**(5): 547-59.
- Solenski, N. J., E. C. Haley, Jr., et al. (1995). "Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the multicenter, cooperative aneurysm study. Participants of the Multicenter Cooperative Aneurysm Study." Crit Care Med **23**(6): 1007-17.
- Solomon, R. A., M. E. Fink, et al. (1988). "Early aneurysm surgery and prophylactic hypervolemic hypertensive therapy for the treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage." Neurosurgery **23**(6): 699-704.
- Stein, S. C., J. M. Levine, et al. (2006). "Vasospasm as the sole cause of cerebral ischemia: how strong is the evidence?" Neurosurg Focus **21**(3): E2.
- Suarez, J. I., A. I. Qureshi, et al. (2002). "Symptomatic vasospasm diagnosis after subarachnoid hemorrhage: evaluation of transcranial Doppler ultrasound and cerebral

- angiography as related to compromised vascular distribution." *Crit Care Med* **30**(6): 1348-55.
- Sudlow, C. L. and C. P. Warlow (1997). "Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. International Stroke Incidence Collaboration." *Stroke* **28**(3): 491-9.
- Tanaka, K., F. Gotoh, et al. (1982). "Effect of nimodipine, a calcium antagonist, on cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in cats." *Arzneimittelforschung* **32**(12): 1529-34.
- Tettenborn, D. and J. Dycka (1990). "Prevention and treatment of delayed ischemic dysfunction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage." *Stroke* **21**(12 Suppl): IV85-9.
- Tettenborn, D., J. Dycka, et al. (1985). "Blood pressure and heart rate during treatment with nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage." *Neurochirurgia (Stuttg)* **28 Suppl 1**: 84-6.
- Thomas, J. E., R. H. Rosenwasser, et al. (1999). "Safety of intrathecal sodium nitroprusside for the treatment and prevention of refractory cerebral vasospasm and ischemia in humans." *Stroke* **30**(7): 1409-16.
- Treggiari-Venzi, M. M., P. M. Suter, et al. (2001). "Review of medical prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a problem of neurointensive care." *Neurosurgery* **48**(2): 249-61; discussion 261-2.
- Tseng, M. Y., M. Czosnyka, et al. (2005). "Effects of acute treatment with pravastatin on cerebral vasospasm, autoregulation, and delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a phase II randomized placebo-controlled trial." *Stroke* **36**(8): 1627-32.
- Vajkoczy, P., B. Meyer, et al. (2005). "Clazosentan (AXV-034343), a selective endothelin A receptor antagonist, in the prevention of cerebral vasospasm following severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase IIa study." *J Neurosurg* **103**(1): 9-17.
- van den Bergh, W. M., A. Algra, et al. (2005). "Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial." *Stroke* **36**(5): 1011-5.
- van Gijn, J., A. Hijdra, et al. (1985). "Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage." *J Neurosurg* **63**(3): 355-62.
- van Gijn, J. and G. J. Rinkel (2001). "Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management." *Brain* **124**(Pt 2): 249-78.
- Veyna, R. S., D. Seyfried, et al. (2002). "Magnesium sulfate therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage." *J Neurosurg* **96**(3): 510-4.
- Weir, B., R. L. Macdonald, et al. (1999). "Etiology of cerebral vasospasm." *Acta Neurochir Suppl* **72**: 27-46.
- Wermer, M. J., I. C. van der Schaaf, et al. (2007). "Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis." *Stroke* **38**(4): 1404-10.
- Weyer, G. W., C. P. Nolan, et al. (2006). "Evidence-based cerebral vasospasm management." *Neurosurg Focus* **21**(3): E8.
- White, D. N., J. M. Clark, et al. (1967). "Studies in ultrasonic echoencephalography. 8. The effects on resolution of irregularities in attenuation of an ultrasonic beam traversing cadaver skull." *Med Biol Eng* **5**(1): 15-23.
- Widder, B. (1995). *Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien*, Springer-Verlag.
- Widder, B. and G. Michael (2004). *Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien*, Springer.

- Yasuda, S. U. and K. J. Tietze (1989). "Nimodipine in the treatment of subarachnoid hemorrhage." Dicp **23**(6): 451-5.
- Zuccarello, M., J. T. Marsch, et al. (1989). "Effect of the 21-aminosteroid U-74006F on cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage." J Neurosurg **71**(1): 98-104.
- Zygmunt, S. C. and T. J. Delgado-Zygmunt (1995). "The haemodynamic effect of transcranial Doppler-guided high-dose nimodipine treatment in established vasospasm after subarachnoid haemorrhage." Acta Neurochir (Wien) **135**(3-4): 179-85.

9 Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei meinem ehemaligen Doktorvater Herrn Prof. Dr. Joachim Liepert (ehemals aus der Klinik für Neurologie des UKE) für die Überlassung des Themas bedanken, des Weiteren gilt mein herzlicher Dank Frau PD Dr. Ulrike Bingel aus der Klinik für Neurologie des UKE für die Übernahme meiner Arbeit und Unterstützung bei der Fertigstellung.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. Jan Wessig (ehemals Klinik für Neurologie des UKE) für die engagierte Betreuung, kompetente praktische Einweisung und immer zuverlässige freundschaftliche Zusammenarbeit, des Weiteren Herrn Dr. Michael Rosenkranz aus der Klinik für Neurologie des UKE für die praktische Unterstützung bei der Durchführung und bei der Fertigstellung meiner Arbeit. Herrn Dr. Wolf-Dirk Niessen (ehemals Klinik für Neurologie des UKE) danke ich für die konstruktive Anleitung zu Beginn und im Verlauf meines Forschungsprojekts.

Danken möchte ich des Weiteren vor Allem meiner Frau - Frau Dr. Marina González - und meinen Eltern und Geschwistern für den unermüdlichen Zuspruch aus Ferne und Nähe zum Abschluss meiner Dissertation.

10 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift _____