

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Neurologische Klinik
des Johannes Wesling Klinikums
Minden
Chefarzt Prof. Dr. med. Joachim Röther

Die Anwendung der transkraniellen Sonographie zum Monitoring und Prognosestellung bei Intensivpatienten mit akuten supratentoriellen Raumforderungen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an der Medizinischen Fakultät der
Universität Hamburg.

vorgelegt von:
Krempa Kacper
aus Mielec

Hamburg 2010

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 14.02.2011

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. J. Röther

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. G. Thomalla

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: PD Dr. N.O. Schmidt

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	4
2. Einleitung	6
2.1. Akute supratentorielle Raumforderung: Hirninsult	6
2.1.1. Ursachen und Definitionen	6
2.1.2. Anatomische und pathophysiologische Grundlagen	8
2.1.3. Stationäre Versorgung in Hinsicht auf die steigende Morbidität	12
2.1.4. Neuro-Monitoring der Schlaganfallpatienten	13
2.2. Duplexsonographie	16
2.2.1. Geschichte der Neurosonographie	16
2.2.2. Grundlagen der Ultraschalldiagnostik	18
2.2.2.1. Einführung	18
2.2.2.2. B-Bild-Sonographie	20
2.2.2.3. Dopplereffekt	21
2.2.2.4. CW- und PW-Doppler	22
2.2.2.5. Farbkodierung/Duplex-Modus	24
2.2.2.6. Spektraler Modus	24
2.2.3. Die Duplexsonographie in der neurologischen Intensivmedizin	25
2.3. Duplexsonographische Verlaufs- und Prognoseparameter	28
2.3.1. Messungen der Mittellinienverlagerung	28
2.3.2. Flussparameter	29
2.3.3. Prädiktoren für die Mortalität und das Outcome	31
3. Arbeitshypothese und Fragestellung	33
4. Patienten und Methoden	34
4.1. Ablauf der Studie	34
4.1.1. Studienschema	34
4.1.2. Patientenkollektiv und Einschlusskriterien	35
4.1.3. Erstuntersuchung	36
4.1.4. Folgeuntersuchungen	37
4.1.5. Abschlussuntersuchung	38
4.1.6. Unabhängige CCT- und cMRT-Messungen	38
4.2. Dokumentation	39
4.3. Methodik der Messungen	40
4.3.1. Angewandtes Ultraschallgerät	40
4.3.2. Transkranieller Duplexsonographie-Untersuchungsgang	42
4.3.3. Messungen auf CCT- und cMRT-Bildern	44
4.3.4. Erhebung des klinischen Status (Scores)	46
4.4. Statistische Verfahren	47
4.5. Ethische Aspekte	50
4.6. Literaturrecherche	51
5. Ergebnisse	53

5.1. Basisdaten	53
5.1.1. Patientencharakteristika	53
5.1.2. Die stationäre Aufnahme und Rekrutierung	53
5.1.3. Die Art der Raumforderungen	54
5.1.4. Risikofaktoren und Therapie der Hirninsulte	55
5.1.5. Durchgeführte Messungen	56
5.1.6. Entlassung und Outcome	57
5.2. Mittellinienverlagerung (MLV)	59
5.2.1. MLV-Messungen – Vergleich der Methoden	59
5.2.2. Korrelation der Volumina mit der MLV	62
5.3. Flussparameter	65
5.3.1. MLV vs. Flussparameter	65
5.3.2. Korrelation der Volumina mit Flussparametern	67
5.4. Mortalität und Outcome	68
5.4.1. Vergleich Verstorbene vs. Überlebende	68
5.4.1.1. Flussparameter	68
5.4.1.2. Volumina und MLV	69
5.4.1.3. Klinische und demographische Parameter	70
5.4.2. Korrelationen von Parametern mit dem Outcome	72
5.5. Kasuistiken und einzelne Beobachtungen	73
5.5.1. Dekompresssive Kraniektomie	73
5.5.2. Aktive Blutung im Ultraschall	73
5.5.3. Überlebt trotz massiver Mittellinienverlagerung	74
5.5.4. Patientensituation nach drei Monaten	75
6. Diskussion	76
6.1. Mittellinienverlagerung (MLV)	76
6.1.1. Zuverlässigkeit der duplexsonographischen MLV-Messungen	76
6.1.2. MLV als Korrelat der raumfordernden Volumina	80
6.2. Flussparameter als sinnvolle Ergänzung der MLV-Messung	84
6.3. Mortalität und Outcome	90
6.4. Kasuistiken	96
6.5. Praktische Aspekte der Duplexonographie auf der Intensivstation	97
6.6. Fazit	101
7. Zusammenfassung	103
8. Literaturverzeichnis	104
9. Lebenslauf	110
10. Danksagung	111
11. Eidesstattliche Versicherung	112

1. Abkürzungsverzeichnis

ACI	Arteria carotis interna
AHB	Anschlussheilbehandlung
ASA	Vorhofseptumaneurysma
ASS	Acetylsalicylsäure
B-Bild	Zweidimensionales Hell-Dunkel-Bild (B – <i>brightness</i>)
BI	Barthel-Index
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
CAA	Amyloidangiopathie
CCT	Native craniale Computertomographie
CMA	<i>Cerebral Microdialysis</i>
cMRT	Native craniale Magnetresonanztomographie
CPP	Cerebraler Perfusionsdruck
CW-Doppler	<i>Continuous-wave Doppler</i>
CT	Computertomographie
CTA	<i>Computed Tomography Angiography</i>
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DFG	Enddiastolische Flussgeschwindigkeit
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiographie
FLAIR	<i>Fluid Attenuated Inversion Recover</i>
GCS	<i>Glasgow Coma Scale</i>
HT	Hämorrhagische Transformation
ICB	Intracerebrale Blutung
ICP	Intracerebraler Druck
MAP	Mittlerer arterieller Druck
MCA	Arteria cerebri media
Mean-Ratio	Quotient: $MFG_{ipsilateral}/MFG_{kontralateral}$
MFG	Mittlere Flussgeschwindigkeit
MLV	Mittellinienverlagerung
MLV-CT	MLV-Messung auf dem CCT- (oder cMRT)-Bild
MLV-CT-Kontrolle	Unabhängige MLV-Messung auf dem CCT- (oder cMRT)-Bild
MLV-Duplex	Ultrasonographische MLV-Messung
MRA	<i>Magnetic Resonance Angiography</i>
mRS	<i>Modified Rankin Scale</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NSE	Neuronspezifische Enolase
p	Statistische Signifikanz
$P_{bt}O_2$	<i>Brain tissue oxygen monitoring</i>
PFO	<i>Patent foramen ovale</i>
PH	Parenchymales Hämatom
PI	Pulsatilitätsindex
PI-ipsi	Pulsatilitätsindex der betroffenen Hemisphäre
PI-kontra	Pulsatilitätsindex der nicht betroffenen Hemisphäre
PI-Ratio	Quotient: $PI_{ipsilateral}/PI_{kontralateral}$
PRF	Pulsrepetitionsfrequenz
PW-Doppler	<i>Pulsed-wave Doppler</i>

P _z	<i>Back pressure</i> (nach Gosling)
r	Korrelationskoeffizient nach Spearman (oder Pearson)
RF	Risikofaktor
RR	Arterielle Hypertonie
SAB	Subarachnoidalblutung
SD	Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)
SDH	Subduralhämatom
SFG	Systolische Spitzflussgeschwindigkeit (<i>Peak-Systole</i>)
S _{iv} O ₂	<i>Jugular bulb venous oxygen saturation</i>
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
T2	Querrelaxationszeit T2, Spin-Spin-Relaxation
T2*	Gradienten-Echo-MRT-Sequenz
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TCD	Transkranielle Duplexsonographie
THRT	<i>Transient hyperaemic response test</i>
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TOAST	<i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
USB-Stick	<i>Universal Serial Bus Stick</i>
V	Volumen
VHF	Vorhofflimmern
ZVD	Zentralvenöser Druck
ZVK	Zentraler Venenkatheter

2. Einleitung

2.1. Akute supratentorielle Raumforderung: Hirninsult

2.1.1. Ursachen und Definitionen

Der Hirninsult ist die häufigste Ursache der akuten supratentoriellen Raumforderung.

Unter dem Begriff „Hirninsult“ (auch „Hirnschlag“, „zerebraler Insult“ oder „apoplektischer Insult“) fasst man verschiedene Formen zerebraler Durchblutungsstörungen als Ursache akut oder subakut aufgetretener zentral-neurologischer Defizite zusammen. Einem Schlaganfall kann sowohl eine Ischämie (85-90%) als auch eine Blutung (10-15% der Fälle) zugrunde liegen (Grau et al. 2001, Weimer und Diener 2003). Von einem „Hirnfarkt“ spricht man, wenn die zerebrale Ischämie zu einer bildmorphologisch nachweisbaren Infarzierung des Gewebes geführt hat.

Beim Hirnfarkt kommt es zu einer kritischen Minderperfusion eines Hirnareals und einem irreversiblen Gewebeuntergang, der sich auf dem CCT-Bild als ein hypodenses Areal darstellt (Abb. 1).



Abbildung 1 – ischämischer Mediainfarkt re. (Radiologische Klinik des Klinikums Minden, Prof. Reinbold)

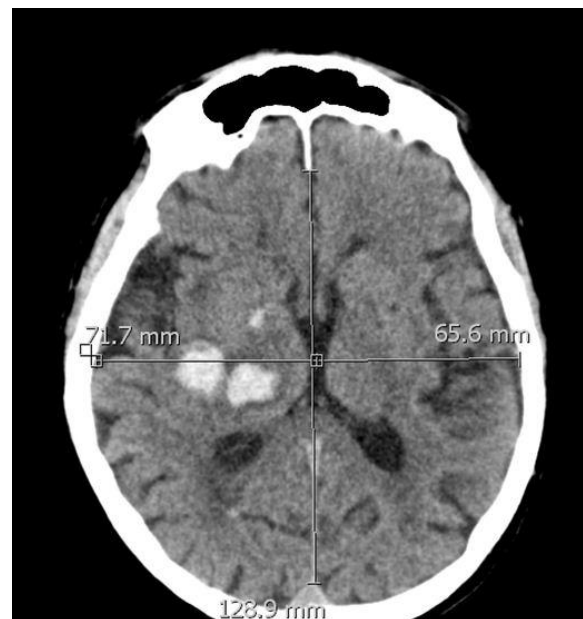


Abbildung 2 – hypertensive intracerebrale Blutungen (Radiologische Klinik des Klinikums Minden, Prof. Reinbold)

Die kurz andauernde Minderdurchblutung mit Symptomen, die nicht länger als 24 Stunden anhalten, wird als transitorisch ischämische Attacke (TIA) bezeichnet.

Mit der Entwicklung immer genauerer bildgebender Verfahren zeigte sich, dass auch bei den Patienten mit einer TIA häufig kleine Hirninfarkte entstanden, die aber nur zu vorübergehenden Symptomen führen (Muir et al. 2006, Wegener et al. 2004).

Der hämorrhagische Infarkt ist definiert als spontane Einblutung in das Hirnparenchym (intracerebrale Blutung - ICB), siehe Abb. 2.

Klinisch sind die beiden Entitäten nicht zu unterscheiden. Um eine Ischämie von der Blutung zu unterscheiden, wird obligatorisch vor der Einleitung therapeutischer Maßnahmen eine Bildgebung des Gehirns durchgeführt – üblicherweise eine CCT (Hacke et al. 2008). Obwohl die MRT der CCT in vielen Aspekten überlegen ist (Röther 2001, Saur et al. 2003), wird sie wegen schlechterer Verfügbarkeit, höherer Kosten und zeitlich erhöhten Aufwandes seltener routinemäßig eingesetzt.

Die Pathogenese des ischämischen Schlaganfalls wird nach TOAST-Kriterien angegeben (Adams et al. 1993):

- Atherosklerose der großen Gefäße
- Kardioembolie
- Verschluss der kleinen Gefäße (lakunärer Infarkt)
- Andere Ursache
- Unklare Ursache

Die Kardioembolie ist die häufigste Ursache (26%) (Röther und Laufs 2010, Weimer und Diener 2003). Die Wahrscheinlichkeit, an einen ischämischen Schlaganfall zu erkranken, steigt mit der Zahl der Risikofaktoren. Die Risikofaktoren eines Schlaganfalls sind einerseits durch den Lebenswandel bedingt und stellen andererseits eine eigenständige Erkrankung dar:

- Alkoholkonsum
- Arteriosklerose
- Bewegungsmangel
- Arterielle Hypertonie
- Hypercholesterinämie
- Diabetes mellitus
- Herzerkrankungen (Koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern)

- Hyperhomocysteinämie
- Nikotinkonsum
- Adipositas

Die intracerebralen Blutungen werden in primäre und sekundäre Blutungen gruppiert. Ätiologisch liegt der primären ICB in der Mehrzahl der Fälle eine arterielle Hypertonie zugrunde (50-60%). Seltener besteht ursächlich eine erhöhte Gefäßfragilität bei Amyloidangiopathie (30%). Kausal für die sekundären ICBs (15-20%) (Steiner et al. 2008) sind Antikoagulantien, Tumore, diverse Gefäßmalformationen oder Venen- und Sinusthrombosen (Diringer 1993).

Zu den akuten supratentoriellen Raumforderungen zählen des weiteren extracerebrale Prozesse wie Subdural- oder Epiduralhämatome. Hier werden sie nur am Rande erwähnt, weil sie nicht durch eine cerebrale Durchblutungsstörung verursacht sind. Sie entwickeln sich zwischen den Hirnhüllen und werden üblicherweise durch ein Schädel-Hirn-Trauma ausgelöst. Prädisponierend sind hier Antikoagulantien und Alkoholkonsum.

2.1.2. Anatomische und pathophysiologische Grundlagen

Supratentoriell wird das menschliche Gehirn über drei Arterienpaare der Hirnbasis versorgt: Aa. cerebri media, Aa. cerebri anterior und Aa. cerebri posterior.

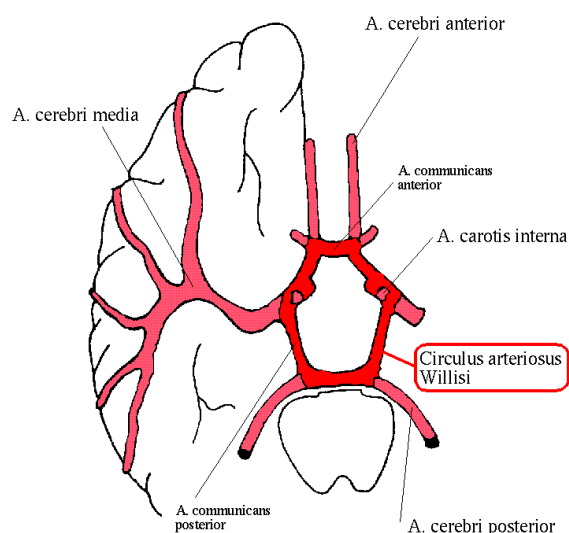


Abbildung 3 – Circulus arteriosus Willisii
(aus der Webseite: www.ims.uni-stuttgart.de, Stand: 13.03.2010, 20 Uhr)

Kortikale Versorgungsgebiete der Hirnarterien

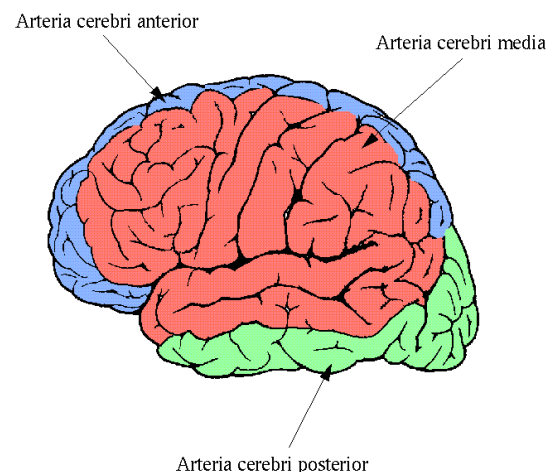


Abbildung 4 – Versorgungsgebiete der intracerebralen Arterien
(aus der Webseite: www.ims.uni-stuttgart.de, Stand 13.03.2010, 20 Uhr)

Diese Gefäße bilden zusammen mit der A. communicans anterior und den paarigen Aa. communicans posteriores den Circulus arteriosus Willisii, der das Karotisstromgebiet mit dem Vertebralisstromgebiet und die rechte mit der linken Seite verbindet und dadurch diverse Umgehungskreisläufe ermöglicht (Abb. 3). Die Versorgungsgebiete der intracerebralen Arterien sind in Abb. 4 dargestellt. Das größte Versorgungsgebiet wird der MCA zugeteilt. Hier entstehen die größten ischämischen Infarkte, die auch schon bei größeren Teilinfarkten der MCA eine deutliche raumfordernde Wirkung zeigen können.

Laut klassischem Modell der Schlaganfallbildung kommt es innerhalb der ersten Minuten nach dem Gefäßverschluss zur irreversiblen Schädigung im Bereich eines sog. Schlaganfallkerns. Im Fokus der neurologischen Behandlung steht die sog. Penumbra (*griechisch: „Halbschatten“*) - also funktionell gestörtes, aber prinzipiell noch lebensfähiges Gewebe. Durch eine frühe Rekanalisierung kann dieses Gewebe noch gerettet werden (Röther 2001, Röther et al. 2002). Die Penumbra wird von einem oligämischen Areal umgeben (Muir et al. 2006).

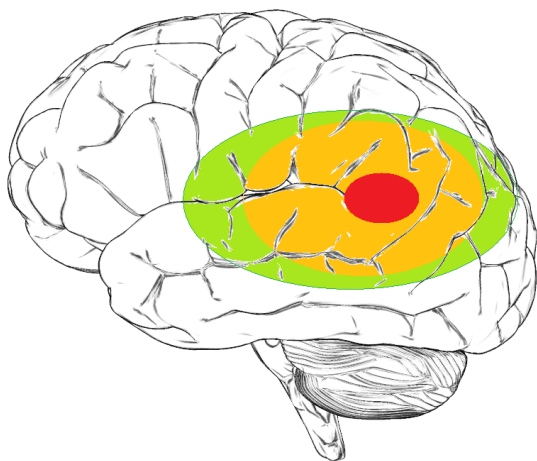
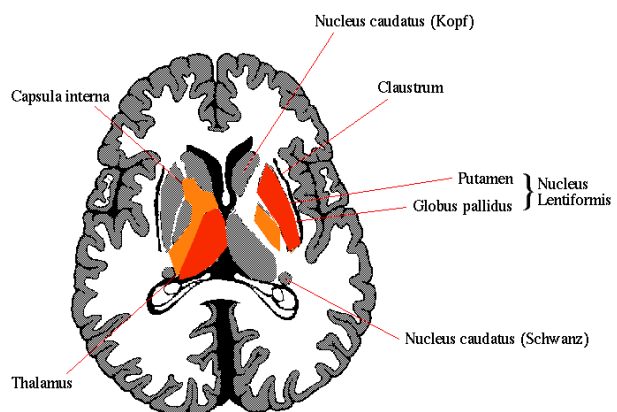


Abbildung 5 – Schlaganfallmodell;
grün: Oligämie, gelb: Penumbra, rot:
Schlaganfallkern



**Abbildung 6 – Strukturen mit gehäuftem
Auftreten von primären ICBs – rot und
orange markiert (aus der Webseite:
www.ims.uni-stuttgart.de, Stand
13.03.2010, 20 Uhr)**

In diesem Gebiet besteht zwar eine relative Minderdurchblutung, die aber für die Neuronen nicht gefährlich ist (Abb. 5). Bei fehlender Rekanalisierung und insuffizienten Umgehungskreisläufen treten in der Penumbra irreversible Schäden auf, die zum Infarktausmaß beitragen. Bei proximalen Gefäßverschlüssen wie dem Carotis-T-Verschluss können mehr als ein Gefäßgebiet oder sogar die ganze Hemisphäre infarzieren. Die Zellen schwellen an und es entsteht ein zytotoxisches

Ödem. Später kommt es zu einem Flüssigkeitsübertritt aus der Blutbahn in die Inter- und Intrazellulärräume und damit zum vasogenen Hirnödem mit Kompression der Mittelhirnstrukturen und Mittellinienverlagerung (Back und Schuler 2004). Ein ähnliches Ödem kann auch im Rahmen einer Enzephalitis entstehen und akut oder subakut zu einer Mittellinienverlagerung auch bei dieser Krankheit führen.

Studien zu den Schwellenwerten der Ischämie und zur Penumbra zeigen, dass die Minderdurchblutung eine ganze Kaskade molekularer Prozesse initiiert, bei der entzündliche Prozesse und Apoptose mit resultierendem Zelltod eine große Rolle spielen (Dirnagl et al. 1999). Die Ischämieschwellen für die elektrische und biochemische Aktivität der Neuronen in der Penumbra hängen von der Dynamik der obengenannten Kaskade (Hossmann 1994) und von der Effektivität einer „endogenen Neuroprotektion“ ab (Wegener et al. 2004). Die fortschreitende Zunahme der Größe des Schlaganfallkerns in den ersten Stunden nach dem ischämischen Ereignis wird auch durch Peri-Infarkt-Depolarisation mitbedingt (Dreier et al. 2009, Röther et al. 1996, Röther 2000). Dieses Phänomen ähnelt der vor 60 Jahren von Leão beschriebenen „cortical spreading depression“ (Leao 1947) und wird durch eine von Glutamaterezeptoren abhängigen Einstrom von Ca^{2+} - und Na^{+} -Ionen und den Ausstrom von K^{+} -Ionen getriggert (sog. Excitotoxizität). Basierend auf diesen Erkenntnissen werden Neuroprotektiva gesucht, die die ischämische Kaskade durchbrechen könnten, allerdings bisher ohne Erfolg (Röther 2008). Die langfristigen Folgen einer Hirnischämie sind global und betreffen sogar weit von der betroffenen Hirnregion lokalisierte Strukturen des Nervensystems. Als Beispiel hierfür ist die Waller'sche Degeneration nach einem Hirninfarkt (Thomalla et al. 2005).

Bei der primären ICB kommt es zur Ruptur der fragilen kapillären Gefäße und Einblutung ins Hirngewebe. Eine typische ICB ähnelt von der Gestalt einem Ellipsoid (Broderick et al. 1993). Abhängig von der Lage und Ursache kann die Gestalt der ICB jedoch stark variieren. Die häufigste supratentorielle Lokalisation der primären hypertensiven ICBs sind die Stammganglien (das Pallidum, das Putamen und die Capsula interna) und der Thalamus. Bei Patienten mit Amyloidangiopathie sind die Blutungen häufig lobär lokalisiert. Wegen der häufigen Lage nah zu Mittelhirnstrukturen können schon relativ kleine ICBs

Mittellinienverlagerung verursachen (Abb. 6). Nicht selten kommt es komplizierend zu einem Ventrikeleinbruch, der mit schlechterer Prognose und Komplikationen infolge der Liquorzirkulationsstörung verbunden ist (Davis et al. 2006).

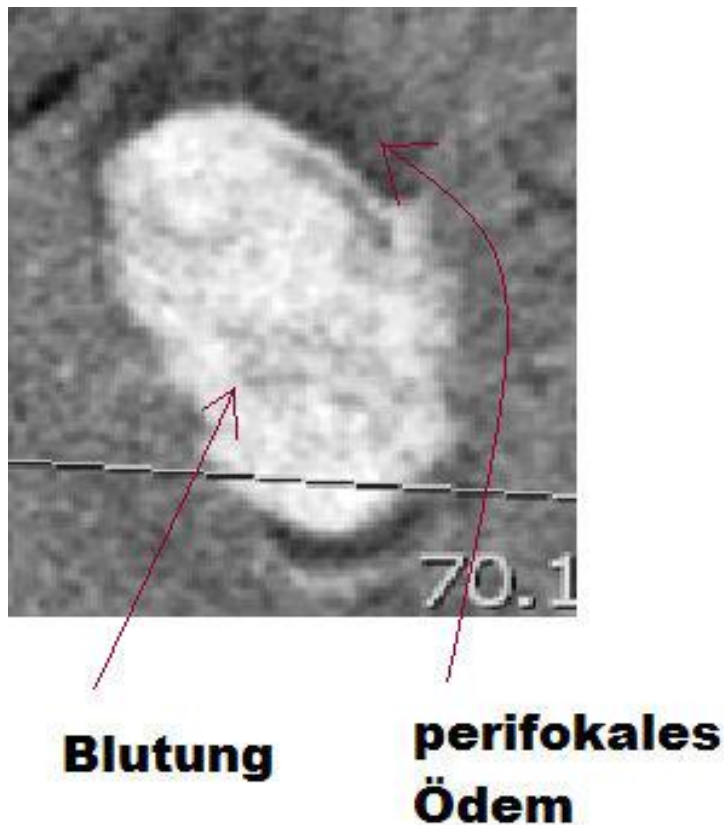


Abbildung 7 – Typische primäre ICB auf dem CCT-Bild (Radiologische Klinik des Klinikums Minden, Prof. Reinbold)

Im Verlauf kommt es zur Entwicklung eines perifokalen Ödems, das die raumfordernde Wirkung der ICB verstärken kann (Zazulia et al. 1999). Zusätzlich kommt es bei beinahe drei Viertel der Patienten mit einer ICB zur Zunahme des Hämatoms (Davis et al. 2006). Sie findet in aller Regel innerhalb ersten zwei Tagen statt, währenddessen das Ödem in zweiter und dritter Woche nach dem Ereignis sich entwickelt (Zazulia et al. 1999). Das Ausmaß des perifokalen Ödems kann sehr unterschiedlich sein, ist aber primär unter anderem von der Größe der Blutung abhängig und vergrößert sich im Durchschnitt um 75% während der ersten 24 Stunden nach dem Auftreten der ICB (Gebel et al. 2002a). Auf dem CCT-Bild stellt sich das frische Blut als ein hyperdenses und das Ödem als hypodenses Areal da (Abb. 7).

Bei der intracerebralen Blutung kommt es zu einem Blutaustritt in den extrazellulären Raum mit lokaler Erhöhung des ICPs, Abfall des Blutflusses, Minderperfusion und Hypoxie des Hirngewebes (Diringer 1993). Zusätzlich wird

das Gewebe mechanisch durch Dislokation und Faserdurchtrennung beschädigt (Kim-Han et al. 2006). Viele Details zu den Abläufen im perifokalen Gewebe sind nicht vollständig geklärt. Initiale Vermutungen, dass es in diesem Gebiet zu einer Ischämie, analog wie in der Penumbra, kommt konnten in Arbeiten mit der Positronen-Emissions-Tomographie nicht bestätigt werden (Kim-Han et al. 2006, Zazulia et al. 2001). Es konnte zwar eine perifokale Minderung des Blutflusses festgestellt werden, deren Ursache aber nicht eine Ischämie sondern ein verminderter Sauerstoffbedarf und reduzierter Metabolismus bei mitochondrialer Dysfunktion ist (Kim-Han et al. 2006). Gegen eine perifokalen Ischämie spricht auch die erhaltene globale und perifokale cerebrale Blutflussregulation (Powers et al. 2001). Die perifokalen Prozesse nach einer ICB zeigen also im Vergleich zu einem ischämischen Infarkt andere Charakteristika, so dass auch eventuelle neuroprotektive Therapien bei der ICB auf anderen Mechanismen fußen müssten.

2.1.3. Stationäre Versorgung in Hinsicht auf die steigende Morbidität

Der Schlaganfall ist eine Erkrankung mit hoher Inzidenz, dauerhaften Einschränkungen für die Mehrzahl der Betroffene und damit auch von großer volkswirtschaftlicher Bedeutung. Er ist eine der führenden Ursachen der Mortalität und Morbidität in Industrieländern. Laut Statistischem Bundesamt belegte er im Jahr 2008 Platz 5 in der deutschen Todesursachenstatistik (Statistisches_Bundesamt 2008). Die Inzidenz der TIA beträgt in Deutschland um 50/100000 Einwohner pro Jahr, für ischämische Schlaganfälle liegt sie bei 160-240/100000. In der Europäischen Union erleiden jährlich 90000 Menschen eine ICB (Hacke et al. 2008, Steiner et al. 2008). Der Schlaganfall ist die häufigste Ursache der Behinderung und teuerste Krankheit überhaupt (Kolominsky-Rabas et al. 2006). Die Wahrscheinlichkeit, an dem Schlaganfall zu erkranken, nimmt mit dem Lebensalter zu. Es ist daher bei der aktuellen demographischen Entwicklung zu erwarten, dass die Schlaganfallinzidenz weiter steigen wird. Lebenswandel und dadurch bedingte Schlaganfall-Risikofaktoren (z.B. Übergewicht oder Bewegungsmangel) verstärken zusätzlich die Problematik.

Über mehrere Jahre herrschte in der Schlaganfallbehandlung ein therapeutischer Nihilismus. Die Etablierung der Stroke-Units und neurologischen Intensivstationen, Behandlungsfortschritte und neue Erkenntnisse ermöglichen einerseits

krankheitsspezifische stationäre Behandlung, stellen jedoch neue Herausforderungen für die in Kliniken tätigen Neurologen.

In Deutschland werden heute etwa 500 neurologische Intensivbetten (Deuschl und Müllges 2009) betrieben. Es schreitet gleichzeitig die „Intensivierung“ des neurologischen Faches vor. Die Weiterbildung zum Facharzt Neurologie umfasst mindestens 6 Monate Tätigkeit auf der Intensivstation. Neurologie ist eine von wenigen medizinischen Disziplinen, für die eine fachspezifische Zusatzbezeichnung „Intensivmedizin“ erworben werden kann.

Um eine qualitativ hochwertige Patientenversorgung gewährleisten zu können, sind effiziente und kostenoptimierte Organisationsformen erforderlich. Innovationen, die stationäre Abläufe optimieren helfen, könnten zudem die Behandlungskosten senken.

Die Anwendung der Duplexsonographie für Verlaufskontrollen neurologischer Intensivpatienten mit supratentoriellen Raumforderungen könnte eine solche potentiell nützliche Innovation sein und wird daher in der vorliegenden Studie untersucht.

2.1.4. Neuro-Monitoring der Schlaganfallpatienten

Unter „Monitoring“ versteht man Patientenüberwachung und frühzeitige Erkennung drohender Gesundheitsschäden.

Vitalfunktionen des Intensivpatienten, auch auf der neurologischen Station, werden mittels eines Intensivmonitors überwacht. Folgende kardiopulmonale Kerngrößen werden registriert (Tab. 1).

Tabelle 1- Der Intensivmonitor: überwachte Parameter

Überwacher Parameter	Gelieferte Informationen
EKG	Herzfrequenz, Herzrhythmus, Morphologie der Kammerkomplexe, Erkennung der gefährlichen tachykarden oder bradykarden Herzrhythmusstörungen
Arterielle Blutdruckmessung (invasiv oder nicht invasiv)	Erkennung drohender Kreislaufinstabilität und Anpassung der Blutdruckwerte zu dem Wünschenswert (z.B. Vermeidung von Blutdruckspitzen bei ICB)
Zentralvenöser Druck (ZVD)	Vorlastparameter, Schätzung des Volumenstatus, Erkennung der Hypo- oder Hypervolämie
Pulsoxymetrie	Bestimmung der Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes, Hilfreich bei Erkennung der dekompensierten Atemstörung

Als erweitertes hämodynamisches Monitoring können auch diverse andere Parameter überwacht werden, deren Beschreibung die Rahmen dieser Arbeit sprengen würde (Ringelstein et al. 2001).

Die regelmäßige klinisch-neurologische Untersuchung ist essentiell für die spezifisch neurologische Überwachung auf der Intensivstation. Es muss darauf geachtet werden, dass sie im Stationsalltag einen festen Platz hat und standardisiert dokumentiert wird. Sie kann durch apparative Verfahren ergänzt, aber nicht ersetzt werden. Im Gegensatz zu der Untersuchung des wachen Patienten ist die Erhebung des klinischen Status bei Koma oder tiefer Sedierung nur in eingeschränktem Rahmen möglich. Relativ unbeeinflusst durch pharmakologische Einflüsse und dadurch aussagekräftig sind: Pupillenmotorik, Kornealreflex, Okulomotorik, Pyramidenbahnzeichen und kaudale Hirnnervenreflexe wie Husten- und Würgreflex (Prange und Bitsch 2004). Die sorgfältige Beobachtung der subtilen Veränderungen des Patientenzustandes ist ein wichtiger Teil der körperlichen Untersuchung. Hier sind sowohl die Kommunikation mit ärztlichen Kollegen und dem Pflegepersonal als auch ein geregelter Informationsaustausch von großer Bedeutung. Sorgfältige Patientenübergabe und Teambesprechungen erlauben eine rechtzeitige Erkennung der Patientenprobleme und drohenden Komplikationen.

Es müssen speziell folgende Zeichen beachtet werden:

- Vigilanz- und Bewusstseinsveränderungen
- Veränderung der Atemmotorik

- Frühzeichen einer kardiopulmonalen Instabilität
- Veränderung der Charakteristika der Spontanbewegungen
- Ausfall oder Änderung der pharmakoresistenten Reflexe

Folgende diagnostische Methoden werden bei bewusstseinsgestörten Patienten eingesetzt. (Tab. 2):

Tabelle 2 - Routinemäßig eingesetzte apparative Methoden des Neuro-Monitorings

Überwachungsmethode	Gelieferte Informationen	Nachteile und Einschränkungen
Monitoring des intrakraniellen Druckes (ICP) mittels einer Hirndrucksonde	Informationen über den Druck, den der Inhalt des Hirnschädels auf die Hirnhäute ausübt, Determinierung des Perfusionsdruckes (CPP=MAP-ICP), Erkennung des intracerebralen Überdrucksyndroms (ICP-Anstieg)	Invasivität, Infektionsgefahr, nur lokale Druckwerte gemessen, subtile Veränderungen nicht erfasst
Elektroenzephalographie (EEG)	Erkennung der epileptischen Potentiale, Bestimmung der Narkosetiefe und Bewusstseinslage	Artefakte und Störungen, niedrige Aussagekraft
Radiologische Bildgebung (CCT und cMRT)	Erfassung der Veränderungen der pathologischen cerebralen Prozesse, Erkennung der Komplikationen	Patiententransport, problematische Überwachung während der Untersuchung, hohe Kosten
Evozierte Potentiale	Information über neurophysiologischen Status des zentralen und peripheren Nervensystems, Beurteilung der Prognose	Niedrige Aussagekraft, Artefakte und Störungen, zeitlicher Aufwand
Laborkontrollen (Liquor, Routinelabor, NSE)	Breites Spektrum der Informationen über Funktion der innere Organe, Infektions- und Gerinnungsstatus; NSE: Information über Hirnläsion	Fehlende spezifische, sensitive und kostengünstige Neuro-Parameter NSE: unspezifisch

Trotz der Vielzahl der Methoden reichen sie nicht aus, um das Ausmaß und die Schwere der Hirnschädigung zu bestimmen. Es wird aktiv nach neuen Methoden geforscht. Aktuell wird versucht, die Palette der laborspezifischen Parameter der Hirnläsion zu erweitern. Myelin basic protein, Glial fibrillary acidic protein und S-100B sind Hoffnungsträger und werden wissenschaftlich evaluiert (Korfias et al. 2009, Prohl et al. 2007).

Wegen ihrer Invasivität werden ICP-Messungen mittels einer Hirndrucksonde nur in eingeschränktem Rahmen angewandt. Es wird versucht, mittels verschiedener nichtinvasiver Methoden Rückschlüsse auf den intracerebralen Druck zu ziehen. Die ICP-Wellenform wird analysiert und das Ultraschallgerät zur Analyse der Flussveränderungen eingesetzt (Bhatia und Gupta 2007), siehe auch Kapitel

2.2.3..

ICP-Messungen mittels Hirndrucksonde sind zur Erkennung diskreter Zeichen einer Hirnläsion nicht hilfreich und lassen nur indirekte Schlüsse auf den cerebralen Metabolismus und die Oxygenierung zu. Daher wurden weitere Techniken zur Messung des cerebralen Metabolismus und der Hirnperfusion entwickelt: Brain tissue oxygen monitoring (P_{btO_2}), Jugular bulb venous oxygen saturation (S_{jvO_2}), Cerebral microdialysis (CMA) und Near-infrared spectroscopy (Terborg et al. 2003). Die Methoden wurden erst in den letzten Jahren entwickelt und werden bisher nicht routinemäßig eingesetzt. Zurzeit wird untersucht, wie die neuen Messungen im klinischen Alltag zu interpretieren sind und ob sie einen sinnvollen klinischen Einsatz finden könnten (Barazangi und Hemphill 2008).

2.2. Duplexsonographie

2.2.1. Geschichte der Neurosonographie

Die Geschichte des Ultraschallgerätes ist eng mit der Geschichte des Sonars verknüpft. Das Wirkungsprinzip beider Geräte ist gleich. Es handelt sich um den Empfang der Echos, die als Reflexionen der gesandten akustischen Wellen an Mediengrenzen entstehen. Ob dadurch ein U-Boot oder ein Gallenstein identifiziert wird, beruht auf der gleichen wissenschaftlichen und technischen Basis.

Bereits im Jahre 1826 haben der Physiker Jean-Daniel Colladen und der Mathematiker Charles-Francois Sturm eine Versuchsanordnung zur Messung der Schallgeschwindigkeit unter Wasser konstruiert. Auch in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts wurde von Christian Doppler (*1803-†1852) in der Arbeit: „Über das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels" (Doppler 1903) ein später nach ihm benannter Doppler-Effekt beschrieben. In späteren Jahren des 19. Jahrhunderts waren die Physiker bemüht, die Gesetzmäßigkeiten des Schalls genauer zu formulieren. Eine in 1877 und 1878 in zwei Ausgaben veröffentlichte Arbeit von Lord Rayleigh "The Theory of Sound" formulierte erstmalig die Schallwellen als mathematische Gesetzmäßigkeit. Im Jahre 1880 gelang es den englischen Wissenschaftler Francis Galton, Schall außerhalb des hörbaren Bereiches zu erzeugen. Im gleichen Jahr entdeckten die aus Polen stammende Maria Skłodowska-Curie und ihr Mann Pierre Curie den piezoelektrischen Effekt, der die Umwandlung von elektrischer Spannung in eine mechanische Bewegung beinhaltet. Nur ein Jahr später gelang ihnen die Demonstration des umgekehrten piezoelektrischen Effekts.

Sonar (=sound navigation and ranging) wurde schon im ersten Weltkrieg zur Unterwasser-Navigation eingesetzt. Mit dem Untergang der Titanic wurde die Entwicklung des Sonars vorangetrieben. Neu entwickelte Techniken zur Erkennung der gefährlichen Eisberge wurden zunächst während des Zweiten Weltkrieges von den Amerikanern im Kampf gegen U-Boote getestet und in den Ultraschallbereich übertragen. Die Entwicklung von Dioden und Trioden erlaubte dem französischen Physiker Paul Langèvin und dem russischen Elektroingenieur Constantin Chilowsky ein stark verstärkendes Hochfrequenz-Echo Gerät zu entwickeln. Schon in den vierziger Jahren stand dank der Ideen des russischen Wissenschaftlers Sergei Sokolov ein gepulster Doppler zur Verfügung.

Der erste dokumentierte Einsatz vom Ultraschall zur medizinischen Diagnostik wird Dr. George D. Ludwig vom - nomen est omen - Naval Medical Research Institute, Bethesda, Maryland im Jahre 1949 zugeschrieben (Ludwig 1949). Als Vater des medizinischen Ultraschalls wird der vor kurzem gestorbene (†24.09.2009) Dr. John Wild bezeichnet. Seine Arbeiten im Bereich der Ultrasonographie von Neoplasmen legten das Fundament für die moderne Ultraschalldiagnostik.

In den späten 60er entwickelte der Franzose Porcelot ein “continuous-wave-Dopplergerät“, mit dem er die Signale aller supraaortalen Gefäße in ihrem extrakraniellen Verlauf ableiten und differenzieren konnte. Anerkannt in der Medizin wurde der Dopplereffekt aber erst 1979 dank Geoff Stevenson, der ihn zur Herzdarstellung einsetzte und in Form eines Videos auf dem American Heart Association’s meeting 1979 vorstellte.

Das Gehirn blieb bis 1982 für die ultrasonographischen Methoden unzugänglich und wurde zum ersten Mal von Aaslid mittels pw-Dopplersonographie untersucht (Aaslid et al. 1982). Im gleichen Jahr präsentierte Namekawa das erste in Echtzeit funktionierende Farbduplexsystem (Namekawa et al. 1983). Die weitere technische Entwicklung führte zur Herstellung von pw-Doppler-Schallköpfen, die eine Duplexsonographie (Ableitung von Dopplersignalen aus definierten Untersuchungstiefen mit gleichzeitiger Darstellung des B-Bildes), zunächst extrakraniell, dann aber auch intrakraniell in 1989 ermöglichten (Schoning et al. 1989).

2.2.2. Grundlagen der Ultraschalldiagnostik

2.2.2.1. Einführung

In den letzten Jahrzehnten fand die Verwendung des Ultraschalls in der Medizin eine stetig wachsende Verbreitung. Er erlaubt die Darstellung innerer Organe, Gewebe, Bewegungen und Gefäße in hoher Qualität vergleichbar einer Röntgendarstellung, aber ohne deren Strahlenbelastung.

Gegenüber anderen bildgebenden Verfahren (CCT und cMRT) weist die transkranielle Ultraschalldiagnostik viele wesentliche Vor- aber auch Nachteile auf.

Zu den Vorteilen gehören:

- nicht invasiv
- am Patientenbett durchführbar
- keine Strahlenbelastung
- geringer zeitlicher Aufwand
- kostengünstig
- wiederholbar und reproduzierbar
- bei unruhigen und kooperativen Patienten besser als CCT oder cMRT einsetzbar

-liefert ein dynamisches, nicht statisches Bild

Zu den Nachteilen gehören:

- anatomische Einschränkungen, so dass nur bestimmte Gehirnareale dargestellt werden können
- fehlendes Schallfenster bei wesentlichem Anteil des Patientenkollektives
- subjektive, vom Untersucher abhängige Beurteilung
- diverse Fehlermöglichkeiten
- zum Teil unbefriedigende Bildauflösung bei der Untersuchung mit niedrigen Frequenzen, die wegen des Beschallens durch knöcherne Strukturen notwendig sind

Als Ultraschall wird ein Schall mit Frequenzen oberhalb des vom menschlichen Gehör wahrgenommenen Bereiches bezeichnet. Es handelt sich um Frequenzen oberhalb 16 kHz. Die in der Medizin verwendeten Ultraschallfrequenzen liegen zwischen 1-20 MHz. Zur Erzeugung des Ultraschalls wird ein Kristall im Schallkopf durch den Piezo-Effekt zur Schwingung angeregt. Dadurch entstehen in dem in der Nachbarschaft liegenden Medium hochfrequente Druck- bzw. Ultraschallwellen. Da die akustische Impedanz je nach Gewebe unterschiedlich ist, kommt es an den Grenzflächen zu einer Reflexion und Streuung der Schallwellen, die von dem Empfänger aufgenommen und elektronisch in Form eines Bildes dargestellt werden. Konkurrierend werden die Schallwellen zum Teil weitergeleitet, gebeugt oder absorbiert. Diese Effekte mindern die Qualität des Bildes. Die Eindringtiefe des Schalls wird durch dessen Frequenz bestimmt. Hohe Frequenzen haben eine niedrige Eindringtiefe, tiefliegende Strukturen hingegen werden am besten mit niedrigen Frequenzen dargestellt. Der umgekehrte piezoelektrische Effekt ermöglicht die Umwandlung des aufgenommenen Schalls in elektrische Spannung. Die Distanz zwischen dem Empfänger und dem Punkt, an dem das Ultraschallecho entsteht, wird anhand der zeitlichen Verzögerung der empfangenen Ultraschallwelle berechnet. Um die Reflexion der Schallwelle an der Grenze Luft/Haut zu vermindern und damit eine Ultraschalluntersuchung zu ermöglichen, muss die Fläche zwischen Ultraschallkopf und Haut mit entsprechender Substanz von niedriger akustischer Impedanz aufgefüllt werden.

Schon vor mehr als 20 Jahren wurde festgestellt, dass ein stark wässriges Silikongel dafür gut geeignet ist (Balmaseda et al. 1986).

2.2.2.2. B-Bild-Sonographie

In diesem Modus werden die an den Gewebegrenzen reflektierten Ultraschallwellen (Echos) als zweidimensionales Bild auf dem Bildschirm dargestellt. Die Helligkeit eines schwarz/weiß-Punktes (oder anderer zweifarbigen Kodierung, z.B. schwarz/gelb) entspricht der Energie (Amplitude) der empfangenen Welle. Durch Einstellung des sogenannten „Gain“ wird die Helligkeit des Bildes angepasst. Die in der transkraniellen Ultrasonographie benutzten niedrigen Frequenzen (um 3 MHz, zum Vergleich: 9 MHz bei der extrakraniellen Duplexsonographie oder 11-20 MHz bei der Nervensonographie) und hohen Signalstärken ermöglichen eine Untersuchung in der für die Methode großen Tiefe (5 – 8 cm) durch akustisch dichte Knochenstrukturen des Hirnschädels. Bei der Bestimmung der Mittellinie spielen auch zwei andere Einstellungen eine große Rolle. Der Kontrast ist entscheidend für die Darstellung von Strukturen, die sich mit ihrer akustischen Impedanz vom angrenzenden Gewebe unterscheiden, wie z. B. das Doppelecho des dritten Ventrikels. Durch die Vergrößerung der Untersuchungstiefe wird das untersuchte Hirnareal vergrößert und damit die topographische Zuordnung vereinfacht, gleichzeitig aber die Bildauflösung verschlechtert. Die Anpassung der obengenannten Parameter ist eine Voraussetzung für die zuverlässige Untersuchung der Mittellinie.

Die transkranielle Ultraschalluntersuchung wird üblicherweise mittels eines Phased-Array-Schallkopfs durchgeführt, der zwar eine Bildverzerrung wegen nicht linearer Ultraschallwellenprojektion mit sich bringt, der jedoch eine Beschallung durch ein schmales temporales Schallfenster ermöglicht (Arning 2002), siehe Abb. 8.



Abbildung 8 –Phased-Array (Konvex)-Schallkopf

2.2.2.3. Dopplereffekt

Als Dopplereffekt bezeichnet man die Veränderung der Frequenz der empfangenen Wellen, während sich der Sender und der Empfänger relativ zueinander bewegen. Ein bekanntes Beispiel ist die Tonhöhenänderung des Martinshorns eines sich nähernden Polizeiwagens (Abb. 9).

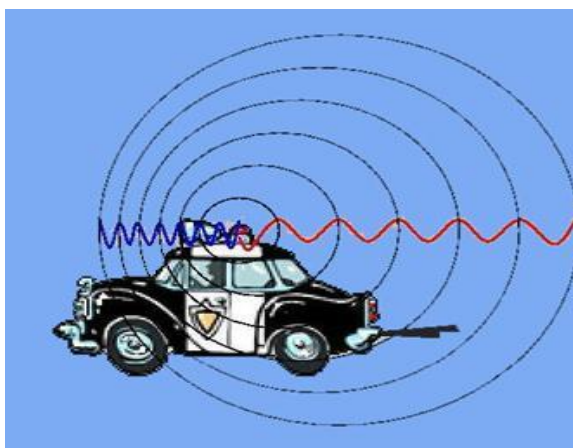


Abbildung 9 – schematische Darstellung des Dopplereffektes

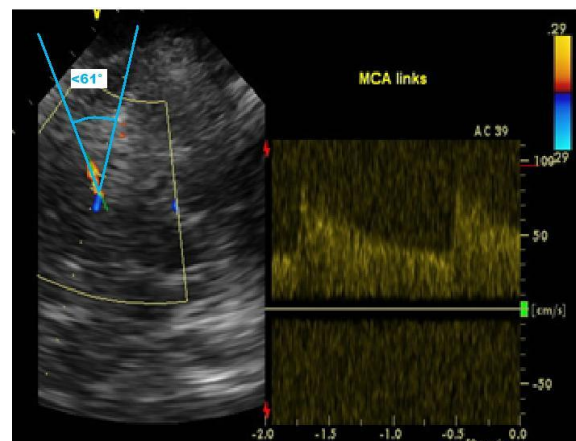


Abbildung 10 – duplexsonographische Messung der MCA, günstiger Beschallungswinkel (eigenes Bild)

Bei Reflexion der Ultraschallwellen an fließenden Blutkörperchen kommt es zu einer Frequenzverschiebung, deren Höhe von der Strömungsgeschwindigkeit des

Blutes und Beschallungswinkel abhängig ist. Für die Farb-Doppler-Technik gilt die von der konventionellen Dopplersonographie bekannte Beziehung:

$$\Delta F = F_0 \cdot v \cdot \cos \alpha \cdot 2/c$$

ΔF - Frequenzverschiebung

F_0 – Sendefrequenz

v – Geschwindigkeit

α – Beschallungswinkel

c – Schallgeschwindigkeit im Gewebe

Man erkennt, dass der Winkel zwischen Schallstrahl und Richtung des Blutstroms (Beschallungswinkel) eine wichtige Rolle spielt. Die Strömungsgeschwindigkeit wird nur dann korrekt wiedergegeben, wenn die Verlaufsrichtung des Schalls und der Streuer (fließende Erythrozyten im Gefäß) gleichgerichtet sind. Verläuft ein Gefäß parallel zur Haut, fällt der Schall orthogonal ein und eine Messung ist nicht möglich. Durch Kippen des Schallkopfs und sog. “Beam-Steering” – Steuerung der Beschallungsrichtung in Linearschallköpfen – ist auch bei solchem Gefäßverlauf die duplexsonographische Untersuchung durchführbar.

Der Beschallungswinkel soll, um einen Messfehler zu vermeiden, möglichst niedrig sein (aktueller Konsens $\leq 61^\circ$), was bei der transkraniellen Duplexsonographie der MCA durch das temporale Schallfenster wegen der Anatomie der Circulus Willisi kein Problem darstellt, siehe Abb.10 (Arning 2002, Nedelmann et al. 2009).

2.2.2.4. CW- und PW-Doppler

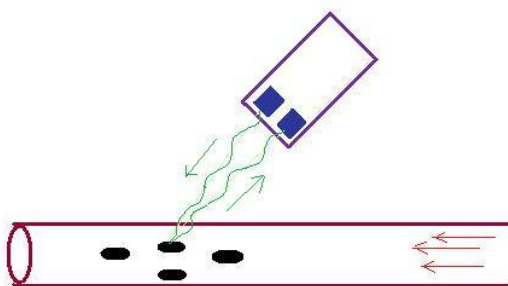


Abbildung 11 – Prinzip der cw-Dopplersonographie

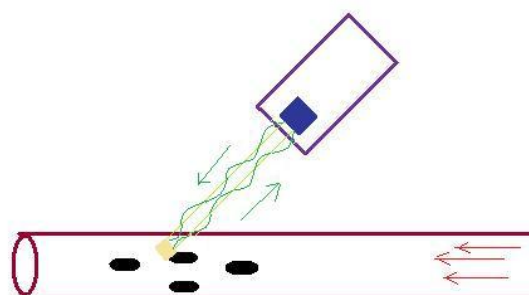


Abbildung 12 – Prinzip der pw-Dopplersonographie

Bei der cw-Dopplersonographie wird eine kontinuierliche Ultraschallwelle durch eines der zwei piezoelektrischen Elemente gesendet. Das zweite Element arbeitet als Empfänger und nimmt die reflektierten Signale kontinuierlich auf (Abb. 11). Trotz theoretisch vorteilhafter kontinuierlicher Messung ist dieses Verfahren nicht dazu geeignet, ein duplexsonographisches Bild aufzubauen, weil die Tiefe der empfangenen Signale nicht eruiert werden kann. „Der Empfänger weiß nicht, welche Zeit die gesandte Welle brauchte, um die Strecke hin und zurück zurückzulegen“.

Die gepulste Dopplersonographie, die mit diversen technischen Problemen verbunden ist (Notwendigkeit der Einstellung einer Pulsrepetitionsfrequenz, diskontinuierliche Messung und Begrenzung der Aussenderfrequenz nach oben), zeigte sich aber in Praxis für die Duplexsonographie gut geeignet und wird routinemäßig angewendet. In diesem Modus arbeitet nur ein piezoelektrisches Element, das als Sender und Empfänger gilt. Dieses Verfahren ermöglicht die Ableitung von Echos aus definierten Tiefen, siehe Abb. 12 (Arning 2002). Die Anzahl der Pulse in einer Sekunde wird als Pulsrepetitionsfrequenz (PRF) bezeichnet. Die PRF muss bei tiefliegenden Strukturen gering und dadurch das zeitliche Intervall zwischen zwei Signalen lang genug sein, damit das Echo noch im selben Intervall empfangen werden kann. Andernfalls kommt es zu einer falschen Lokalisation. Eine noch größere Schwierigkeit ist die Messung hoher Dopplerfrequenzen in größerer Tiefe wie z.B. bei Stenosen der basalen Hirnarterien. Die PRF bestimmt die maximal messbare Frequenz. Diese wird Nyquist-Frequenz genannt und entspricht der halben PRF. Damit die Wellenform richtig rekonstruiert wird, dürfen die Abtastpunkte nicht zu weit auseinander liegen. Weniger als zwei Abtastpunkte im Bereich einer Wellenlänge erlauben die Bestimmung der Frequenz nicht, was dazu führt, dass bei der Messung der Frequenzen oberhalb der Nyquist-Frequenz eine falsch niedrige Frequenz gemessen wird. Es entsteht ein sog. Aliasing-Effekt, der durch einen Farbumschlag im farbkodiertem Duplex-Modus charakterisiert ist (Abb. 13).

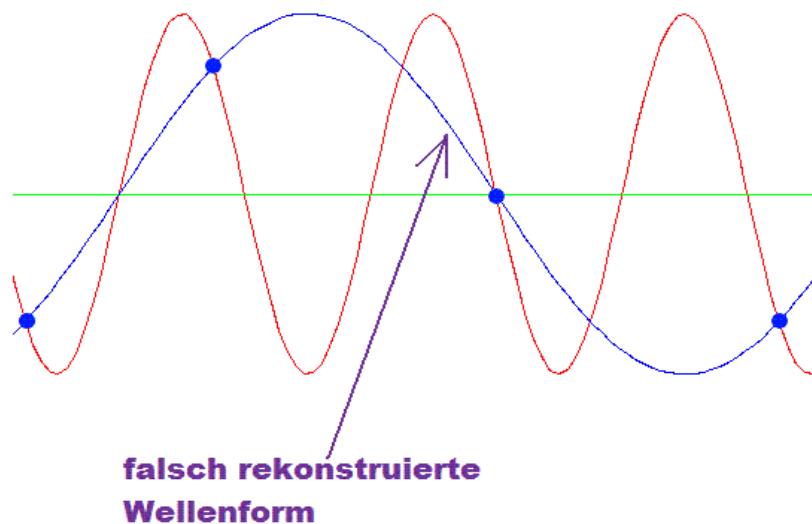


Abbildung 13 – Der Aliasing-Effekt

2.2.2.5. Farbkodierung/Duplex-Modus

Hier werden eine gepulste Dopplersonographie (pw-Doppler-Verfahren) und B-Bild-Sonographie gleichzeitig genutzt und das „Strömungsbild“ und „Gewegebild“ überlagert und zusammen auf dem Bildschirm dargestellt. In der farbkodierten Duplexsonographie unterscheidet man zwischen der frequenzkodierten (Colour Mode) und intensitätsgewichteten (Power Mode) Farbduplexsonographie. Üblicherweise erfolgt die Farbkodierung nach einem Geschwindigkeits- (Frequenz-) –Modus, in dem die Richtung der Strömung durch verschiedene Farben kodiert wird (meist rot/blau). Die hohen Frequenzen werden mit hellen und niedrige mit dunklen Farbtönen kenntlich gemacht. Der Colour Mode wird vorwiegend bei der Fragestellung nach der Strömungsrichtung und der Strömungsgeschwindigkeit angewandt. Parameter wie Farb-Gain, und PRF müssen bei jeder Untersuchung angepasst werden, sonst drohen Artefakte wie z.B. mehrfaches Aliasing-Effekt oder falscher Null-Fluss (Arning 2002).

2.2.2.6. Spektraler Modus

Damit das volle Dopplerspektrum dargestellt werden kann, wird ein anderer Modus, der sog. Spektral-Doppler-Modus benötigt. Hier werden alle gleichzeitig

vorkommenden Geschwindigkeiten (Frequenzverschiebungen) als Punkte auf einem Diagramm (x-Achse: Zeiteinheit, y-Achse: Frequenz oder Geschwindigkeit) dargestellt. Die Helligkeit der Punkte ist von der Häufigkeit der bestimmten Frequenz abhängig. Dieser Modus ermöglicht eine quantitative und qualitative Beurteilung des Flusses und die Vermessung von Flussparametern wie: systolische Maximalgeschwindigkeit, diastolische Minimalgeschwindigkeit, mittlere Flussgeschwindigkeit und Pulsatilitätsindex. Die Einstellung der Nulllinie, Geschwindigkeitsskala (gleich PRF-Einstellung) und des Wandfilters ist bei jeder Untersuchung obligatorisch. Durch die Verschiebung der Nulllinie kann die Farbskala verändert werden, dadurch wird ein Aliasing-Effekt auf der einen Seite der Skala später, auf der anderen dagegen früher erkennbar. Der Begriff „Wandfilter“ bezieht sich auf den unteren Frequenzschwellenwert, unterhalb dessen sich die niederfrequenten Artefakte befinden. Langsame Flüsse bei langstreckigen subtotalen Stenosen oder hohem ICP können durch diese elektronische Artefaktunterdrückung ausgelöscht werden, was zur Fehlbeurteilung mit falsch diagnostiziertem Nullfluss führen kann.

2.2.3. Die Duplexsonographie in der neurologischen Intensivmedizin

Die Ultrasonographie gehört heutzutage in fast allen medizinischen Bereichen zur routinemäßig eingesetzten diagnostischen Methode und findet immer neue Einsätze. Die Diagnostik neurologischer Erkrankungen ist hier keine Ausnahme. Die Versorgung der Schlaganfallpatienten ohne Doppler- und Duplexsonographie ist kaum mehr vorstellbar. Ein Ultraschallgerät gehört zur Ausstattung der Stroke-Units, hilft bei der Klärung der Genese einer zentralen neurologischen Störung (Martinez-Sanchez et al. 2009) und kann heutzutage in meisten Fällen zusammen mit der MRA die invasive DSA ersetzen (Röther et al. 1993). In der Akutsituation beeinflusst die Duplexsonographie den therapeutischen Entscheidungsprozess, indem Schlüsse über die Pathogenese der Schlaganfallsymptomatik gezogen werden können und eine entsprechende Therapie begonnen werden kann (Martinez-Sanchez et al. 2009). Beim Nachweis einer hämodynamisch relevanten Stenose bei einem hypotonen Patienten mit Symptomen eines hämodynamischen Hirninsultes wird z.B. zunächst der arterielle Druck mittels Volumen- oder/und Katecholamingabe erhöht statt primär eine rekanalisierende Therapie zu beginnen

(Adams et al. 2007). Auch werden Risiken und Potentiale einer Lysetherapie im erweiterten Thrombolysezeitfenster im Rahmen eines individuellen Heilversuches bei einem MCA-Verschluss anders als bei unauffälligem Gefäßstatus gewertet (Fiehler et al. 2005, Hacke et al. 2008). Die Entscheidungen über eine Sekundärprophylaxe, Stenting (Geisler et al. 2005) oder Gefäßoperation, Information über Kollateralisierung und Verlaufskontrollen nach der Lysetherapie oder bei Veränderung der neurologischen Symptomatik gehören auch zu den Anwendungsgebieten der Duplexsonographie.

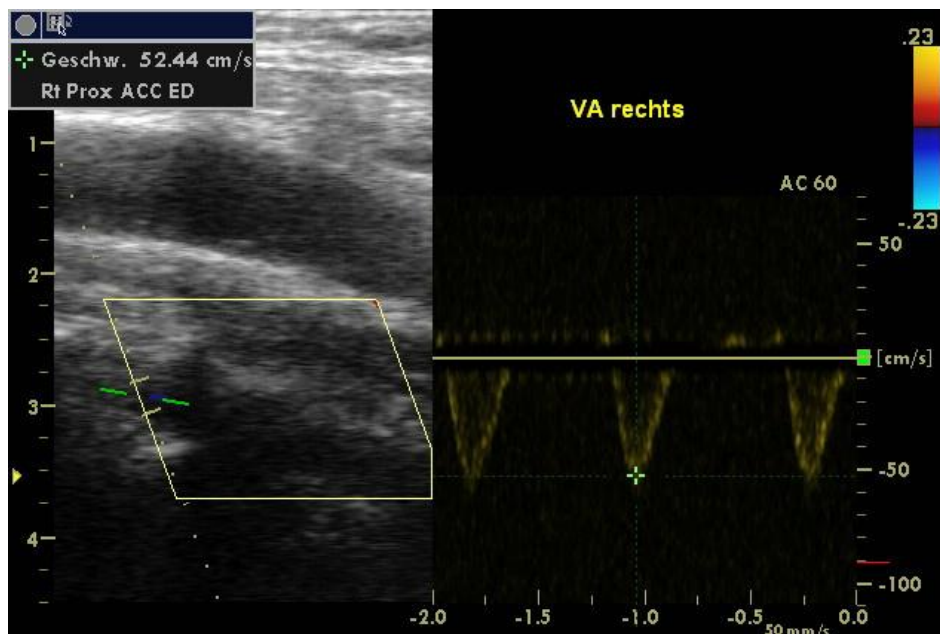


Abbildung 14 – Subclavian-Steal mit retrograder Arteria vertebralis bei einem 76-jährigem Patienten (eigenes Bild)

Verlaufskontrollen nach einer Endarterektomie (Sliwka et al. 1991), einer Stentanlage oder bei einer Gefäßdissektion (Röther et al. 1995) aber auch die Emboliedetektion und die Hirntoddiagnostik sind ohne Ultraschall nicht mehr vorzustellbar (Garami und Alexandrov 2009). Die Duplexsonographie liefert ein dynamisches Bild, das die Beurteilung der Flussphänomene ermöglicht, die mit der klassischen Bildgebung nicht sicher zu erfassen sind, z.B. Subclavian-Steal, siehe Abb. 14 (Arning 2002, Garami und Alexandrov 2009). Zunehmend wird auch großer Wert auf Kontrastmittel unterstützte transkranielle Duplexsonographie bei Perfusionsdarstellung bei einem akuten ischämischen Schlaganfall gelegt (Singh et al. 2001). Die Diagnostik von Bewegungsstörungen (Becker et al. 1995), peripherer Nerven- und Muskelläsionen (Martinoli et al. 1996) und Hirntumoren (Becker et al. 1991) erlangt zunehmende klinische Bedeutung und stellt inzwischen ein wichtiges Interessengebiet der Sonographeure dar.

Die Rolle des neurologischen Ultraschalls nimmt beim Monitoring des Intensivpatienten im Vergleich zu anderen Verfahren noch eine untergeordnete Rolle ein. Im Vordergrund stehen Kontrollen von Vasospasmen bei einer SAB oder Meningitis sowie der Nachweis und das Follow-up von Stenosen der hirnversorgenden Gefäße (Singh et al. 2001).

Cerebrale Vasospasmen entstehen als verspätete Kontraktion der cerebralen Arterien infolge des Kontaktes mit extravasalem Blut oder bei entzündlichen Prozessen. Diese Komplikation kann zu multiplen Ischämischen vasospastischen Infarkten und dadurch zu einer zusätzlichen Hirnschädigung bei bereits kritisch kranken Patienten führen. Durch die duplexsonographische Kontrolle der Flussgeschwindigkeiten der intracerebralen Arterien kann die Gefahr der Vasospasmen erkannt und entsprechend behandelt werden. Typischerweise kommt es zu einer segmentalen Erhöhung der Flussgeschwindigkeiten über 200 cm/s. Trotz der häufig als unbefriedigend beschriebenen Sensitivität der Methode hat sie sich dennoch in der Praxis bewährt und wird routinemäßig eingesetzt (Bhatia und Gupta 2007, Garami und Alexandrov 2009).

Dabei ist das Potential der Ultraschalldiagnostik als einer kostengünstigen, am Bett des Patienten durchführbaren, wiederholbaren und nicht schädlichen Methode ist längst noch nicht ausgeschöpft (Kincaid 2008, Meairs et al. 1995, Schatlo und Pluta 2007).

Der Anwendungsbereich der transkraniellen Duplexsonographie wird zunehmend erweitert. Mittels dieser Methode ist eine nichtinvasive kontinuierliche oder intermittierende Bestimmung des cerebralen Blutflusses und Blutvolumens möglich (Barazangi und Hemphill 2008). Ferner kann sie zur Beurteilung der cerebralen Autoregulation und Vasoreaktivität angewendet werden. Der Verlust Vasoreaktivität bei CO₂-Anstieg wird als schlechter prognostischer Prädiktor und Hinweis auf eine reduzierte zerebrovaskuläre Reservekapazität gesehen und lässt sich durch verschiedene Tests, wie z.B. Apnoe-Test, Acetazolamid-Test, CO₂-Test oder "Transient hyperaemic response test" (THRT) feststellen (Bhatia und Gupta 2007, DEGUM 2000, Garami und Alexandrov 2009). Ferner wird versucht, durch die Beurteilung der Flussparameter und Beobachtung der Flusskurve Zeichen für eine kritische, handlungsbedürftige Steigerung des CPPs festzustellen und sogar direkte Schlüsse über die Höhe des CPPs zu ziehen (Bhatia und Gupta 2007). Bei Patienten mit traumatischen Hirnverletzungen wird untersucht, ob das

kontinuierliche Monitoring des Blutflusses mittels Duplexsonographie bei der Entscheidung über die Notwendigkeit eines neurochirurgischen Eingriffes hilfreich sein kann (Bhatia und Gupta 2007). Eine besonders große Rolle wird dem Pulsatilitätsindex (PI), als Korrelat der peripheren Resistenz zugeschrieben. Werte >1 (Arning 2002) oder $>1,2$ (Garami und Alexandrov 2009) werden als pathologisch gesehen.

Die Anwendbarkeit der TCD in der intensivmedizinischen Praxis konnte von Alexandrov (Alexandrov et al. 1999) in einer Studie zur Prüfung eines schnellen TCD-Protokolls (<15 min) in der alltäglichen Notfallsituationen bei Patienten mit Symptomen eines akuten Hirninfarktes gezeigt werden. Die TCD erwies bei der Feststellung intrakranieller Gefäßabnormalitäten in den Händen eines erfahrenen Untersuchers erstaunlich spezifisch (88,6%) und sensitiv (87,5%) (Alexandrov et al. 1999).

Zusätzlich ist die Rolle des portablen Duplexultraschallgerätes bei intensivmedizinischen Eingriffen wie z.B. ZVK-Anlage oder arterieller Punktion und bzw. Kontrolle der Komplikationen nach diesen Eingriffen nicht zu überschätzen.

2.3. Duplexsonographische Verlaufs- und Prognoseparameter

2.3.1. Messungen der Mittellinienverlagerung

Infolge der raumfordernden Wirkung einer akuten intracerebralen Blutung oder eines ischämischen Hirninfarktes kommt es häufig zu einer horizontalen Verschiebung der Hirnmittellinie. Diverse Studien bestätigen die Zuverlässigkeit der ultrasonographischen Messungen der MLV im Vergleich zu CCT: bei Gesunden (Seidel et al. 1996), Patienten mit spontaner ICB (Bertram et al. 2000, Stolz et al. 1999, Tang et al. 2006, Woydt et al. 1996), raumforderndem ischämischem Hirninfarkt (Bertram et al. 2000, Gerriets et al. 1999, Gerriets et al. 2001, Seidel et al. 1996, Stolz et al. 1999), traumatischer ICB (Llompou et al. 2004, Woydt et al. 1996) oder bei sekundärer hämorrhagischer Transformation (Burgemeister 2007, Seidel et al. 2005). Es ist nicht überraschend, dass die Größe der MLV von dem Ausmaß des raumfordernden Fokus abhängig ist. Es besteht eine positive Korrelation zwischen dem Hämatomvolumen bei spontaner

intracerebraler ICB und der mittels Hirnparenchymsonographie gemessenen MLV (Tang et al. 2006). Es wurde auch gezeigt, dass bei spontanen ICBs mit einem Volumen > 25 ml und somit deutlichem raumfordernden Effekt, eine Zunahme der ipsilateralen PI und MLV auftritt, so dass mittels der TCD Patienten mit einer ausgedehnten ICB oder mit einer Progression der Blutung identifiziert werden könnten (Tang et al. 2006).

Die MLV ist bei spontanen ICBs ein wesentlicher Prädiktor eines schlechten Outcomes (30 Tage, mRS > 2) (Tang et al. 2006) und Mortalität (Marti-Fabregas et al. 2003). Auch eine kurz nach dem Auftreten eines raumfordernden ischämischen Schlaganfalls mittels Hirnparenchymsonographie gemessene MLV ist ein aussagekräftiger Prädiktor des schlechten Outcomes und der Mortalität, so dass sie bei der Indikationsstellung zu einer Kraniektomie hilfreich sein könnte. Als kritisch für das Überleben wird eine MLV von mehr als 3,5 bis 4 mm 24 bis 32 Stunden nach dem Auftreten eines ischämischen Hirninfarktes gesehen (Asil et al. 2003, Gerriets et al. 1999, Gerriets et al. 2001, Stolz et al. 1999). In der Studie von Seidel konnte jedoch dieser kritische MLV-Wert allerdings nicht bestätigt werden (Seidel et al. 2005).

Die Bestimmung der MLV könnte auch bei Hochrisikopatienten mit Schädelhirntraumen eine Hilfe bei der Indikationsstellung zur Durchführung einer Kontroll-CCT sein (Llompou et al. 2004, Woydt et al. 1996).

2.3.2. Flussparameter

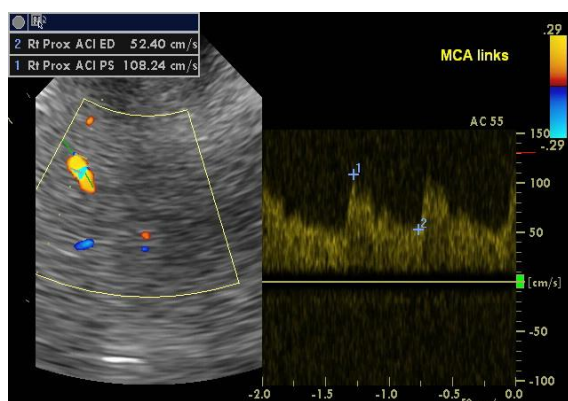


Abbildung 15 – normales Flussprofil einer MCA (eigenes Bild)

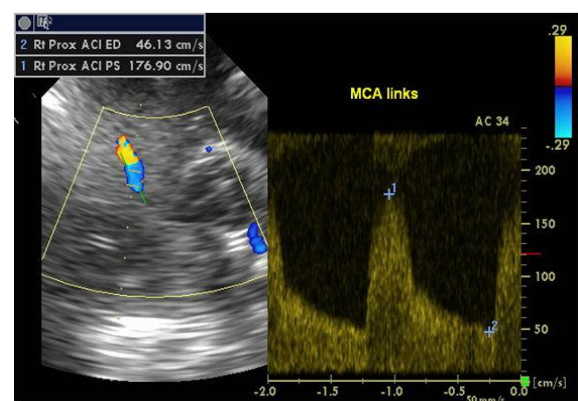


Abbildung 16 – pathologisches Flussprofil einer MCA bei intrakranieller Raumforderung (eigenes Bild)

Es wurden einige Studien durchgeführt, die einen Zusammenhang zwischen Steigerung des intrakraniellen Drucks und Flussveränderungen der Hirngefäße

zeigten. Es kommt zur Reduktion des Flussvolumens und Anpassung des Flussprofils zu erhöhten Druckverhältnissen, am deutlichsten in Form einer PI-Steigerung (Asil et al. 2003, Bellner et al. 2004, Klingelhofer et al. 1988, Marti-Fabregas et al. 2003, McQuire et al. 1998, Newell et al. 1997, Ursino et al. 1998). Die TCD trägt durch die Bestimmung der intrakraniellen Flussprofile auch zur Diagnostik intrakraniellen Druckschwankungen bei Patienten mit traumatischen und spontanen ICBs bei (Woydt et al. 1996).

Schon in der Arbeit von Shiogai von vor 20 Jahren (Shiogai et al. 1990) wurden Veränderungen der Flussprofile beschrieben, die bei dem steigenden ICP mit hoher Mortalität verbunden sind (Nullfluss, systolische Spitzen und diastolischer Rückfluss): Siehe normales MCA-Flussprofil in Abb. 15 ($PI=0,76$), pathologisches MCA-Flussprofil bei einer akuten Raumforderung - Abb. 16 ($PI=1,46$) und das Flussprofil bei einer kritischen Raumforderung mit negativer Diastole - Abb. 17 ($PI=5,7$).

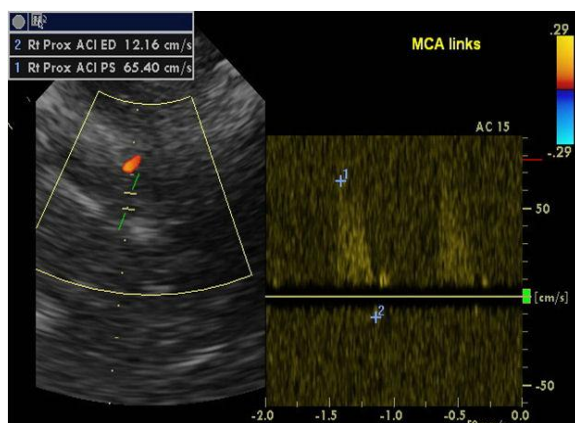


Abbildung 17 – Flussprofil einer MCA bei kritisch großer intrakranieller Raumforderung (eigenes Bild)

Bei einseitigen supratentoriellen Raumforderungen entwickelt sich eine Asymmetrie der Flussdynamik, die im Hauptstamm der MCA gemessen werden kann (Mayer et al. 1996). Eine einseitige, raumfordernde akute ICB (> 25 ml) ist in der Regel mit relevanten Flussprofilveränderungen der ACM verbunden. Patienten mit solchen Blutungen haben initial höhere NIHSS, niedrigere GCS, größere MLV (Tang et al. 2006) und erhöhte sowohl PI-ipsi- und kontralateral als auch PI-Ratio (Mayer et al. 1996). Duplexsonographische Messungen der Flussparameter liefern in solchen Fällen zusätzliche Informationen über die raumfordernde Wirkung einer ICB (Mayer et al. 1996). Kritisch muss erwähnt werden, dass die Korrelation zwischen dem Hämatomvolumen und PI-ipsi bei spontanen ICBs nur mäßig ist

und im Vergleich zur MLV-Messung eine geringere Sensitivität und Spezifität zur Identifizierung von Patienten mit großen ICB hat (Tang et al. 2006). Andere Untersuchungen finden eine eindeutige positive Korrelation der PIs von beiden Hemisphären mit dem Hämatomvolumen, dem Volumen des fokalen Ödems, dem Gesamtvolumen und der MLV (Marti-Fabregas et al. 2005, Mayer et al. 1996, McQuire et al. 1998, Tang et al. 2006). GCS zeigt bei den Patienten mit einer ICB eine negative und NIHSS positive Korrelation mit PIs von beiden Hemisphären (Marti-Fabregas et al. 2005).

Auch sonstige Flussparameter ändern sich infolge der ICP-Steigerung. Die DFG ipsilateral scheint negativ mit dem Volumen des perifokalen Ödems und dem Gesamtvolumen bei spontaner ICB zu korrelieren (Marti-Fabregas et al. 2005). Die MFG ipsilateral tendiert bei einer raumfordernden ICB zur Erniedrigung (Mayer et al. 1996). Hier mögen zwei kontraproduktive Faktoren Rolle spielen: der Druckgradient nach dem Gesetz von Poiseuille, der zu MFG-Erniedrigung führt und die direkte Kompression der MCA samt distaler Hyperämie, die MFG erhöhen (Mayer et al. 1996). Die kontralaterale MFG schien dagegen von der Größe der Raumforderung unabhängig zu sein (Mayer et al. 1996).

Zwei andere Parameter, die eventuell nützlich bei dem Monitoring von neurologischen Intensivpatienten sein könnten, sind die PI- und Mean-(MFG-) Ratio. Sie werden als Quotienten der Flussparameter (PI oder MFG) von der betroffenen zur gesunden Hemisphäre berechnet und liefern dadurch eine Auskunft über die asymmetrischen intracerebralen Druckverhältnissen bei einseitiger supratentoriellen Raumforderung. Die Mean-Ratio ist bei großen ICBs im Vergleich zu kleineren Blutungen signifikant reduziert (Mayer et al. 1996). Die PI-Ratio scheint vom Gesamtvolumen der ICB (im Gegensatz zu PI-ipsi und -kontra, die mit dem Blutungsvolumen am stärksten korrelieren), deutlicher als vom Blutungsvolumen abhängig zu sein, wobei die Korrelation bei kritisch großen Raumforderungen nicht mehr linear ist (Mayer et al. 1996).

2.3.3. Prädiktoren für die Mortalität und das Outcome

Die Prognose bei Patienten mit spontanen ICBs ist grundsätzlich schlecht. Innerhalb der ersten 30 Tagen sterben 35 bis 52% Patienten und nur 20% der Patienten sind nach 6 Monaten funktionell unabhängig (Marti-Fabregas et al.

2003). Niedrige initiale GCS und hohe NIHSS, Hämatomvolumen, Gesamtvolumen und MLV sind bei spontaner intracerebraler Blutung schlechte Outcome- (30 Tage) und Mortalitätsprädiktoren (Broderick et al. 1993, Davis et al. 2006, Marti-Fabregas et al. 2003, Tang et al. 2006). Als stärkste Mortalitätsprädiktoren werden bei diesen Patienten das Hämatomvolumen und die initiale GCS gesehen (Broderick et al. 1993). Das absolute Volumen des perifokalen Ödems korreliert positiv mit erhöhter Mortalität (Marti-Fabregas et al. 2003), ist aber laut einer Studie kein unabhängiger Mortalitätsprädiktor (Gebel et al. 2002b). Das relative Ödemvolumen ($V_{\text{relativ}} = V_{\text{Ödem}} / V_{\text{Blutung}}$) wird dagegen in zitierter Studie als starker unabhängiger Prädiktor des funktionalen Outcomes gewertet (Gebel et al. 2002b).

In der Studie von Marti-Fabregas vom 2003 war bei den verstorbenen Patienten mit einer ICB der PI von beiden Hemisphären signifikant erhöht und die DFG erniedrigt; PI-kontra größer als 1,75 war in zitierter Arbeit als sensitiver und spezifischer Mortalitätsprädiktor gewertet (Marti-Fabregas et al. 2003).

Bei raumfordernden ischämischen Hirninfarkten sind PIs größer als 1,5 innerhalb der ersten 10 Tagen nach dem Ereignis mit einer schlechten Prognose verbunden (Asil et al. 2003).

Die Rolle der MLV für die Prognose wurde im Kapitel **2.3.1.** beschrieben.

3. Arbeitshypothese und Fragestellung

In der vorliegenden Studie wird die Anwendbarkeit der transkraniellen Duplexsonographie bei Patienten mit akuten supratentoriellen Raumforderungen im klinischen Alltag überprüft. Dabei werden Schwerpunkte auf das Monitoring und die prognostische Wertigkeit hinsichtlich des Outcome- und der Mortalität gelegt.

Folgende Fragestellungen werden in der vorliegenden Studie im Detail geprüft:

- (1) Kann im klinischen Alltag die Progredienz einer supratentoriellen Raumforderung mittels eines mobilen Ultraschallgerätes zuverlässig bestimmt werden? Es wird untersucht, welche mittels TCD erhobenen Parameter bei der Zu- oder Abnahme der Raumforderung am verlässlichsten sind.
- (2) Ist eine duplexsonographische Mittellinienverlagerungsbestimmung kombiniert mit Messungen vier auf der Basis der Ergebnissen der bisherigen Studien ausgewählten Hauptflussparameter (Pulsatilitätsindex-ipsilateral, Pulsatilitätsindex-kontralateral, Pulsatilitätsindex-Ratio, Mean-Ratio) ein sinnvolles und informatives Vorgehen und wie korreliert die ultrasonographische MLV-Bestimmung mit der CCT?
- (3) Welches prognostische Potential bezüglich der langfristigen Prognose (Outcome und Letalität) haben die sonographischen, klinischen, computertomographischen und demographischen Parameter?

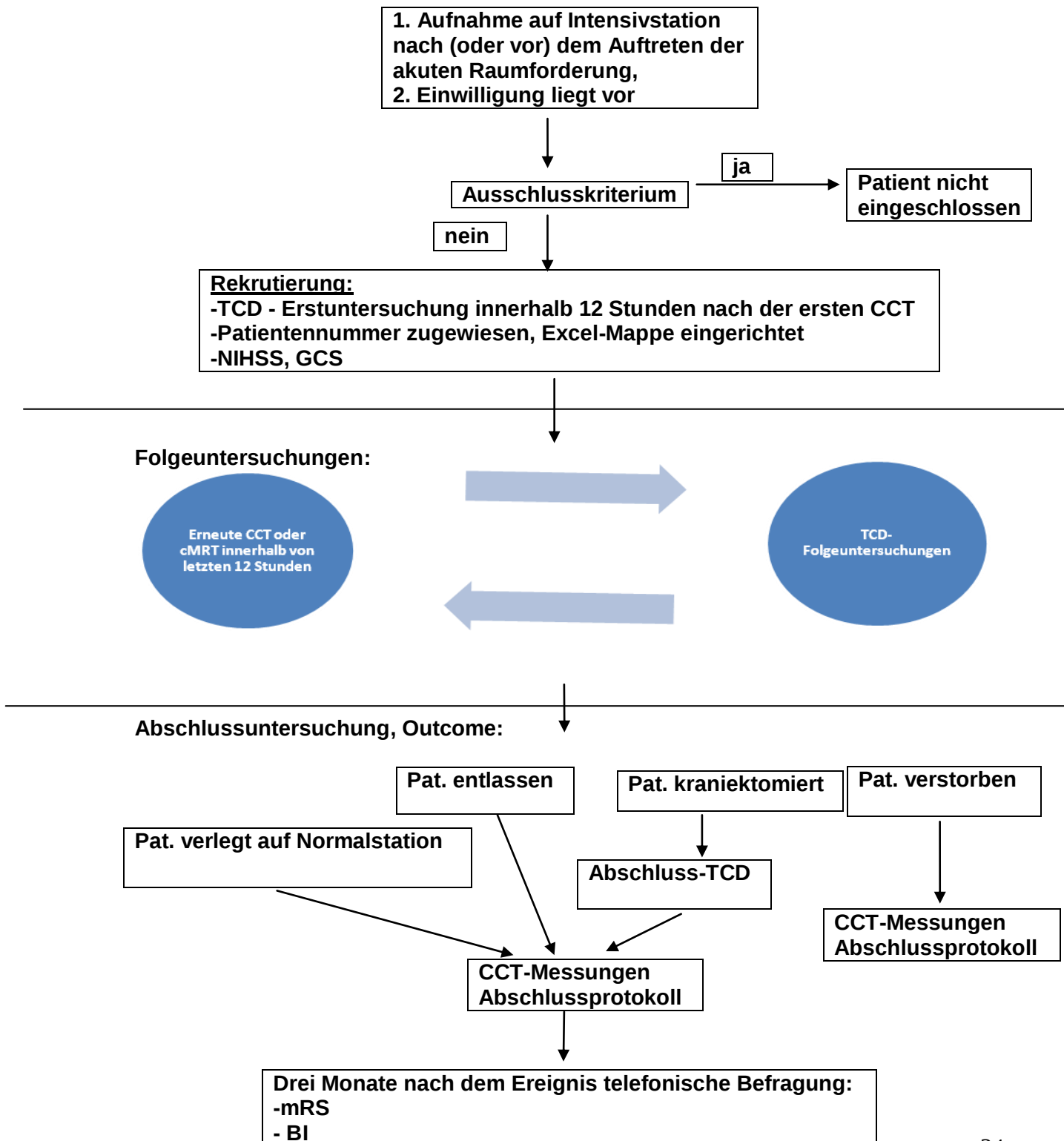
Die Haupthypothese der Studie lautet:

Die duplexsonographische Bestimmung der Mittellinienverlagerung zusammen mit Flussparametern der Arteria cerebri media ist ein zuverlässiges und im Alltag anwendbares Instrument für das Monitoring der Intensivpatienten mit akuten supratentoriellen Raumforderungen.

4. Patienten und Methoden

4.1. Ablauf der Studie

4.1.1. Studienschema



4.1.2. Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

Im Rahmen der Studie wurden 42 Patienten untersucht, die im Zeitraum vom 11/2008 bis 09/2009 auf den Intensivstationen und den Überwachungsstationen (mit Stroke-Unit) des Klinikums Minden mit der Diagnose einer akuten supratentoriellen Raumforderung aufgenommen wurden oder eine Raumforderung im Verlauf entwickelten. Die Ursachen der Raumforderungen waren: akute ICB, raumfordernder ischämischer Hirninfarkt, SDH und Enzephalitis. Alle Patienten erhielten bei der Aufnahme oder bei Auftreten einer Raumforderung während des stationären Verlaufs eine CCT oder cMRT. Alle aktuellen CCT- und MRT-Untersuchungen wurden zweimal täglich im hiesigen radiologischen Speichersystem (Impax®) auf das Vorliegen oder Auftreten einer Raumforderung gescreent, so dass alle Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, erfasst wurden. Patienten, die direkt nach der Bildgebung mit erstmaligem Nachweis einer supratentoriellen Raumforderung unverzüglich neurochirurgisch operativ behandelt wurden, wurden nicht rekrutiert, da aus organisatorischen Gründen in diesen Fällen die Aufnahmeuntersuchung nicht erfolgen konnte. Alle duplexsonographischen Untersuchungen wurden vom Autor der Arbeit, Herrn Kacper Krempa durchgeführt. In die Studie wurden nur diejenigen Patienten eingeschlossen, bei denen in dem CCT- oder cMRT-Bild eine offensichtliche Mittellinienverlagerung in der Höhe des dritten Ventrikels zu sehen war. Eine Messung der MLV erfolgte zunächst nicht, um möglichst unbeeinflusste Ultraschallmessungen zu gewährleisten. Eine MLV von ≥ 2 mm wurde als pathologisch angesehen.

Einschlusskriterien:

- a) Akut aufgetretene supratentorielle Raumforderung.
- b) Aufnahme auf eine Intensivstation des Klinikums Minden nach dem Ereignis (oder vor dem Ereignis, z.B. sekundär raumfordernder Hirninfarkt).
- c) Initiale CCT oder cMRT.
- d) TCD durchführbar innerhalb 12 Stunden nach der ersten CCT oder cMRT mit Raumforderung.

Ausschlusskriterien:

- a) TCD nicht durchführbar innerhalb 12 Stunden nach dem ersten CCT oder cMRT mit Raumforderung.
- b) Unter 18 Jahre alt.
- c) Schwangerschaft nicht ausgeschlossen.
- d) Bekannte psychische Krankheit mit Zweifel an Geschäfts- und Einwilligungsfähigkeit.
- e) Fehlendes transtemporales Schallfenster, das MLV- und Flussbestimmung auf beiden Seiten unmöglich machte.
- f) Kalottendefekt vor der ersten TCD (z.B. Kraniektomie oder Trauma), der eine Messung der Mittellinienverlagerung verhinderte.

4.1.3. Erstuntersuchung

Spätestens 12 Stunden nach der ersten CCT oder cMRT mit Raumforderung wurde eine klinische und duplexsonographische Erstuntersuchung durchgeführt. Jeder Patient erhielt eine laufende Ordnungsnummer (01, 02 usw.) und eine Excel-Mappe (Microsoft Office 2007® im Microsoft Office 2003® -Format) mit dieser Nummer als Dateiname.

Es wurden folgende Informationen dokumentiert:

- Aufnahmeummer zwecks künftiger Identifikation des Patienten.
- Geschlecht und Alter.
- Telefonnummer des Patienten oder seines gesetzlichen Vertreters zwecks telefonischer Befragung in drei Monaten.
- Risikofaktoren einer Hirnischämie oder ICB.
- Aktuelle gerinnungsbeeinflussende Medikation
- Evtl. Zeitpunkt einer Lysetherapie.
- mRS vor dem Ereignis durch Befragung des Patienten oder seinen Angehörigen.
- BI vor dem Ereignis durch Befragung des Patienten oder seinen Angehörigen.
- Aktuelle NIHSS-Score.
- Aktuelle GCS-Score.
- Zeitpunkt des Akutereignisses.
- Zeitpunkt der Aufnahme.
- Beschreibung des Ereignisses.

- Aktueller Gefäßstatus mit Ergebnissen der Gefäßuntersuchungen wie extra- und intrakranielle Duplexsonographie, MRA, CTA oder DSA.
- Puls und arterieller Blutdruck.

Art, Morphologie und anatomische Lage der Raumforderungen wurden dokumentiert. Bei hämorrhagischen Infarkten wurde die hämorrhagische Transformation nach dem System PH 1/2, HT 1/2 nach Fiorelli (Fiorelli et al. 1999) dokumentiert. Der ischämische Schlaganfall wurde nach TOAST klassifiziert (Adams et al. 1993).

Folgende Umstände wurden als Risikofaktoren für eine nichttraumatische ICB gesehen: Arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Alkoholabusus, Cavernom, Gefäßmalformation, Tumor, Antikoagulation, Thrombozytenaggregationshemmer, Sinusvenenthrombose, Drogenkonsum, Vaskulitis, Leberzirrhose, Amyloidangiopathie und Blutungsleiden.

Als Risikofaktoren einer Hirnischämie wurden gesehen: Arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, familiäres Auftreten, BMI>30, VHF, Alter >55, TIA oder Ischämie als Vordiagnose, Herzinsuffizienz, PFO mit ASA oder kardialer Thrombus, männliches Geschlecht und hormonelle Therapie.

Ferner wurde eine TCD zur Bestimmung der MLV und Flussparameter in MCA beidseits durchgeführt.

4.1.4. Folgeuntersuchungen

Nach jeder bei dem in die Studie rekrutierten Patienten durchgeführten CCT oder cMRT wurde innerhalb von 12 Stunden eine duplexsonographische Folgeuntersuchung durchgeführt. Im Rahmen der Folgeuntersuchung wurde der Gefäßstatus aktualisiert; Indikation zur Durchführung der Untersuchung, eventuell neu aufgetretene Raumforderungen, operative Eingriffe am Gehirn, hämorrhagische Transformation und aktuelle gerinnungsbeeinflussende Therapie wurden dokumentiert. Eine TCD-Untersuchung erfolgte mit üblicher Fluss- und MLV-Messung.

4.1.5. Abschlussuntersuchung

Die Verlegung auf eine Normalstation, externe Verlegung, Entlassung oder dekompressive Kraniektomie galten als Abschlusskriterien. Entlassungsart (Rehabilitation Phase C/AHB, selbständig nach Hause, mit Hilfe nach Hause/Pflegeheim, Akutklinik, Tod mit Todesursache) wurde dokumentiert. Nachträglich wurden im Rahmen der CCT oder cMRT-Auswertung Volumen- und MLV-Messungen auf allen bei dem Patienten erhobenen CCT oder cMRT-Bildern durchgeführt (mittels Impax-System®, siehe Kapitel **4.3.3.**).

Nach einer Kraniektomie folgte spätestens nach 24 h eine duplexsonographische Abschlussuntersuchung zur Bestimmung der Flussparameter.

Drei Monate nach dem Akutereignis erfolgte eine telefonische Befragung zur Bestimmung des Ausmaßes von neurologischen Ausfallserscheinungen: mRS und BI wurden erhoben.

4.1.6. Unabhängige CCT- und cMRT-Messungen

Nach der Entlassung der letzten Studienpatienten wurden von einem an der Studie nicht beteiligten Arzt (Herr Miklaszewicz, Assistenzarzt für Neurologie, Klinikum Minden) unabhängige MLV-Messungen der auf den im Rahmen der Studie vom Autor bewerteten Bildern durchgeführt. Der Kollege bekam eine mündliche und schriftliche Einweisung über die Methodik der Messungen.

4.2. Dokumentation

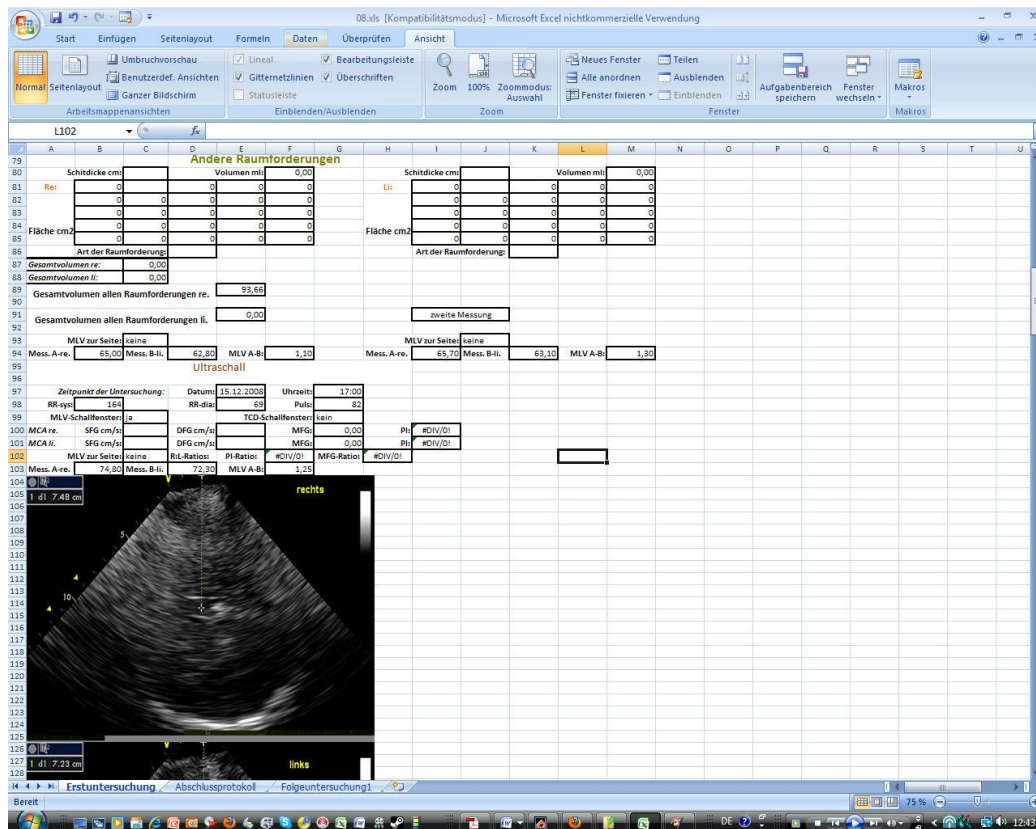


Abbildung 18 – Exceldatei mit Studiendaten

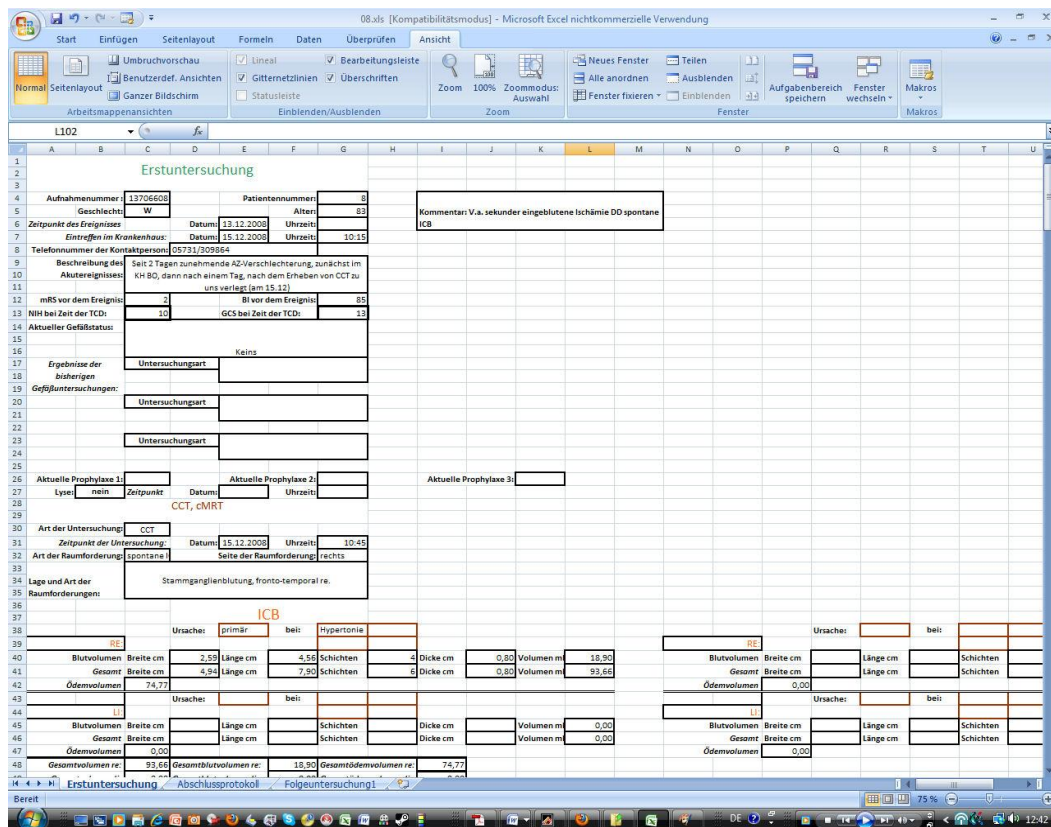


Abbildung 19 – Exceldatei mit Studiendaten

Eine Exceldatei wurde für jeden neu rekrutierten Patienten unter dem Namen *Ordnungsnummer.xls* eingerichtet (Abb. 18 und 19). Die Dateien enthalten durchgeführte Messungen und erhobene Daten.

TCD-Bilder mit Flussmessungen und sonographische MLV-Messungen wurden über einen USB-Stick aus dem Ultraschallgerät ausgelesen und in die Dateien eingefügt, ebenso die Scores gescannt und eingefügt. Zur Speicherung der Befunddokumentation diente ein USB-Stick (Intenso®) mit 2 GB Speicherkapazität und eine Festplatte des Privatcomputers des Autors. Da alle digitalen Dateien anonymisiert wurden, wäre eine Identifikation der Patienten nur zusammen mit Patientenakten möglich gewesen. Zu diesen hatten nur die berechtigten Mitarbeiter des Klinikum Minden einen Zugang, die der Schweigepflicht unterworfen sind. Von den in CCT und cMRT durchgeführten Messungen wurden nur die MLV-Bestimmungen in Exceldateien gespeichert. Die Bilder mit Messungen der Volumina wurden dagegen aufgrund nicht ausreichender Speicherkapazitäten nicht archiviert. Die Patienteneinwilligungen wurden separat in Papierform aufbewahrt. Diese waren nicht anonymisiert, so dass sie aus Sicherheitsgründen nicht digitalisiert werden konnten.

Auf der Basis der erhobenen Dateien wurde eine Datenliste in Form einer Tabelle, in der jede Zeile alle Daten, die zu einem Patienten gehören, enthielt, eingerichtet. Die Daten von den Patientendateien wurden in die Datenliste zum Teil manuell und zum Teil mit Hilfe Excel-Makros übernommen. Die Datenliste wurde eingerichtet, um eine externe statistische Auswertung mittels SPSS-Software® zu ermöglichen. Die Daten in der Datenliste blieben anonymisiert.

4.3. Methodik der Messungen

4.3.1. Angewandtes Ultraschallgerät

Alle Ultraschallmessungen wurden mittels eines portablen Notebook-förmigen Ultraschallgerätes (Vivid-i GE Healthcare®) am Patientenbett durchgeführt (Abb. 20). Ein Sektorschallkopf (Phased-Array) mit nominaler Frequenz 3 MHz wurde benutzt.



**Abbildung 20 – das in der Studie verwendete
Ultraschallgerät**

Zur Vermessung der Flussparameter wurde ein vorprogrammierter TCD-Modus, der sich im klinischen Alltag als sehr praktikabel bewährt hatte, benutzt. Zur Vermessung der Mittellinienverlagerung wurde ein speziell für die Studie vom Autor angepasster Modus voreingestellt. Im Vergleich zu dem TCD-Standardmodus war er durch einen hohen Kontrast, insgesamt reduzierte Helligkeit und hohe Untersuchungstiefe gekennzeichnet. Durch Kontrast- und Helligkeitsveränderungen konnte das Doppelecho des dritten Ventrikels besser abgegrenzt werden. Das benutzte Gerät verfügte über eine Bild glättende Software. Um den Kontrast weiter zu verbessern wurde sie ausgestellt.

Durch die erhöhte Untersuchungstiefe war die Darstellung des ganzen Schädeldurchmessers mit allen Mittelhirnstrukturen und dadurch bessere Identifizierung des dritten Ventrikels in den meisten Fällen möglich. Die Voreinstellung zeigte sich nicht universell, so dass in einigen Fällen wegen besonderer anatomischer und akustischer Gegebenheiten individuelle Einstellungen gewählt werden mussten. Es wurden jeweils Helligkeit, Kontrast, Sendefrequenz und Untersuchungstiefe geändert, aber auch eine vorprogrammierte zweifarbige Farbschablone des B-Bildes zur besseren Darstellung benutzt (z.B. schwarz/gelb).

4.3.2. Transkranieller Ultraschographie-Untersuchungsgang

Weil Puls und arterieller Blutdruck die Flussparameter beeinflussen, wurden sie vor jeder TCD-Untersuchung vom Intensivmonitor abgelesen und dokumentiert.

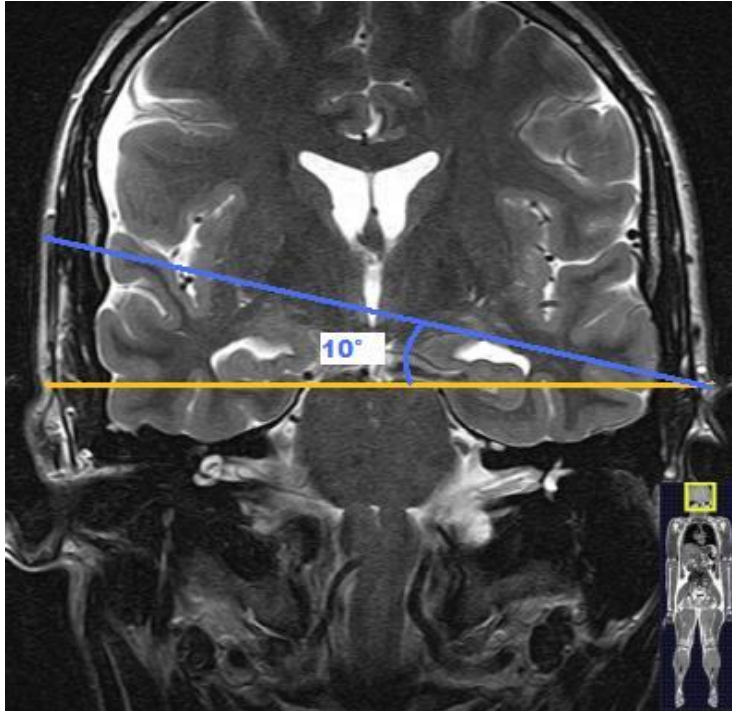


Abbildung 21 – schematische Darstellung der Ebene der transtemporalen Duplex-MLV-Messungen

Das temporale Schallfenster wurde aufgesucht, Schallkopf axial platziert und danach um 10° nach kranial gekippt, sodass eine hyperechogene Doppelkontur des dritten Ventrikels gefunden wurde – Abb. 21.

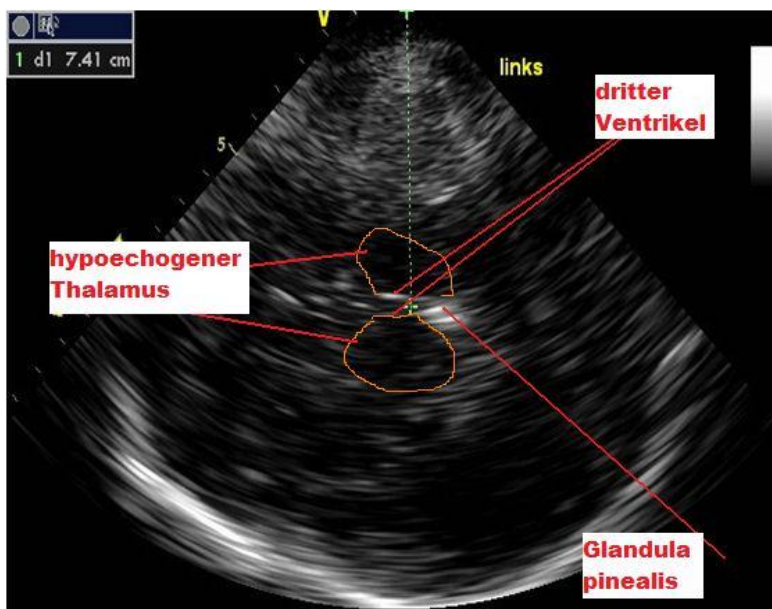


Abbildung 22 - „Ganzhirnblick“ zur Messung der MLV mittels Ultraschall

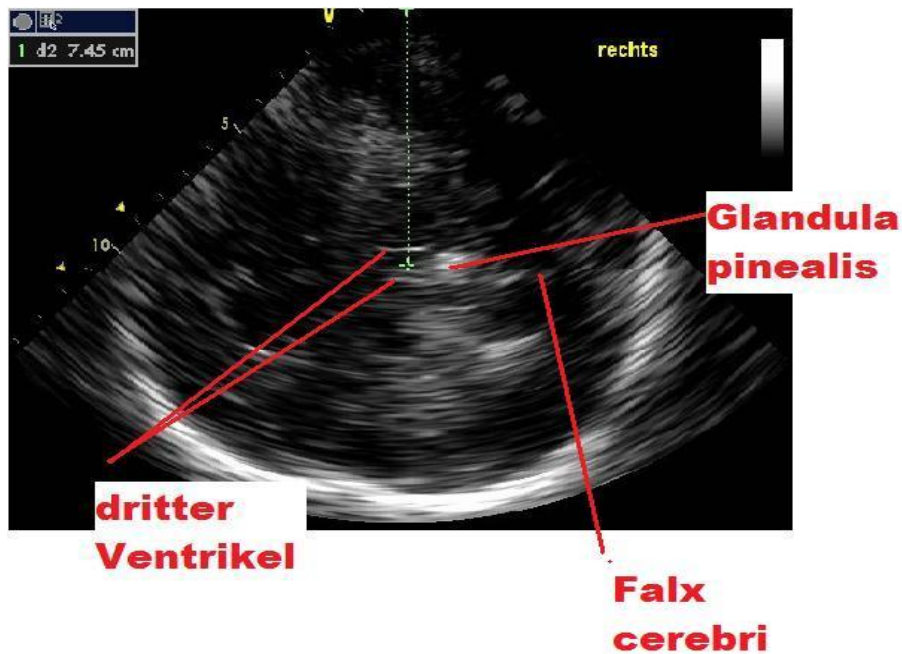


Abbildung 23 - „Ganzhirnblick“ zur Messung der MLV mittels Ultraschall

Die Distanz von der Spitze der Schallsonde bis Mittellinie (zwischen den Rändern der Doppelkontur) wurde von beiden Seiten lotgerecht mittels vorhandener Software gemessen (A-re., B-li.). Die MLV wurde anhand der Formel $(A-B)/2$ nach Seidel (Seidel et al. 1996) berechnet und die Richtung der MLV zugeordnet. Hilfreich beim Suchen der Doppelkontur war der in den Abb. 22 und 23 dargestellte „Ganzhirnblick“ mit Orientierung nach folgenden Hirnstrukturen: Mittelhirn mit hypoechogenem Thalamus, Glandula pinealis, Circulus Willisi und Falx cerebri (Gerriets et al. 1999, Stolz et al. 1999, Tang et al. 2006). Die Werte über 2 mm wurden als pathologisch befundet (Seidel et al. 2005).

Es war nicht selten der Fall, dass bei geschätzten 10° kein sicheres Doppelecho festzustellen war, so dass der Schallkopf nach oben oder unten etwas gekippt und dem Schallfenster angepasst werden musste. Die Schallkopfplatzierung wurde auch von solchen Faktoren wie die Lage des Patienten, das Vorhandensein eines postoperativen Kopfverbandes oder einer ventrikulären Drainage beeinflusst. Nicht vergessen werden darf, dass es sich um Intensivpatienten handelte, bei denen es häufig aus verschiedenen Gründen nicht möglich war die Kopflage zu ändern, z. B. wegen einer forcierten Kopfwendung, eines intrakraniellen Hirndruckes (Kopfhochlage) oder einer Halskrause (bei Trauma). Um einen reibungslosen Untersuchungsablauf zu ermöglichen, mussten entsprechende räumliche Bedingungen für das Ultraschallgerät und den Untersucher geschaffen werden.

Mittels einer Phased-Array-Sonde (3 MHz Sektorschallkopf) wurde im farbkodierten Duplex-Modus der Mediahauptstamm beidseits in einer Tiefe von 55 - 65 mm identifiziert und Flussmessungen mit entsprechender Winkelkorrektur im spektralem Modus durchgeführt. Es wurde eine Kurve von wenigstens drei Herzschlägen erhoben und Messungen von höchster systolischer Flussgeschwindigkeit (SFG) und niedrigster diastolischer Flussgeschwindigkeit (DFG) mittels interner Software auf dem spektralen Bild durchgeführt (siehe Messkreuzchen auf dem spektralen Bild, Abb. 15, 16 und 17). MFG und PI wurden in der Excel-Mappe nach der Goslings Formel berechnet (Gosling und King 1974, Gosling et al. 1991):

$$\text{MFG} = (\text{SFG} - \text{DFG}) / 3 + \text{DFG}$$

$$\text{PI} = (\text{SFG} - \text{DFG}) / \text{MFG}$$

Die MFG ist vom Beschallungswinkel abhängig, daher wurde auf eine richtige Platzierung des Messindikators parallel zur Flussrichtung geachtet (Arning 2002), siehe Abb. 15, 16 und 17.

PI- und MFG-Ratios (Mean-Ratios) wurden nach folgenden Formeln berechnet (Mayer et al. 1996):

$$\text{PI-Ratio} = (\text{PI}_{\text{ipsilateral}} / \text{PI}_{\text{kontralateral}})$$

$$\text{Mean-Ratio} = (\text{MFG}_{\text{ipsilateral}} / \text{MFG}_{\text{kontralateral}}).$$

4.3.3. Messungen auf CCT- und cMRT-Bildern

Damit die duplexsonographischen Messungen möglichst objektiv blieben, wurden alle CCT und cMRT-Messungen vom Autor erst nach der Patientenentlassung durchgeführt. Zusätzlich wurde eine MLV-CT-Kontrolle-Messung von einem an der Studie nicht tätigen ärztlichen Kollegen durchgeführt, siehe Kapitel 4.1.6..

Auf jedem CCT (cMRT)-Bild wurden MLV und Volumina der Raumforderungen mittels hiesigem radiologischem Impax-System gemessen.

Die MLV wurde analog zur MLV-Duplexmessung (siehe Kapitel 4.3.2.) anhand der Formel $(A-B)/2$ (Seidel et al. 1996) berechnet, wo A und B die Distanzen von der Innenfläche des Temporalknochens senkrecht bis zur Mitte des dritten Hirnventrikels sind: A-rechts, B-links (Abb.24).

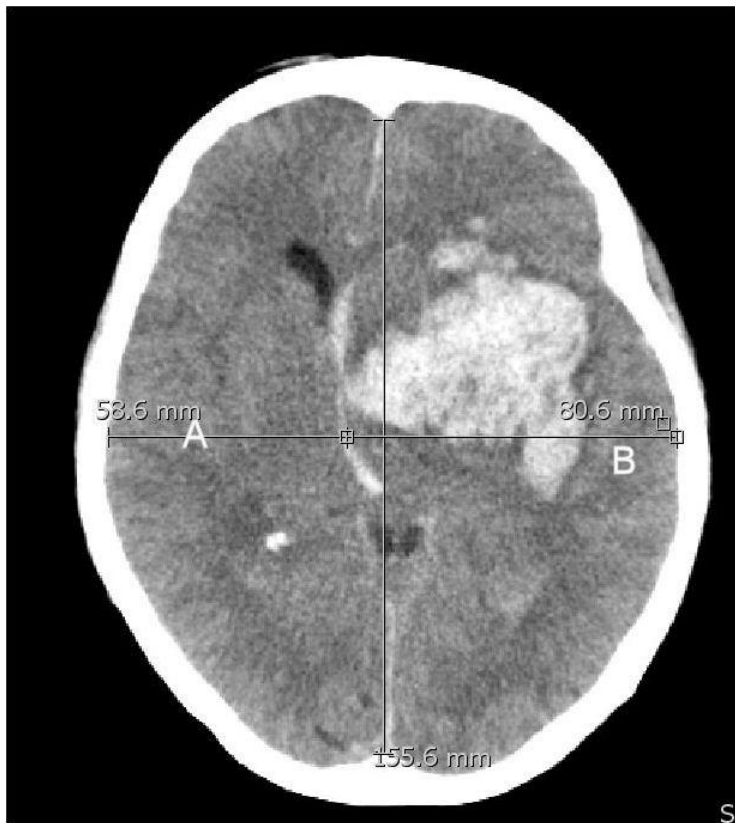


Abbildung 24 – Vermessung der MLV auf dem CCT-Bild (Radiologische Klinik des Klinikums Minden, Prof. Reinbold)

Die Richtung der MLV wurde automatisch in der Excel-Tabelle bestimmt. Üblicherweise wurde der dritte Ventrikel durch eine Raumforderung auf verschiedenen Ebenen in unterschiedlichem Ausmaß komprimiert. Besonders bei sehr großen Raumforderungen variierte die MLV abhängig vom ausgewählten Schnittbild. In Praxis wird die größte messbare MLV angegeben. Deswegen wurde auch hier der größte Wert benutzt. Volumina der Raumforderungen wurden in Abhängigkeit von der Art der Raumforderung nach zwei unterschiedlichen Methoden berechnet. Eine typische ICB ähnelt von der Gestalt einem Ellipsoid (Broderick et al. 1993). Es gilt:

$$V = \frac{4}{3} \pi * abc$$

V-Volumen

a,b,c: Radian

Das Volumen einer typischen ICB wurde anhand der folgenden Formel berechnet (Broderick et al. 1993, Marti-Fabregas et al. 2003, Marti-Fabregas et al. 2005, Tang et al. 2006):

$$V = A * B * C / 2 \text{ (bei } \pi \sim 3)$$

A, B und C: die jeweils größten Durchmesser (Breite, Länge, Tiefe) der ICB

Die Tiefe wird als Produkt der Schichtdicke und Schichtenzahl mit Blutungsnachweis am klassischen transversalen Bild berechnet. Es wurden bei den Patienten mit einer ICB jeweils zwei Volumina gemessen: Volumen einer Hyperdensität - weiter als Blutungsvolumen bezeichnet - und das Gesamtvolumen, d. h. Hyperdensität mit der umgebenden Hypodensität, die dem perifokalen Ödem entspricht (siehe auch Kapitel **2.1.2.** und Abb. 7).

Bei sonstigen Raumforderungen, aber auch bei ICBs von untypischer Gestalt, wurden Volumina auf jeder Schicht mittels einer Planimetrie berechnet und dann summiert. Diese Berechnung wurde anhand der folgenden Formel durchgeführt (Broderick et al. 1993, Burgemeister 2007, Mayer et al. 1996):

$$V_{\text{gesamt}} = V_1 + V_2 + \dots \text{ usw. wo } V_n = F_n \cdot D$$

V_n : Volumen auf einer Schicht

F_n : Fläche in einer Schicht

D: Schichtdicke

Bei multiplen und/oder beidseitigen Raumforderungen wurde jedes einzelne Volumen berechnet und addiert.

Für die MLV-Messungen auf MRT-Bildern wurden T2-FLAIR-Wichtung gewählt, weil diese den Informationen des CCT-Bildes am ehesten ähneln (Olszycki et al. 2007). Andere MRT-Wichtungen wurden nicht angewendet: die Diffusionswichtung scheint die Größe der ischämischen Raumforderung im Vergleich zur CCT zu überschätzen (Sobesky et al. 2006), die konventionelle T2-Wichtung unterschätzt die Größe des Hämatoms, T2* dagegen überschätzt sie (Schellinger et al. 1999).

4.3.4. Erhebung des klinischen Status (Scores)

Bei der Erstuntersuchung wurden NIHSS und GCS erhoben. Auch wurden durch die Befragung des Patienten oder seiner Angehörigen BI und mRS vor dem Ereignis erfasst. Während des telefonischen Gespräches drei Monaten nach dem Ereignis wurden im Rahmen einer Prüfung des funktionellen Outcomes erneut mRS und BI erhoben. Die Dokumentation der obengenannten Scores erfolgte zunächst auf einem Papierblatt mit der Skala, Patientennummer und Zeitpunkt der

Untersuchung. Im nächsten Schritt wurden die Punkte in die digitale Mappe übertragen, die Skalen gescannt und in die Patientendatei eingefügt.

4.4. Statistische Verfahren (Hilgers 2000, Statista-Statistikportal. 2009)

Um einen Überblick über die erhobenen Daten zu erhalten und die empirischen Ergebnisse übersichtlich in Form von Tabellen und Diagrammen darzustellen, wurde zunächst aus der Datenliste eine deskriptive statistische Analyse durchgeführt. Da die Datenliste sehr umfangreich und unübersichtlich war, war eine strukturierte und systematische zahlenmäßige Beschreibung nötig, damit die Ziele der weiteren statistischen Analyse definiert werden konnten. Mittels der deskriptiven Statistik konnten auch Fehler in Daten (z.B. Dokumentations- oder Übertragungsfehler) identifiziert und behoben werden. Um die Datenmenge zu komprimieren, wurden Kenngrößen benutzt. Hier sollten die mittleren Tendenzen und die umgebende Streuung der Daten beschrieben werden.

Zur Bestimmung der mittleren Tendenz wurden als Maßzahlen der Lage (Lokalisationsmaß) der arithmetische Mittelwert und der Median bestimmt.

Der Mittelwert wird durch Addition aller Werte und anschließender Division der Summe durch die Anzahl der Werte berechnet. Der Nachteil des arithmetischen Mittels ist, dass er den extremen Werten zu viel Gewicht zuordnet und bei allzu schiefer Verteilung nicht verwendet werden darf.

Der Median $\tilde{x}$ stellt den Wert dar, der insbesondere eine schiefe (nicht normale) Verteilung, in zwei gleich große Teile trennt. $\tilde{x}$ ist der Median einer Stichprobe, wenn höchstens die Hälfte der Beobachtungen in der Stichprobe einen Wert $< \tilde{x}$ und höchstens die Hälfte einen Wert $> \tilde{x}$ hat. Der Median eignet sich als Lokalisationsmaß für Ordinal-skalierte Beobachtungen bei wenigen Messwerten, asymmetrischer Verteilungen und beim Vorhandensein von Extremausreißern.

Als Streuungsmaße wurden in dieser Arbeit folgende Parameter benutzt: Standardabweichung, Minimum, Maximum und Perzentile 25, 70 und 75.

Die Standardabweichung (*standard deviation* - SD) ist eine numerische Transformation der Varianz. Sie entspricht der Quadratwurzel aus der Varianz und wird berechnet, um die mit Hilfe der Varianz quantifizierte Streuung einer Variablen in den ursprünglichen Maßeinheiten interpretieren zu können. Sie ist ein

Maß für die Streuung der Werte einer Zufallsvariablen um ihre Mittelwerte. Die Standardabweichung gibt an wie stark eine Zufallsvariable um den Erwartungswert gestreut ist. Trägt man die Standardabweichung zu beiden Seiten des Mittelwertes auf, so liegen bei normalverteilten Werten ca. 67% der Werte in diesem Intervall.

In der vorliegenden Arbeit werden die Kenngrößen häufig auf folgende Weise angegeben: Mittelwert±Standardabweichung (Median).

Die Ergebnisse der deskriptiven Statistik wurden grafisch in Form von einfachen oder gruppierten Balken- und Kreisdiagrammen dargestellt. Weiterhin wurde die Verteilung von stetigen Variablen in Histogrammen mit Verteilungskurven (zwecks Darstellung des Verteilungsmusters – Normalverteilung vs. schiefe Verteilung) aufgetragen.

Die Suche nach Korrelationen und Vergleich der relevanten Parameter und erhobenen Daten war der Kern der statistischen Analyse in der vorliegenden Arbeit. Es wurden Beziehungen zwischen Variablen sowie ihr Korrelationskoeffizient und ihre Signifikanz untersucht. Im Mittelpunkt dieser Analyse standen eine lineare Regression mit Verwendung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman, der Wilcoxon-Test bei dem Vergleich zweier verbundenen Stichproben und der Mann-Whitney-U-Test zur Prüfung der Homogenität der Verteilung zweier unabhängiger Variabler. Es wurde geprüft, ob zwei Variablen eine lineare Korrelation zeigten, ob zwei verbundene Stichproben sich signifikant unterschieden und ob zwei Verteilungen zu gleicher Gesamtheit gehörten.

Um die Auswahl der statistischen Tests auf der Suche nach Korrelationen oder bei Vergleich der Variablen zu ermöglichen, sollte zunächst das Verteilungsmuster der Variablen getestet werden. Normalverteilungstests überprüften die Verteilungsform von stetigen Zahlen einer Stichprobe. Eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung bestand bei $p < 0,05$; in diesem Falle wurden für die betreffende Variablen nichtparametrische Tests benutzt. Die Durchführung von Normalverteilungstests erfolgte mit der Lilliefors-Variante des Kolmogorov-Smirnov-Tests. Betrug die Gesamtzahl der Stichprobe < 50 , wurde auf den Shapiro-Wilk-Test zurückgegriffen. Beim Vergleich von zwei unabhängigen, normalverteilten Stichproben wurde der t-Test verwendet, beim

Vergleich von zwei unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben der Mann-Whitney-U-Test. Beim Vergleich von zwei verbundenen, nicht normalverteilten Stichproben kam der Wilcoxon-Test zum Einsatz. Zur Berechnung der Korrelationen zwischen zwei normalverteilten Stichproben wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet. Wenn die Variablen kein Intervallskalenniveau erreichten oder nicht normalverteilt waren, konnte die Stärke des Zusammenhangs zwischen den Variablen durch Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearmans Rho gemessen werden.

Spearmans Rangkorrelationskoeffizient ist ein parameterfreies Maß für Korrelationen. Er misst, wie gut eine beliebige monotone Funktion den Zusammenhang zwischen zwei Variablen beschreiben kann, ohne irgendwelche Annahmen über die Wahrscheinlichkeitsverteilung der Variablen zu machen. Anders als Pearsons Korrelationskoeffizient benötigt er weder die Annahme, dass die Beziehung zwischen den Variablen linear ist, noch ist es erforderlich, dass die Variablen auf einer Intervallskala gemessen werden. Die Daten müssen nur ein Ordinalskalenniveau aufweisen und nicht normalverteilt sein. Die Korrelationskoeffizienten werden folgendermaßen interpretiert (Ralf-Dieter Hilgers 2000):

$r < 0,2$ → sehr geringe Korrelation

$r = 0,2 - 0,5$ → geringe Korrelation

$r = 0,5 - 0,7$ → mittlere Korrelation

$r = 0,7 - 0,9$ → hohe Korrelation

$r = > 0,9$ → sehr hohe Korrelation

Die statistische Signifikanz gibt an, wie groß die Wahrscheinlichkeit (p) ist, dass der mittlere Wert einer Messreihe von einem angenommenen Wert abweicht, das heißt, ob die Hypothese, die Abweichung sei rein zufällig, zurückgewiesen werden kann. Je größer die Anzahl der Messungen, je präziser das Messinstrument und je größer der gewählte p -Wert, desto kleiner ist der Unterschied, der "entdeckt" werden kann. Eine Signifikanz bei einer statistischen Berechnung besteht, wenn der p -Wert $\leq 0,05$ beträgt. Bei Angabe der Signifikanz kann entweder der exakte p -Wert (z.B. 0,003) oder das Signifikanzniveau (z.B. $p < 0,01$) verwendet werden. Es gibt folgende Signifikanzniveaus (Ralf-Dieter Hilgers 2000):

$p > 0,05$ → nicht signifikant

$p \leq 0,05 \rightarrow$ signifikant

$p \leq 0,01 \rightarrow$ sehr signifikant

$p \leq 0,001 \rightarrow$ höchst signifikant

Zur Veranschaulichung interessanter oder besonders relevanter Korrelationen von Stichproben wurden Punkten- (Streu-) und Liniendiagrammen (Trendlinien) verwendet. Beim Vergleich kamen außer Tabellen mit Kenngrößen für beide Variablen auch Boxplots zum Einsatz. Sie wurden zur Veranschaulichung der Mediane und Quartilsabstände verwendet. Während in den Boxen der Median sowie die 25. - 75. Perzentile aufgetragen sind, entsprechen die T-Balken dem kleinsten und größten Wert, sofern diese keine Ausreißer bzw. Extremwerte sind. Die Ausreißer sind dabei Werte, die zwischen $1\frac{1}{2}$ - 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen; sie sind in den Grafiken als Kreise dargestellt, während Extremwerte mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box gemessen wurden und als Kreuzchen aufgetragen sind .

Es erfolgte eine statistische Beratung. Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SPSS für Windows, Version 18.0 (SPSS® Inc., U.S.A.) durchgeführt. Vereinzelte Datenzusammensetzungen der deskriptiven Statistik wurden mittels Microsoft Office Excel 2007® eingerichtet.

4.5. Ethische Aspekte

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde zusätzlich zu Routineuntersuchungen seriell transkranielle Duplexsonographie durchgeführt. Trotz theoretischen Risikos einer lokalen Temperatursteigerung im Bereich des Hirngewebes während der transkraniellen Duplexsonographie (Duck 2008) zeigt sich diese gut in Praxis bewährte diagnostische Methode als sicher und mit keiner relevanten schädlichen Wirkung verbunden (Singh et al. 2001). Da bisher keine klinischen Hinweise auf eine schädliche Wirkung von niederfrequenter transkranieller Ultraschallsonographie bestehen, kann nach derzeitigem wissenschaftlichen Stand davon ausgegangen werden, dass mit der Teilnahme an der Studie keine Risiken verbunden waren.

Es wurde ein Antrag an die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe gestellt mit der Bitte um ethische Beratung bezüglich der geplanten Studie. Seitens der Ethik-Kommission bestanden keine Bedenken gegen die Durchführung des Forschungsvorhabens, das Votum der Ethik-Kommission wurde erteilt.

Die Patienten selbst oder ihre gesetzliche Vertreter wurden über die Teilnahme an der Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt und willigten schriftlich oder mündlich im Beisein von einem Zeugen ein.

Da die transkranielle Duplexsonographie und die klinisch-neurologische Untersuchung im Klinikum Minden zum Routinevorgehen bei einer neu aufgetretenen Raumforderung gehören, musste die Erstuntersuchung nicht speziell für die Teilnahme an der Studie durchgeführt werden. Praktisch wurde also häufig erst vor der ersten Folgeuntersuchung die Einwilligung eingeholt. Zu diesem Zeitpunkt war ein gesetzlicher Vertreter üblicherweise schon benannt.

Die telefonische Befragung nach der Entlassung wurde als ein separater Punkt in der Einwilligungserklärung aufgeführt. Hiermit bestand für die Patienten die Möglichkeit, trotz Teilnahme an der Studie auf das Gespräch zu verzichten. Auf diese Möglichkeit wurde auch am Anfang des telefonischen Gespräches noch einmal hingewiesen.

Die Einhaltung des Datenschutzes erfolgte durch die Anonymisierung der Patientendaten. Jeder Studienteilnehmer bekam bei der Rekrutierung eine Ordnungsnummer unter der alle Daten in einer Excel-Datei gespeichert und weiterhin analysiert wurden. Dadurch waren keine Rückschlüsse auf persönliche Daten der Patienten möglich (siehe auch Kapitel 4.2.).

4.6. Literaturrecherche

Um die Literatur für die vorliegende Studie zu einzusehen wurden hauptsächlich Internetquellen benutzt. Über die Webseite: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> und über die PubMed-Verbindung des Programmes EndNote 9® wurden Medline-Datenbanken recherchiert.

Es wurde hierbei unter anderem nach folgenden Stichwörtern gesucht:

- für die Mittellinienverlagerung: "midline shift", "third ventricle midline shift", "midline dislocation" und "doppler-shift"

- für die Flussparameter: "pulsatility index", "intracerebral hemodynamics", "intracranial pressure", "intracranial pressure, duplexsonographie", "mass effect" und "space-occupying, flow parameter"
- für die Outcomeprädiktoren: "stroke prognosis", "intracerebral hemorrhage", "outcome, stroke", "stroke volume" und "volume intracerebral hemorrhage"
- für das Neuro-Monitoring: "neuro-monitoring", "intensive care unit" und "neurosonology, intensive care"

Es wurden Artikel in englischer, deutscher und eine Publikation in polnischer Sprache verwendet.

Außerdem wurden die Leitlinien und Publikationen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Deutscher Schlaganfall-Gesellschaft und Deutscher Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin recherchiert.

Auf der Suche nach sonstigen Materialien wie frei zugängliche Promotionsarbeiten, Präsentationen oder im Kapitel **4.4.** zitiertes statistisches Lexikon wurde auch über www.Google.com recherchiert.

Die zitierten Bücher gehörten zur Büchersammlung des Autors.

5. Ergebnisse

5.1. Basisdaten

5.1.1. Demographische Daten

Das Studienkollektiv umfasste 42 Patienten, wovon 24 männlich (57%) und 18 weiblich (43%) waren.

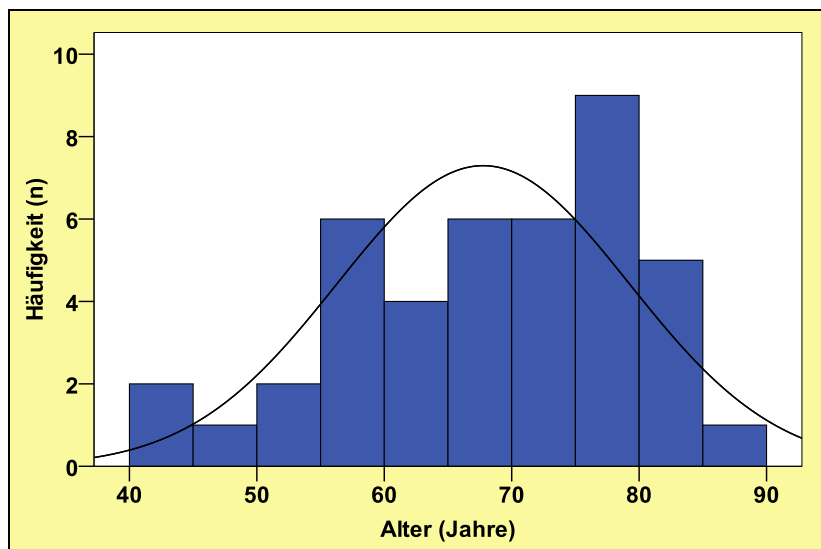


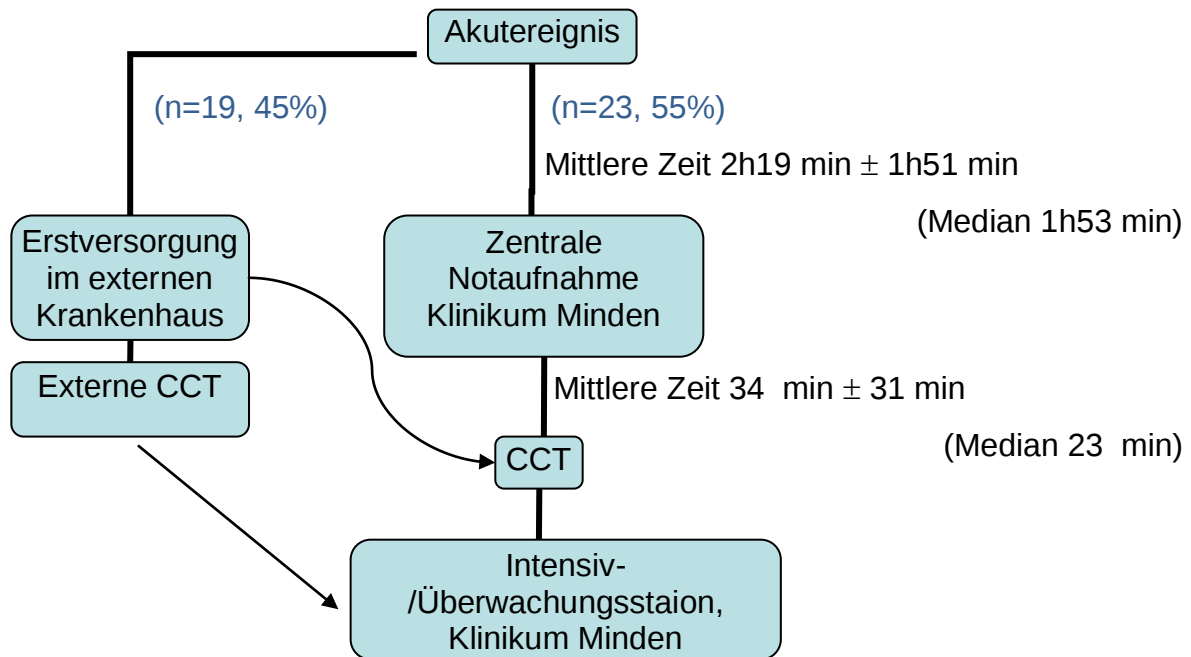
Abbildung 25 – Altersstruktur der untersuchten Patienten

Das mittlere Alter betrug $67,8 \pm 11,3$ (Median 69,5) Jahre. Wie in der Abb. 25 ersichtlich, reichte dabei das Alter der Patienten bei Einteilung in 5er-Gruppen vom 40. – 90. Lebensjahr, wobei ein Häufigkeitsmaximum zwischen dem 75. – 80. Lebensjahr dokumentiert wurde.

5.1.2. Die stationäre Aufnahme und Rekrutierung

Das Klinikum Minden kooperiert als Maximalversorgungs Krankenhaus mit einigen Krankenhäusern der Grundversorgung in Ostwestfalen, die nach Erfordernis Patienten zur neurologischen oder neurochirurgischen intensivmedizinischen Behandlung hierhin verlegen. Fast die Hälfte der Studienpatienten wurde im Rahmen solcher Verlegung von einem externen Krankenhaus aufgenommen, während die übrigen Patienten über die zentrale Notaufnahme primär im Klinikum

Minden aufgenommen wurde. Die Aufnahmesituation der Studienpatienten ist auf dem Schema unten dargestellt:



Nur bei ca. zwei Dritteln der Studienteilnehmer war die Raumforderung zum Aufnahmezeitpunkt vorhanden (n=29, 69%). Ein Drittel (n=13, 31%) entwickelte erst im Verlauf eine Raumforderung und konnte dann rekrutiert werden.

5.1.3. Die Art der Raumforderungen

Die Ursachen der Raumforderung sind in der Abbildung 26 veranschaulicht:

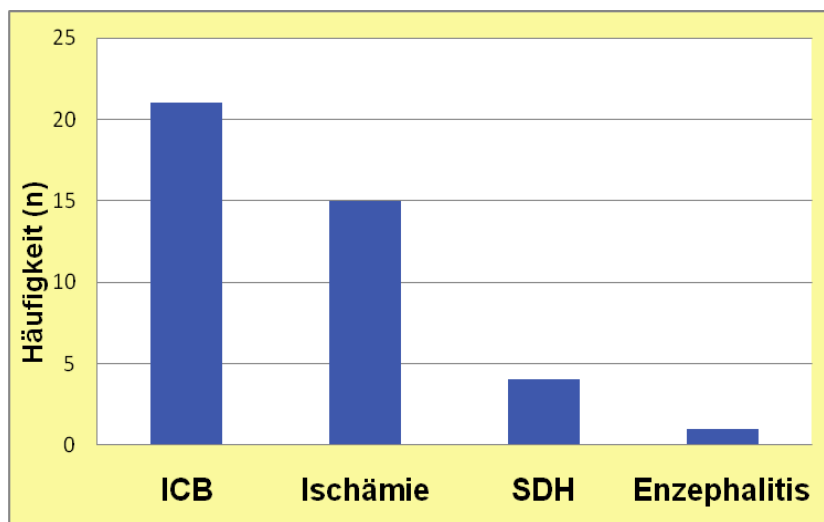


Abbildung 26 – Ursache der Raumforderungen der untersuchten Patienten

Mit mehr als 50% (n=21) am häufigsten wurde eine intrakranielle Blutung diagnostiziert, während am zweithäufigsten der ischämische Insult mit einem Vorkommen von 36% (n=15) auftrat. Jede 10. Raumforderung war auf eine SDH (n=4) zurückzuführen, während die seltenste Ursache durch eine Enzephalitis bedingt war (n=1). Unter Patienten mit ischämischen Infarkten entwickelten beinahe die Hälfte (40%, n=6) eine relevante hämorrhagische Transformation oder Parenchymblutung (HT2, PH1 und PH2). Bei der Hälfte der Patienten mit ischämischen Hirninfarkten war die Pathogenese des Schlaganfalls nicht eruierbar. Als häufigste nach TOAST-Kriterien fassbare Ursache war eine Kardioembolie bei über mehr als einem Drittel der Patienten (40%, n=6) zu finden. Die Raumforderungen waren überwiegend einseitig ohne Seitenpräferenz, während bei 3 Patienten eine beidseitige Raumforderung nachgewiesen wurde.

5.1.4. Risikofaktoren und Therapie der Hirninsulte

Bei der Betrachtung der Abbildung 27 fällt auf, dass unter den Patienten mit einer ICB die arterielle Hypertonie der häufigste Risikofaktor war und bei allen bis auf einen Patienten nachgewiesen wurde.

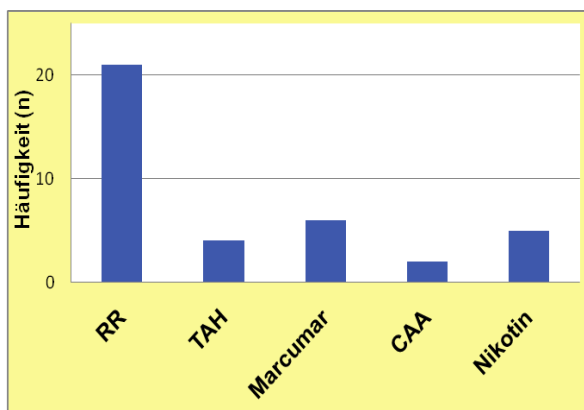


Abbildung 27 – Risikofaktoren einer ICB bei untersuchten Patienten

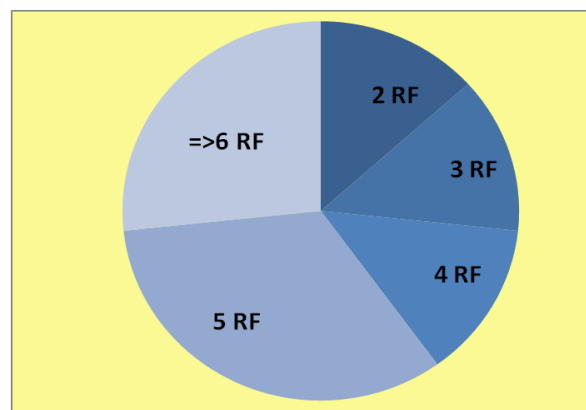


Abbildung 28 – Zahl der Risikofaktoren bei untersuchten Patienten mit den ischämischen Hirninfarkten

Bei der Hälfte der Patienten mit einer ICB war die arterielle Hypertonie der alleinige Risikofaktor. Die restlichen Patienten hatten entweder zwei oder drei Risikofaktoren einer intracerebralen Blutung, wobei jeder vierte Patient mit einer ICB vor dem Ereignis antikoaguliert war oder eine

Thrombozytenaggregationshemmung bekommen hatte.

Auch bei den Patienten mit ischämischen Infarkten war die arterielle Hypertonie, außer demografischen Faktoren wie dem Alter über 54 Jahre (n=14, 93%) und männliches Geschlecht (n=9, 60%), der häufigste Risikofaktor (n=12, 80%). Das zweithäufigste war eine Hypercholesterinämie (n=10, 67%) gefolgt vom Diabetes Mellitus und Vorhofflimmern (jeweils n=7, 47%). Die Zahlen der Risikofaktoren bei den ischämischen Hirninfarkten sind in der Abbildung 28 dargestellt. Fünfzehn Patienten in dieser Gruppe wiesen 5 oder mehr Risikofaktoren auf, während bei zwei Patienten jeweils 2, 3 oder 4 Risikofaktoren nachweisbar waren. Bei mehr als der Hälfte dieser Patienten (n=8) wurde eine hochgradige Stenose oder ein Verschluss der hirnversorgenden Gefäße festgestellt.

80% (n=12) der Hirninfarktpatienten, die einen raumfordernden Schlaganfall entwickelten, wurden medikamentös vorbehandelt, am häufigsten mit ASS 100 mg/d (n=5, 33%), am zweithäufigsten mit Marcumar oder Vollheparinisierung (n=4, 27%). Jeder zweite Betroffene (7 von 15 Patienten) entwickelte trotz Durchführung einer intravenösen Lysetherapie einen raumfordernden Infarkt.

Ein Viertel des gesamten Patientenkollektives wurde operativ behandelt. Hier wurde am häufigsten eine Hämatomausräumung oder Drainage des subduralen Hämatoms durchgeführt. Drei Patienten mit dekompressiver Kraniektomie nahmen an der Studie teil.

5.1.5. Durchgeführte Messungen

Es wurden 84 MLV-Messungen mittels CCT- und MRT-Bildern durchgeführt. Bis auf zwei Befunde, bei denen Probleme mit der radiologischen Software auftraten, konnten alle Messungen mit den später als unabhängige Kontrolle erhobenen Werten verglichen werden (Tab. 3).

Die Messungen der Volumina der intracerebralen Blutungen wurden überwiegend nach der Ellipsoid-Methode durchgeführt. Bei Patienten mit ischämischen Infarkten und subduralen Hämatomen wurde fast ausschließlich die Umkreismethode genutzt. Insgesamt wurde die Volumetrie über 120 Mal durchgeführt. Das mittlere Blutungsvolumen betrug 56 ± 46 ml (Median 46 ml) und das Gesamtvolumen bei dem gesamten Patientenkollektiv erreichte den Mittelwert von 142 ± 100 ml (Median 116 ml).

Mehr als zwei Drittel (n=30, 71%) der untersuchten Kranken verfügten über ein beidseitiges sowohl für Messungen der Mittellinie als auch der Flussprofile geeignetes Schallfenster. Die Zahl der zuverlässigen Vermessungen der Flussprofile wurde zusätzlich durch die im Kapitel **5.1.4.** erwähnte hohe Rate der Gefäßpathologien bei den Patienten mit ischämischen Infarkten reduziert. Es gab nur eine Patientin, die für die Vermessung der Mittellinie ein unzureichendes Schallfenster hatte (Abb. 29). Insgesamt konnten die MLV 76 und Flussprofile der MCA 133 Mal mittels TCD bestimmt werden. Die mittlere Zeitspanne zwischen Duplex- und CCT-Messungen betrug $4\text{h}13\text{ min} \pm 3\text{h}39\text{ min}$ (Median $3\text{h}1\text{ min}$).

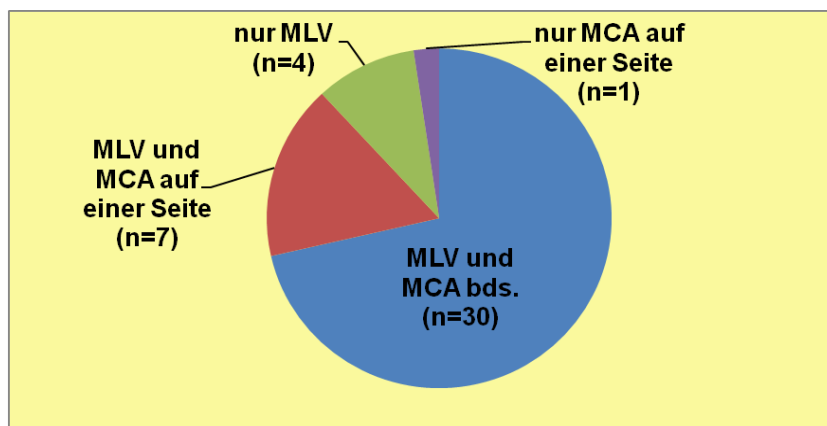


Abbildung 29 – Verteilung von Durchführbarkeit der transkraniellen Messungen (Schallfenster) bei untersuchten Patienten

5.1.6. Entlassung und Outcome

Beim Betrachten der Abbildung 30 fällt auf, dass fast ein Drittel (n=13, 31%) der Studienteilnehmer schon während der stationären Behandlung verstarb. Andererseits konnten 26% (n=11) der Patienten mit nur geringen Ausfällen entweder selbstständig nach Hause oder in eine Phase C oder D Rehabilitation entlassen werden. Darunter waren fast alle Patienten mit einem subduralen Hämatom (3 von 4).

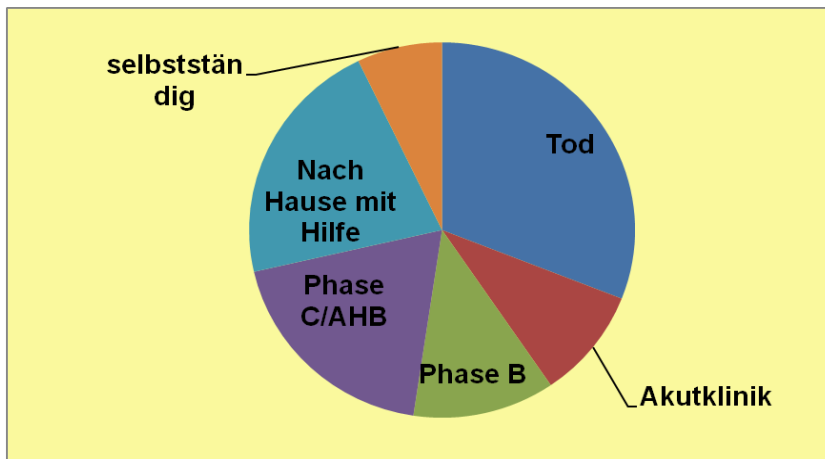


Abbildung 30 – Entlassungsart der Studienpatienten

Von den Patienten, die den Krankenhausaufenthalt überlebten, wurde das Outcome nach drei Monaten bei 25 telefonisch erhoben (86%). Insgesamt 16 von 42 (40%) rekrutierten Patienten verstarben innerhalb von 3 Monaten nach dem Ereignis. Bei den Überlebenden betrugen drei Monaten nach dem Ereignis der mittlere Barthelindex 53 ± 37 (Median 43) und mittlere modified Rankin Scale $3,6 \pm 1,8$ Punkte (Median 4).

Die Patienten mit einem SDH haben im Vergleich zu denen mit einem Hirninsult eine primär bessere Prognose (siehe Kapitel 2.1.1.), sodass sie separat betrachtet werden müssen.

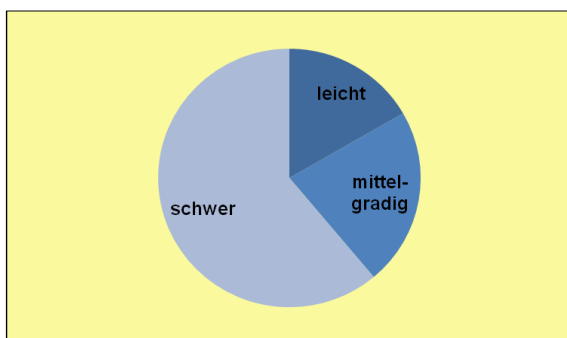


Abbildung 31 – Betroffenheitsgrad nach modified Rankin Scale, drei Monate nach dem Ereignis, Patienten mit SDH wurden nicht berücksichtigt

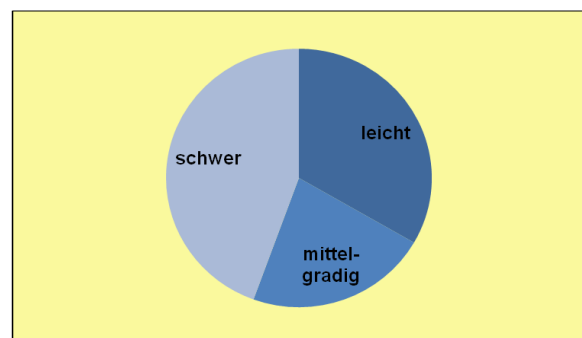


Abbildung 32 – Betroffenheitsgrad nach dem Barthel-Index drei Monate nach dem Akutereignis, Patienten mit SDH wurden nicht berücksichtigt

Unter den überlebenden Patienten ohne SDH hatten nach drei Monaten beinahe zwei Drittel ($n=11$, 61%) eine mRS von 4 oder 5, waren also schwer oder sehr schwer betroffen (Abb. 31). Andererseits war nur eine geringe Zahl der Patienten ($n=3$, 17%) leicht oder nicht wesentlich beeinträchtigt (mRS 0-2).

Etwas positiver sah das Outcome nach drei Monaten aus, wenn der Grad der Ausfälle mittels BI gemessen wurde. Für die in der Abb. 32 dargestellte Gruppierung wurden folgender Schwellenwerte angenommen: $BI < 30$ für schwere Betroffenheit und $BI > 65$ für die leichte.

Bei dem Patientenkollektiv stieg die mittlere mRS nach drei Monaten im Vergleich zu dem Zustand von vor dem Ereignis um 2,6 Punkte (von $1 \pm 1,2$ auf $3,6 \pm 1,8$) und die mediane um 4 Punkte (von 0 auf 4). Der mittlere BI sank entsprechend um 40 Punkte (von 92 ± 20 auf 52 ± 37) und der mediane um 57 Punkte (von 100 auf 43).

5.2 Mittellinienverlagerung (MLV)

5.2.1. MLV-Messungen-Vergleich der Methoden

Die Messungen der Mittellinienverlagerung in CCT und Duplex zeigten für das gesamte Patientenkollektiv eine signifikante Korrelation ($r=0,929$, $p<0,001$):

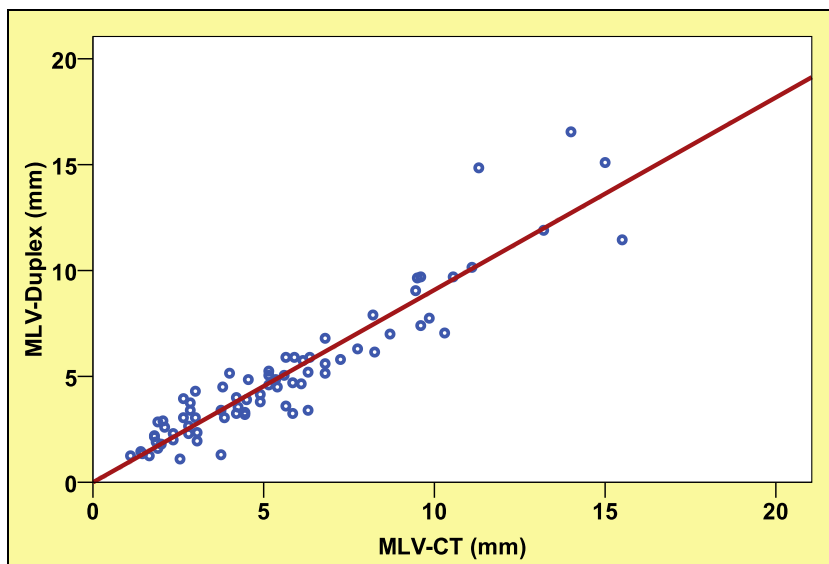


Abbildung 33 – Korrelation von Messungen der MLV auf radiologischen Bildern mit duplexsonographischen Messungen, das gesamte Patientenkollektiv

In der Abb. 33 ist ersichtlich, dass Messungen bei hohen Werten (ab ca. 11 mm) deutlich streuten und die Duplexmessungen eher zu hoch ansetzten.

Die Korrelation zwischen den MLV-Werten erhobenen von dem Autor der Studie und im Rahmen einer Kontrolle vom unabhängigen Untersucher (MLV-CT und MLV-CT-Kontrolle) war für das gesamte Patientenkollektiv signifikant ($r=0,955$,

$p < 0,001$), ohne dass ein höherer Streuungseffekt der großen Werte nachgewiesen wurde (Abb. 34):

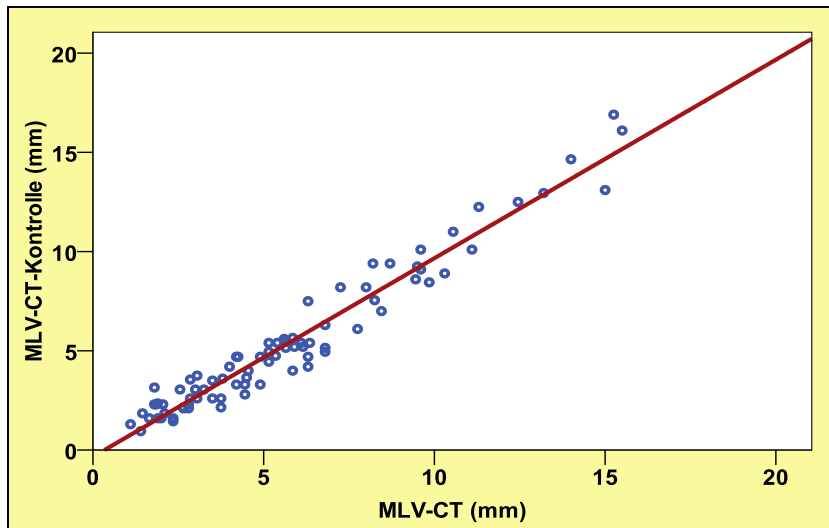


Abbildung 34 – Korrelation MLV-CT vs. MLV-CT-Kontrolle, das gesamte Patientenkollektiv

Die Verteilung der Ergebnisse der MLV-Messungen in allen drei Messungen ist in den Abbildungen 35, 36 und 37 und in der Tabelle 3 dargestellt.

Wie in diesen Abbildungen ersichtlich, reichte das Ausmaß der MLV bei der Einteilung in 1 mm-Gruppen von 1 – 16 mm, wobei zwei Häufigkeitsmaxima nachweisbar waren: größere zwischen 3 – 6 mm und kleinere zwischen 7 – 10 mm. Die mittleren und medianen Werte der Mittellinienverlagerung bei diesen drei Messmethoden waren ungleich. Sie waren insgesamt größer für die Computertomographie als für die Duplexsonographie und für MLV-CT als für MLV-CT-Kontrolle, siehe Tabelle 3.

Die Standardabweichung variierte auch und war für die MLV in der Duplexsonographie deutlich geringer als für die computertomographische Messungen (für die graphische Darstellung der Streuung siehe Abbildung 38).

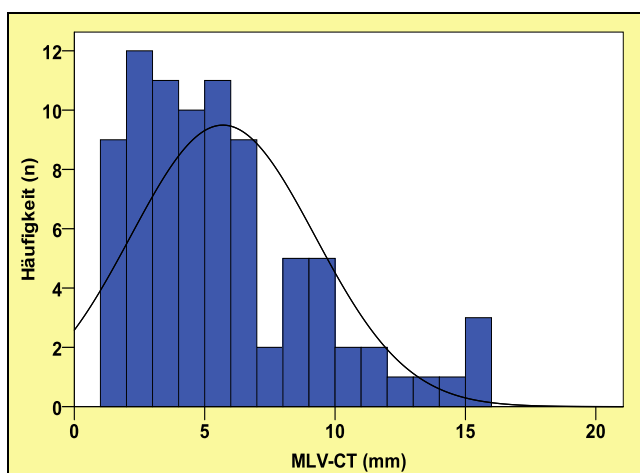


Abbildung 35 – Säulendiagramm zur Darstellung der Häufigkeitsverteilung der erhobenen MLV-CT-Werten

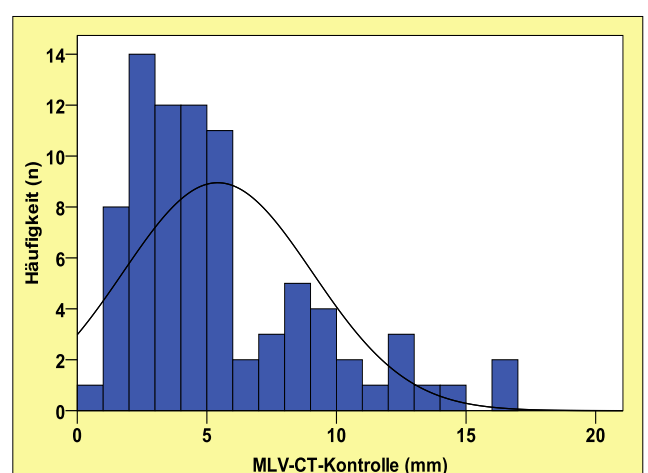


Abbildung 36 - Säulendiagramm zur Darstellung der Häufigkeitsverteilung der erhobenen MLV-CT-Kontrolle-Werten

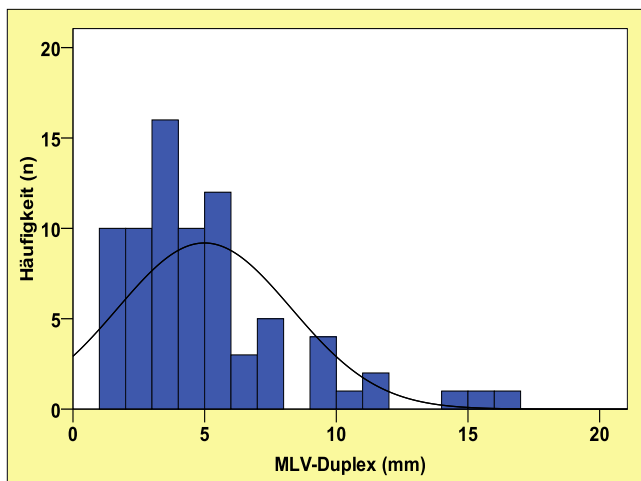


Abbildung 37 - Säulendiagramm zur Darstellung der Häufigkeitsverteilung der erhobenen MLV-Duplex-Werten

Tabelle 3 – Die Kerngrößen der MLV-Messungen in drei Messserien

	MLV-CT	MLV-CT-Kontrolle	MLV-Duplex
N	84	82	76
Mittelwert	5,7	5,42	4,99
Median	5,03	4,7	4,23
SD	3,51	3,63	3,28

Die Unterschiede zwischen allen drei Messserien waren statistisch signifikant:

- MLV-CT vs. MLV-CT-Kontrolle, $p=0,001$
- MLV-CT vs. MLV-Duplex, $p<0,001$

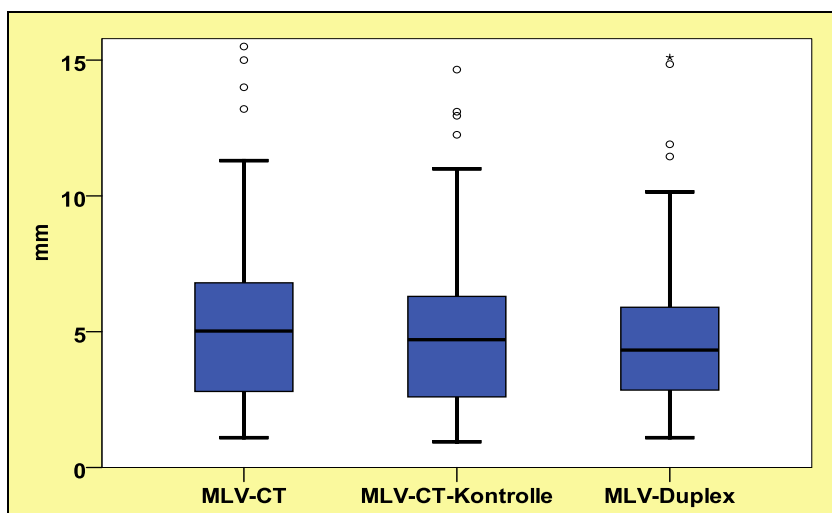


Abbildung 38 – Boxplots zur Darstellung der erhobenen MLV-Werten bei drei separaten Messungen

Bei betrachten der Abb. 38 fällt auf, dass sowohl die Mediane und die Perzentile-75% (Boxen) als auch die Maxima (obere T-Balken) in den Messserien leicht unterschiedlich waren.

5.2.2. Korrelation der Volumina mit der MLV

Die Gesamtvolumina der Raumforderungen bei gesamtem Patientenkollektiv zeigten signifikante Korrelationen mit MLV-CT ($r=0,518$, $p<0,001$) und MLV-Duplex ($r=0,58$, $p<0,001$).

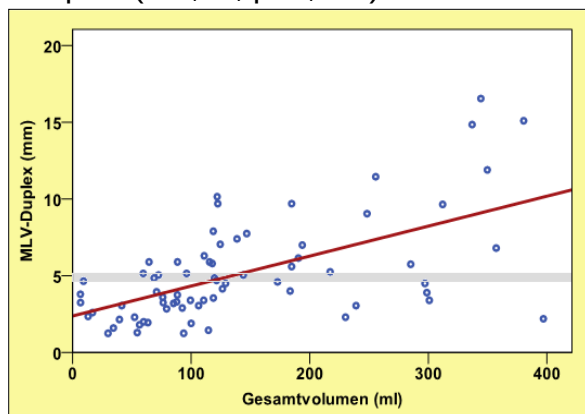


Abbildung 39 – Korrelation Gesamtvolumen vs. MLV-Duplex für das gesamte Patientenkollektiv; grauer Streifen: Volumina bei MLV von 5 mm

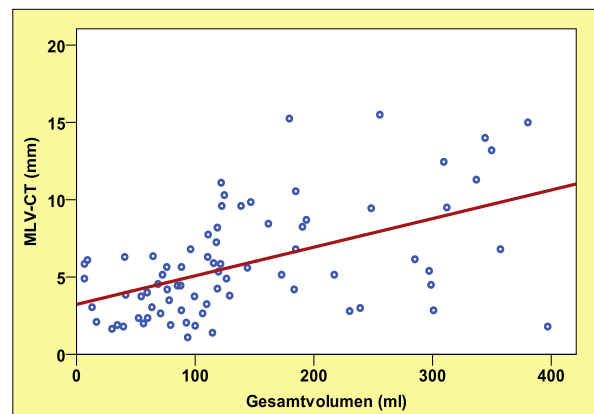


Abbildung 40 – Korrelation Gesamtvolumen vs. MLV-CT für das gesamte Patientenkollektiv

Die MLV-Werte streuten hier deutlich schon bei niedrigen Volumina. Die Streuung schien bei größeren Volumina zuzunehmen. Es ließen sich aufgrund dieser Streuung keine zahlenmäßigen Schlüsse bezüglich der genauen Größe der Raumforderung alleine auf Grund der gemessenen MLV ziehen.

Separat für die Patienten mit den ischämischen Infarkten wurden Korrelationen zwischen den Gesamtvolumina der Raumforderungen und MLV in Duplex und in CCT gesucht. Die Ergebnisse sind in den Abb. 41 und 42 veranschaulicht.

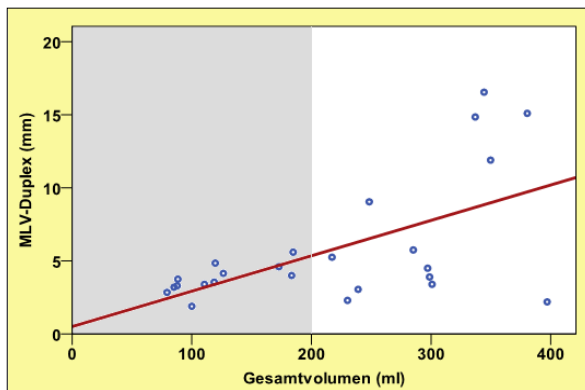


Abbildung 41 – Korrelation Gesamtvolumen vs. MLV-Duplex bei Patienten mit einer Ischämie; grau: geringe Streuung

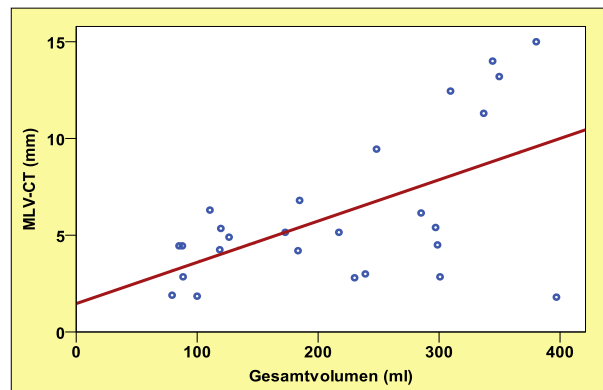


Abbildung 42 – Korrelation Gesamtvolumen vs. MLV-CT bei Patienten mit einer Ischämie

Es konnten signifikante Korrelationen sowohl für MLV-CT vs. Gesamtvolumen ($r=0,461$, $p=0,018$) als auch für MLV-Duplex vs. Gesamtvolumen ($r=0,489$, $p=0,013$) festgestellt werden.

In der Abb. 41 wurde der Bereich entsprechend den Gesamtvolumina unter 200 ml grau markiert um die geringere Streuung der MLV-Duplex-Werte in dieser Zone zu veranschaulichen. 1 mm MLV hätte in diesem Bereich ca. 40 ml Gesamtvolumen entsprochen und eine relativ genaue Berechnung des Gesamtvolumens des ischämischen Infarktes anhand der MLV erlaubt. Es handelte sich hier lediglich um 12 MLV-Messungen, sodass bei fehlender statistischer Signifikanz rein deskriptiv auf diesen Zusammenhang hingewiesen werden soll.

Anders bei der Subgruppe der Patienten mit einer ICB, in der trotz einer Korrelation mit dem Gesamtvolumen der Raumforderung ($r=0,605$, $p<0,001$ für MLV-CT und $r=0,692$, $p<0,001$ für MLV-Duplex) keine Volumengrenzwerte bezüglich der Streuung der MLV-Werte nachweisbar waren (Abb. 43 und. 44).

Abgesehen von einzelnen Ausreißern befand sich die Mehrheit der gemessenen MLV-Duplex-Werte in einer breiten, subjektiv gewählten Zone rund um der Linie der Korrelation mit Gesamtvolumen (Abb. 44).

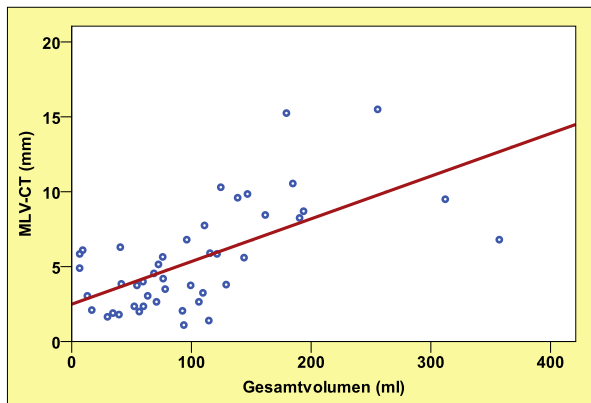


Abbildung 43 – Korrelation Gesamtvolumen vs. MLV-CT bei ICB-Patienten

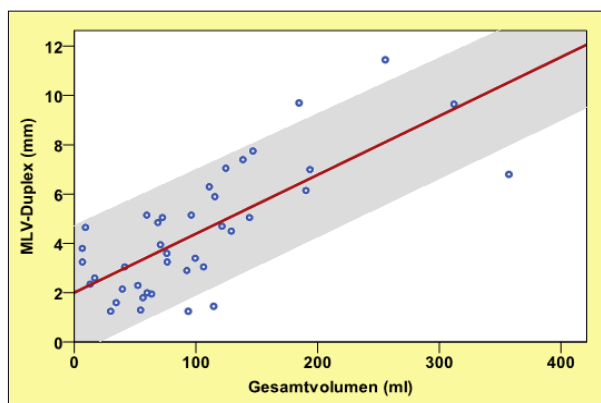


Abbildung 44 – Korrelation Gesamtvolumen vs. MLV-Duplex bei ICB-Patienten

Die Bedeutung dieser Beobachtung wird weiter im Kapitel **6.1.2.** diskutiert. Semiquantitativ würde 1 mm MLV-Duplex einer großen Spannweite von 8 bis 45 ml Gesamtvolumen entsprechen. Praktisch könnte also anhand der MLV das Gesamtvolumen der ICB nicht zuverlässig berechnet werden.

Beim Vergleich der Korrelationskoeffizienten zwischen Gesamtvolumina und MLV fällt auf, dass sie in der Subgruppe der Patienten mit ischämischen Infarkten schlechter waren als im gesamten Patientenkollektiv und in der ICB-Subgruppe.

Auch zwischen Blutungs-, Ödemvolumen und MLV ließen sich in der Subgruppe mit ICBs signifikante Korrelationen nachweisen (Abb. 45-48).

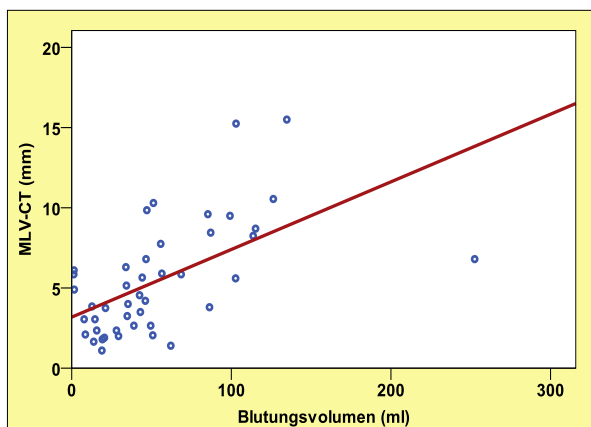


Abbildung 45 – Korrelation Blutungsvolumen vs. MLV-CT

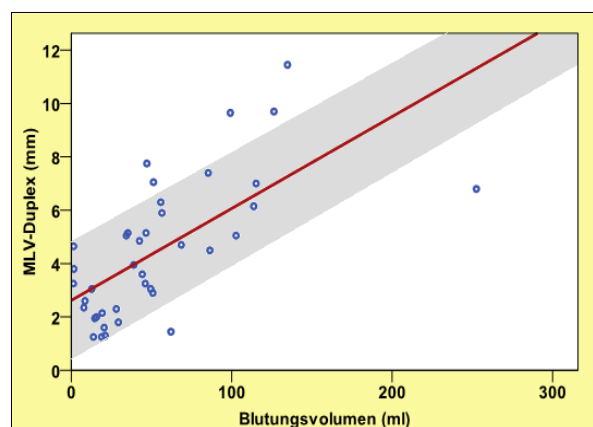
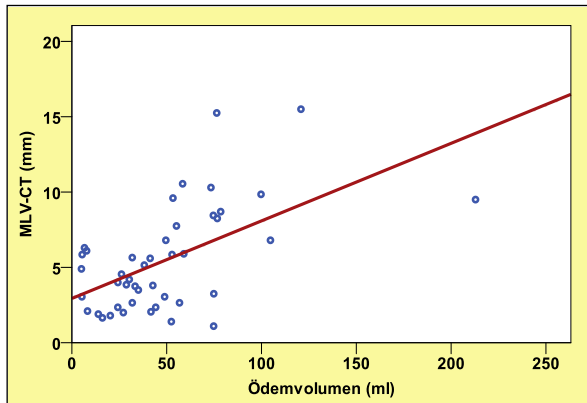
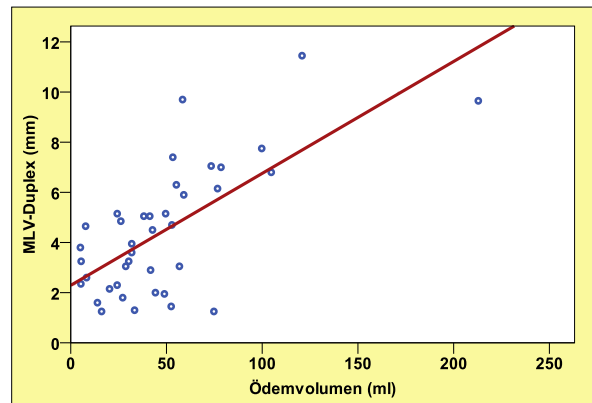


Abbildung 46 – Korrelation Blutungsvolumen vs. MLV-Duplex; grauer Streifen: Streubereich der Messungen



**Abbildung 47 – Korrelation
Ödemvolumen vs. MLV-CT bei ICB-
Patienten**



**Abbildung 48 – Korrelation
Ödemvolumen vs. MLV-Duplex bei ICB-
Patienten**

Die statistischen Parameter dieser Korrelationen waren:

$r=0,605$, $p<0,001$ für Blutungsvolumen vs. MLV-CT

$r=0,679$, $p<0,001$ für Blutungsvolumen vs. MLV-Duplex

$r=0,514$, $p<0,001$ für Ödemvolumen vs. MLV-CT

$r=0,575$, $p<0,001$ für Ödemvolumen vs. MLV-Duplex

Die semiquantitative Berechnung der Beziehung zwischen MLV-Duplex und Blutungsvolumen anhand der in der Abb. 46 dargestellten streifenförmigen Zone der Streuung der gemessenen Werte würde wieder eine relativ breite und klinisch nicht anwendbare Spannbreite von 5 - 28 ml pro 1 ml MLV-Duplex ergeben. Praktisch könnte also aufgrund der MLV das Blutungsvolumen der ICB nicht zuverlässig berechnet werden.

Die Korrelationskoeffizienten bei Vergleich von Volumina mit MLV waren unabhängig von gewähltem Kollektiv und Art der Volumina etwas größer für die Duplexmessungen als für die CCT-Messungen (vergleiche die in diesem Kapitel angegebenen r-Werte).

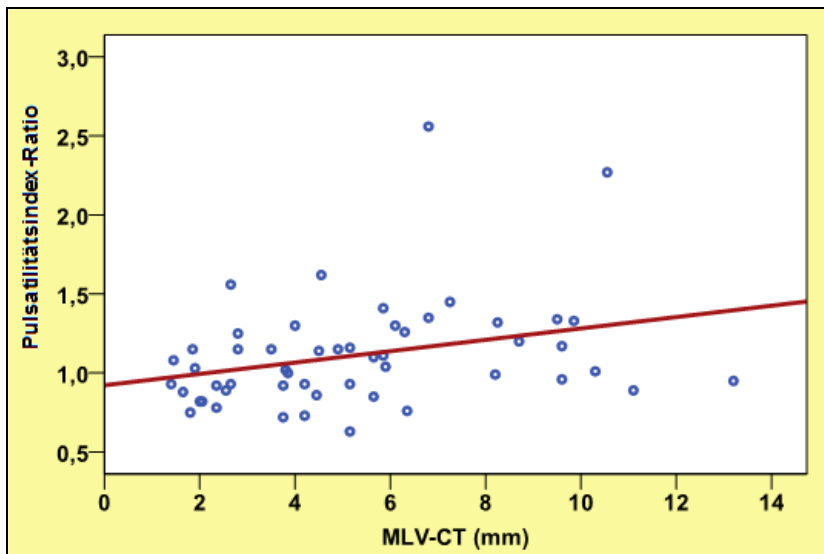
5.3. Flussparameter

5.3.1. MLV vs. Flussparameter

Es wurden Korrelationen zwischen MLV-CT und den in der Duplexsonographie gemessenen Flussparametern untersucht. Weder für das Patientenkollektiv ohne

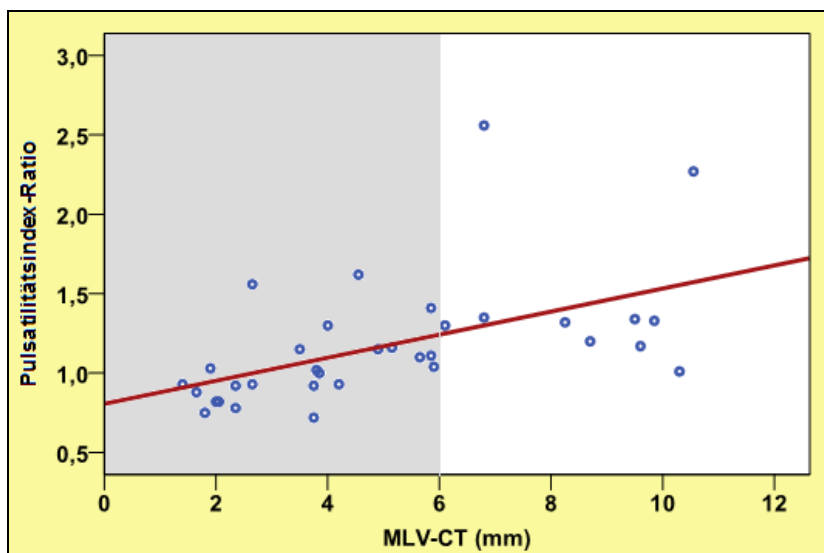
relevanten Stenosen noch für Subgruppen (nur die Patienten mit ICBs oder Patienten mit den ischämischen Schlaganfällen) konnten Korrelationen zwischen MLV-CT und folgenden Parametern gefunden werden: PI-ipsilateral, PI-kontralateral und Mean-Ratio.

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation ($r=0,389$, $p=0,004$) von MLV-CT vs. PI-Ratio bei dem gesamten Patientenkollektiv ohne relevanten Stenosen, wie in der Abb. 49 veranschaulicht wurde.



**Abbildung 49 – Korrelation MLV-CT vs. PI-Ratio bei
gesamtem Patientenkollektiv ohne relevante Stenosen**

Eine etwas bessere signifikante Korrelation ($r=0,689$, $p<0,001$) mit geringerer Streuung besonders bei MLV-Werten < 6 mm konnte bei der Subgruppe der Patienten mit einer ICB festgestellt werden. Der Bereich mit geringerer Streuung wurde in der Abb. 50 grau markiert:



**Abbildung 50 – Korrelation MLV-CT vs. PI-Ratio bei
ICB-Patienten; grau – wenig Streuung**

5.3.2. Korrelation der Volumina mit Flussparametern

In der Subgruppe der Patienten mit ICBs konnten Korrelationen festgestellt werden, die die Flussparameter im Hinblick auf Volumina der Raumforderungen zeigten. Für die Gesamtvolumina konnten zwei signifikante Korrelationen gefunden werden (Abb. 51-52).

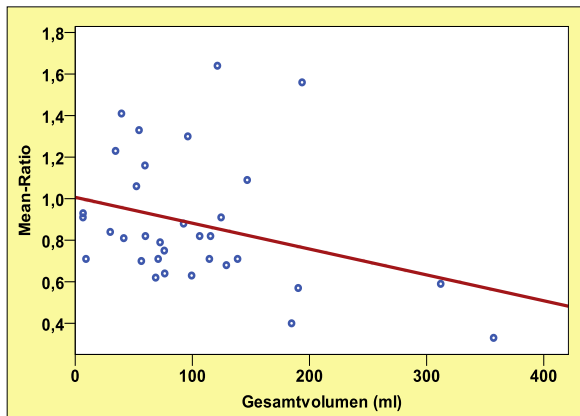


Abbildung 51 –Korrelation Gesamtvolumen vs. Mean-Ratio bei den ICB-Patienten

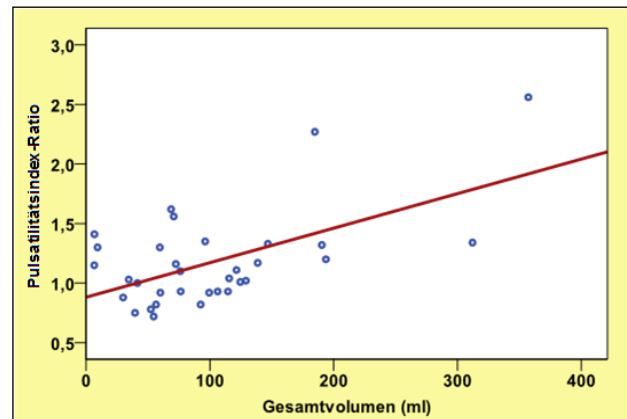


Abbildung 52 –Korrelation Gesamtvolumen vs. PI-Ratio bei den ICB-Patienten

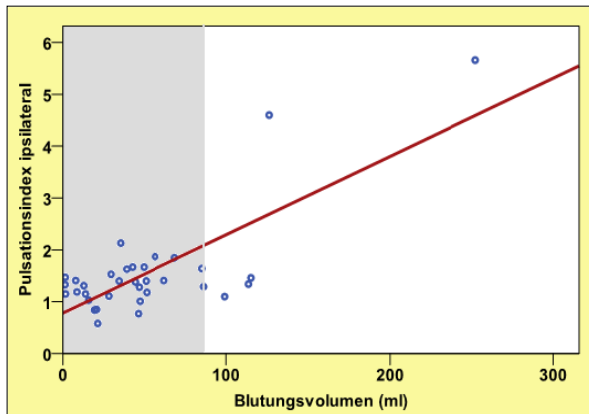
Die Korrelationsparameter waren:

$r=-0,352$, $p=0,045$ für Gesamtvolumen vs. Mean-Ratio

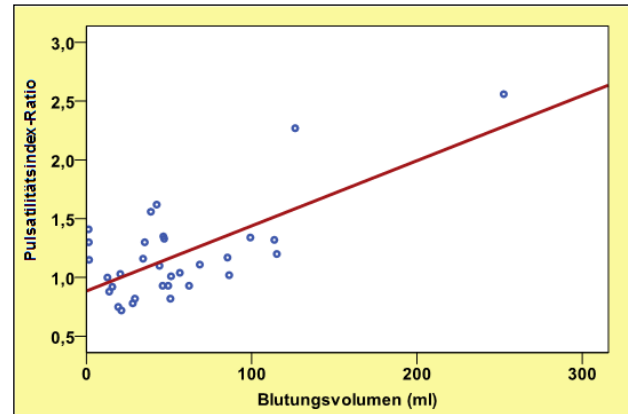
$r=0,364$, $p=0,038$ für Gesamtvolumen vs. PI-Ratio

Es zeigten sich ferner für die Patienten mit ICBs zwei Trends: Blutungsvolumen vs. Pulsatilitätsindex kontralateral ($r=0,33$, $p=0,058$) und negativer Trend Blutungsvolumen vs. Mean-Ratio ($r=-0,35$, $p=0,05$). Beide zeigten ausgeprägte Streuung, die in allen Bereichen gleichmäßig war. Wegen ihrer fraglichen Relevanz wurden sie in den Abbildungen nicht veranschaulicht.

Ferner wurden für das Kollektiv mit ICBs eine signifikante Korrelation Blutungsvolumen vs. PI-ipsilateral ($r=0,389$, $p=0,023$, Abb. 53) und ein positiver Trend zwischen Blutungsvolumen und PI-Ratio ($r=0,34$, $p=0,057$, Abb. 54) festgestellt.



**Abbildung 53 –Korrelation
Blutungsvolumen vs. PI-ipsi; grau:
geringe Streuung**



**Abbildung 54 –Korrelation
Blutungsvolumen vs. PI-Ratio**

Die Streuung der Messwerte von PI-ipsi schien ab dem Blutungsvolumen um 80 ml deutlich zuzunehmen (Abb. 53).

5.4. Mortalität und Outcome

5.4.1. Vergleich Verstorbene vs. Überlebende

5.4.1.1. Flussparameter

Bei den Flussparametern waren zwei Trends, die Verstorbene von Überlebenden unterscheiden, zu verzeichnen: PI-kontra ($p=0,062$) und Mean-Ratio ($p=0,078$). Die in der Tabelle 4 dargestellten Kerngrößen zeigen, dass PI-kontra bei Verstorbenen größer als bei Überlebenden war. Anders bei Mean-Ratio, wo die Werte bei Verstorbenen niedriger als bei Überlebenden auffielen (Tab. 5). Die Streuung der Werte war für beide Flussparameter bei Verstorbenen größer als bei Überlebenden (vergleiche SD in den Tab. 4 und 5).

Tabelle 4 – Vergleich vom Pulsatilitätsindex kontralateral Überlebende vs. Verstorbene

überlebt/verstorben	Mittelwert	Standardabweichung	Median	N
überlebt	1,1442	,25536	1,1150	36
verstorben	1,3900	,43219	1,2850	14

Tabelle 5 – Vergleich Mean-Ratio Überlebende vs. Verstorbene

überlebt/verstorben	Mittelwert	Standardabweichung	Median	N
überlebt	,9872	,37157	,9000	36
verstorben	,8055	,42665	,7000	11

5.4.1.2. Volumina und MLV

Das Gesamtvolumen der Raumforderung des gesamten Patientenkollektivs zeigte einen signifikanten ($p=0,015$) Unterschied mit größeren mittleren und medianen Werten und deutlich größerer Streuung bei Verstorbenen (Abb. 55 und Tab. 6).

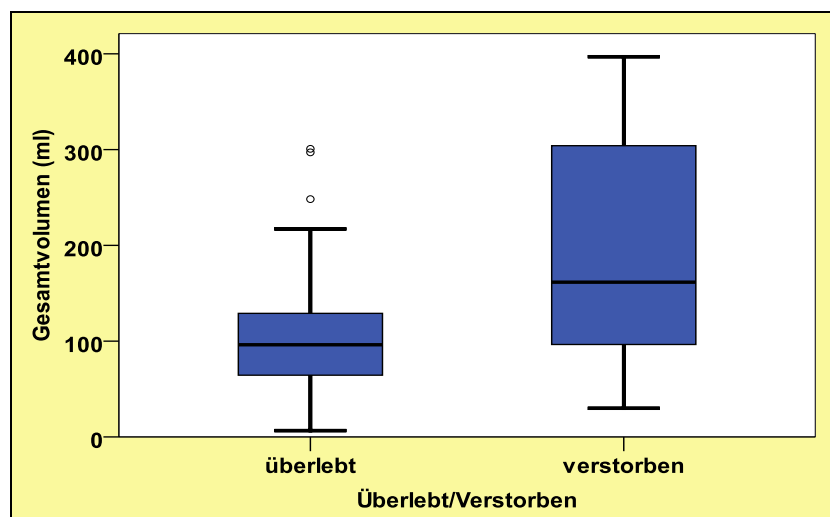


Abbildung 55 – Boxplots zur Darstellung der Gesamtvolumina bei Überlebenden und Verstorbenen

Tabelle 6 – Vergleich Gesamtvolumen Überlebende vs. Verstorbene

überlebt/verstorben	Mittelwert	Standardabweichung	Median	N
überlebt	108,4564	70,34628	96,1000	45
verstorben	189,3304	120,55425	161,6700	23

Bei der Subgruppe der Patienten mit einer ICB konnte ein signifikanter ($p=0,036$) Unterschied im Ödemvolumen mit größeren mittleren und medianen Werten und etwas deutlicheren Streuung bei Verstorbenen festgestellt werden (Abb. 56 und Tab. 7).

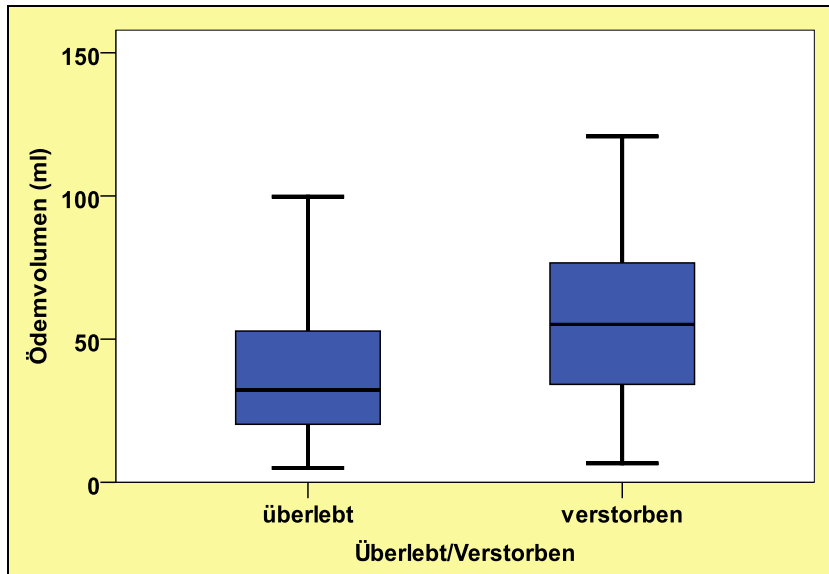


Abbildung 56 – Boxplots zur Darstellung der Ödemvolumina bei Überlebenden und Verstorbenen

Tabelle 7 – Ödemvolumen bei Überlebenden vs. Verstorbenen

überlebt/verstorben	Mittelwert	Standardabweichung	Median	N
überlebt	36,7133	24,22281	32,2400	30
verstorben	66,4340	51,34635	55,1500	15

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Blutungsvolumina festgestellt werden. Die Mittellinienmessungen bei der Erstuntersuchung in den beiden Gruppen waren unabhängig von der Messmethode in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

5.4.1.3. Klinische und demographische Parameter

Als signifikant erwiesen sich die Unterschiede im Alter ($p<0,001$, Abb. 57), NIHSS ($p<0,001$, Abb. 58) und GCS ($p<0,001$, Abb. 59) bei der Aufnahme. Die Kenngrößen dieser Vergleiche wurden in der Tabelle 8 zusammengefasst.

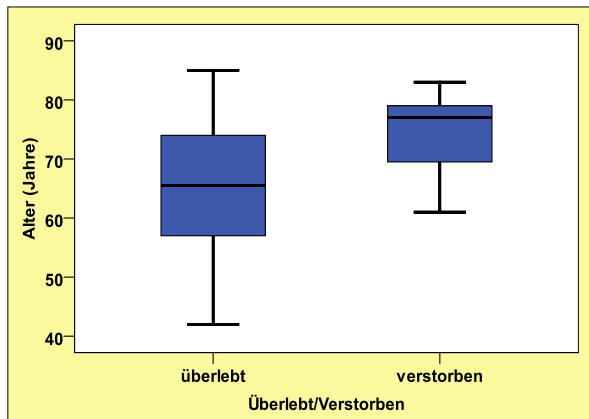


Abbildung 57 – Boxplots zur Darstellung des Alters bei Überlebenden und Verstorbenen

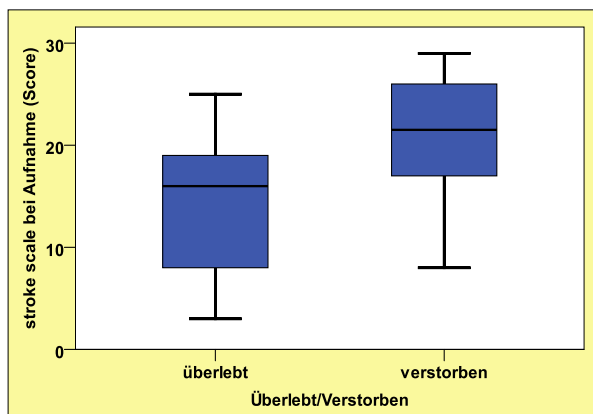


Abbildung 58 – Boxplots zur Darstellung der Aufnahme-NIHSS bei Überlebenden und Verstorbenen

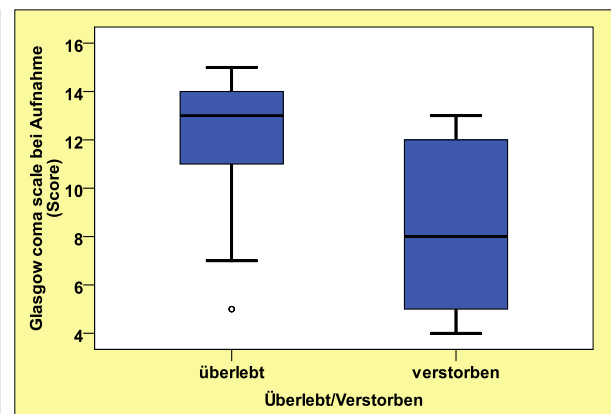


Abbildung 59 – Boxplots zur Darstellung der Aufnahme-GCS bei Überlebenden und Verstorbenen

Tabelle 8 – Vergleich Alter, NIHSS und GCS Überlebende vs. Verstorbene

	Mittelwert		Median		Standardabweichung	
	Verstorbene	Überlebende	Verstorbene	Überlebende	Verstorbene	Überlebende
Alter	74,9	64	77	65,5	5,9	12,3
GCS	8,2	12	8	13	3,4	2,8
NIHSS	20,4	14,4	21,5	16	6,3	6,7

Wie in den Abb. 57 - 59 und Tab. 8 ersichtlich, sind die Unterschiede in mittleren und medianen Werten als eindeutig zu beschreiben. Das Alter und die NIHSS waren bei den Verstorbenen größer als bei den Überlebenden. Anders bei GCS, hier waren die Werte bei den Verstorbenen kleiner als bei den Überlebenden. Die Streuungen der Parameter bezüglich des Alters und der NIHSS waren bei den Überlebenden größer als bei Verstorbenen und bezüglich der GCS bei Verstorbenen größer als bei Überlebenden.

5.4.2. Korrelationen von Parametern mit dem Outcome

Im Rahmen der Suche nach prognostischen Faktoren des dreimonatigen funktionellen Outcomes bei Überlebenden konnten trotz hoher Mortalität (und dadurch niedrige Zahl der nach drei Monaten diesbezüglich befragten Patienten) folgende Trends und Korrelationen festgestellt werden:

- positive signifikante Korrelation mRS nach drei Monaten versus PI-kontralateral bei der Erstuntersuchung: $p=0,041$, $r=0,379$ (alle Patienten)
- positiver Trend mRS nach drei Monaten versus PI-ipsilateral bei der Erstuntersuchung: $p=0,078$, $r=0,469$ (Verstorbene während des Aufenthaltes und SDH-Patienten nicht berücksichtigt)
- negativer Trend BI nach drei Monaten versus PI-ipsilateral bei der Erstuntersuchung: $p=0,084$, $r=-0,478$ (Verstorbene während des Aufenthaltes und SDH-Patienten nicht berücksichtigt)
- positive signifikante Korrelation mRS nach drei Monaten versus Alter: $p=0,01$, $r=0,424$ (alle Patienten)

Als statistisch signifikante prognostische Faktoren des funktionellen Outcomes bei Überlebenden konnten also PI-kontra und das Alter der Patienten identifiziert werden. Aufgrund der obengenannten Trends des PI-ipsilateral mit dem BI und der mRS nach drei Monaten darf vermutet werden, dass auch dieser Parameter prognostische Bedeutung haben könnte.

Bei den Patienten mit einer ICB konnte folgendes festgestellt werden:

- positiver Trend mRS nach drei Monaten versus Gesamtvolumen bei der Erstuntersuchung: $p=0,077$, $r=0,385$
- positive signifikante Korrelation mRS nach drei Monaten versus Ödemvolumen bei der Erstuntersuchung: $p=0,049$, $r=0,428$

Beide - Gesamt- und Blutungsvolumina - scheinen also Parameter des funktionellen Outcomes bei Überlebenden mit ICBs zu sein, wobei das Signifikanzniveau nur bei dem Ödemvolumen erreicht wurde.

5.5. Kasuistiken und einzelne Beobachtungen

5.5.1. Dekompressive Kraniektomie

Drei der Studienpatienten wurden kraniektomiert: ein Patient mit linkshirnigem Mediainfarkt, einer mit einer SAB, ein weiterer mit intracerebraler Blutung und eine Patientin mit Herpesenzephalitis (beidseitige Kraniektomie). Die Patienten mit der Enzephalitis und der ICB hatten nach drei Monaten einen mRS von 5, der Patient mit dem Mediainfarkt mRS von 2.

Bei zwei von diesen Patienten konnten direkt vor und nach der Kraniektomie eine duplexsonographische Untersuchung durchgeführt werden, die Tabelle 9 zeigt die erhobenen Flussparameter:

Tabelle 9 – Änderung der Flussparameter infolge einer dekompressiven Kraniektomie bei Patienten 5 und 27, die rot markierten Werte fielen nach der Kraniektomie, die grünen stiegen an

Art der Raumforderung /Kraniektomie	Enzephalitis		Mediainfarkt	
	vor	nach	vor	nach
PI-ipsi	1,14	0,85	1,44	0,64
Pi-kontra	1,06	1,1	1,05	1,19
PI-Ratio	1,08	0,78	1,37	0,53
Mean-Ratio	0,96	1,09	1,49	0,87

Es ist anzumerken, dass PI-ipsilateral, -kontralateral und –Ratio in beiden Fällen gleichgerichtete Veränderungen zeigten. Die Veränderungsrichtungen der Mean-Ratio waren dagegen bei den Patienten unterschiedlich.

5.5.2. Aktive Blutung im Ultraschall

Bei einem Patienten mit einer intracerebralen Blutung und SAB, initial unklarer Genese wurde eine Duplexsonographie kurz nach dem Auftreten einer Verschlechterung des neurologischen Status durchgeführt. Es konnte in dem Moment eine akute Einblutung von einem Mediaaneurysma in Form von bewegender und wirbelnder Flüssigkeit intracerebral im B-Bild dargestellt werden.

Aufgrund der klinischen Zeichen einer cerebralen Einklemmung und bei dem obengenannten Ultraschallbild erfolgte als Ultima Ratio eine notfallmäßige Absaugung des frischen Blutes mittels eines Absaugkatheters durch den Einstichkanal der intrakraniell liegenden Drainage nach einer Hämatomausräumung. Der Patient überlebte den Eingriff, blieb aber schwer betroffen mit einer mRS nach drei Monaten von 5.

5.5.3. Überlebt trotz massiver Mittellinienverlagerung

Als interessante Kasuistik soll ein männlicher Patient (Nr. 35) vorgestellt werden, der wegen eines ACI- und MCA-Verschlusses links im Sinne eines periokklusionellen Mediainfarktes einen schweren, am ehesten kardioembolischen ischämischen Schlaganfall erlitt. Erst am dritten Tag nach dem Ereignis entwickelte er eine ausgeprägte Schwellung der linken Hemisphäre, die zur einen Vigilanzverschlechterung führte.



Abbildung 60 – CT-Bild des Patienten mit raumforderndem Mediainfarkt links und massiver MLV
(Radiologische Klinik des Klinikums Minden, Prof. Reinbold)

Das Kontroll-CCT zeigte eine massive MLV die am fünften Tag 14 mm (16,55 mm im Ultraschall) erreichte (Abb. 60). PI-ipsilateral und Pi-Ratio konnten bei MCA-Verschluss nicht zuverlässig erhoben werden. Unter der konservativen Therapie fiel der initiale kontralaterale PI von 1,52 auf 1,17 bei gleichzeitigem Anstieg von MFG auf der nicht betroffenen Seite. Der Patient wurde wegen des Alters (66J) und insgesamt schlechter Prognose nicht kraniektomiert. Trotzdem überlebte er das Ereignis und wurde in die Phase B-Reha entlassen.

5.5.4. Patientensituation nach drei Monaten

Sehr häufig bekam der Autor bei den telefonischen Gesprächen zur Outcome-Beurteilung spontane, sehr positive Rückmeldungen bezüglich der intensivmedizinischen Behandlung und der aktuellen Lebensumstände der Patienten. Auch bei schwer betroffenen Patienten mit einer mRS von 4 oder 5 war die Aussage: „er ist zwar schwer körperlich betroffen, wir freuen uns aber, dass er lebt und wir sind uns sicher, dass er auch dankbar ist“ keine Seltenheit. Diese Bemerkung, die auch im Rahmen der internen Besprechung anderen Kollegen unserer Klinik mitgeteilt wurde, lässt sich zwar nicht statistisch objektivieren, zeigt aber wie schwierig es ist, eine objektive Definition eines befriedigenden Outcomes zu erfassen.

6. Diskussion

6.1. Mittellinienverlagerung (MLV)

6.1.1. Zuverlässigkeit der duplexsonographischen MLV-Messungen

Schon in den 70iger Jahren wurde zunächst mittels Ultrasonographie (Chen und Hung 1973, Reiher et al. 1971) und später mittels CCT die Verschiebung der Doppelechos des dritten Ventrikels und anderen Mittelhirnstrukturen infolge einer supratentoriellen Raumforderung gezeigt (Hahn et al. 1976, Stovring 1977). Das von Stovring in 1977 vorgeschlagene Konzept des sog. „Shieldings“ (Stovring 1977) des kontralateralen Temporallappens durch Mittelhirnbarriere erklärte die Bedeutung der Mittellinienverlagerung als Indikator der drohenden cerebralen Herniation bei steigendem intracerebralem Druck infolge einer einseitigen Raumforderung. In den ersten Arbeiten zu diesem Thema wurden konkurrierend die Lage von der Zirbeldrüse (Hahn et al. 1976) und die Verschiebung des dritten Ventrikels (Reiher et al. 1971) bestimmt. Spätere Arbeiten konzentrierten sich auf die Bestimmung der Verlagerung des dritten Ventrikels (Gerriets et al. 1999, Seidel et al. 1996). Diverse Studien zeigten überwiegend bei kleinen Patientenkollektiven die Zuverlässigkeit duplexsonographischer MLV-Messungen im Vergleich zur Computertomographie (Bertram et al. 2000, Burgemeister 2007, Gerriets et al. 1999, Gerriets et al. 2001, Llompарт Pou et al. 2004, Seidel et al. 1996, Seidel et al. 2005, Tang et al. 2006, Woydt et al. 1996), siehe auch Kapitel **2.3.1.** Verschiedene Autoren behaupten, dass die Rolle der duplexsonographischen MLV-Messungen besonders bei der Verlaufsuntersuchung von Intensivpatienten groß sei (Bertram et al. 2000, Gerriets et al. 1999, Gerriets et al. 2001, Stolz et al. 1999). Trotz der diversen Limitationen der Methode, wie Subjektivität, Insuffizienz des temporalen Schallfensters und der Verschiedenheit der pathologischen Prozesse, wie z. B. symmetrische Kompression der basalen Zisternen, die in dem duplexsonographischen Bild nicht als pathologisch erkannt werden könnten, kann sie besonders im Follow-up der Patienten mit primär bekannter Problematik nützlich sein (Llompарт Pou et al. 2004).

Die vorliegende Studie soll die Zuverlässigkeit der Methode bei einem gemischten Patientenkollektiv, so wie es auf einer neurologischen und neurochirurgischen Intensivstation vorkommt, im Vergleich zu den zurzeit als Goldstandard geltenden bildgebenden Verfahren CCT und cMRT (Stolz et al. 1999, Tang et al. 2006) prüfen. Dem Autor sind nur zwei Studien bekannt, die ein gemischtes Patientenkollektiv (ICBs und ischämische Schlaganfälle) in dieser Hinsicht untersuchten (Bertram et al. 2000, Stolz et al. 1999). In der vorgestellten Arbeit wurden außer Patienten mit spontanen ICBs und ischämischen Hirninfarkten auch weitere akute Raumforderungen unabhängig von ihrer Art untersucht, darunter Patienten mit hämorrhagisch transformierten ischämischen Infarkten, SDHs, traumatischen ICBs und raumfordernder Herpesenzephalitis. Trotz der offensichtlichen Nachteile einer inhomogenen Patientenpopulation, wurde breites Spektrum unterschiedlicher raumfordernder Pathologien rekrutiert, um die Frage nach dem universellen Einsatz der Methode zu beantworten.

Durch eine sehr hohe und höchstsignifikante Korrelation zwischen den MLV-Messungen mittels der Duplexsonographie und der radiologischen Bildgebung ($p < 0,001$, $r = 0,929$, siehe Kapitel 5.2.1., Abb. 33) konnte gezeigt werden, dass die Zuverlässigkeit der Bestimmung der MLV mittels TCD auch in diesem Kollektiv sehr gut war. Zum Vergleich zeigten sich in den bisherigen Studien folgende Korrelationskoeffizienten: 0,88 bei traumatischer ICB (Llompart Pou et al. 2004), 0,94 bei einem gemischten Kollektiv mit ICBs und Ischämien (Bertram et al. 2000), 0,93 (Stolz et al. 1999) oder 0,87 (Seidel et al. 1996) bei den Patienten mit einer Ischämie und 0,91 bei den Patienten mit einer ICB (Tang et al. 2006). Erwähnenswert ist, dass statistische Parameter der Korrelation zwischen MLV-Messungen mittels CCT und TCD vergleichbar mit denen sind, die von zwei Untersuchern mittels gleicher Meßmethode auf CCT- und cMRT-Bildern erhoben wurden ($p < 0,001$, $r = 0,955$, siehe Kapitel 5.2.1., Abb. 34). Beim Betrachten der graphischen Darstellung der Korrelation MLV-CT vs. MLV-Duplex (Abb. 33) fällt auf, dass die Streuung der Messungen bei MLV-Werten über 10 mm deutlich zunimmt. Die in der Abb. 34 graphisch dargestellte Korrelation MLV-CT vs. MLV-CT-Kontrolle ("intraobserver reproducibility") zeigt dagegen eine gleichmäßige Streuung in allen Bereichen. Es handelte sich hier also um einen Sondereffekt der Duplexmessungen. Das Phänomen ist am ehesten dem Umstand zuzuschreiben, dass die hohen MLV-Werte hauptsächlich bei den Patienten mit schnell

progredienten und sehr großen Raumforderungen erhoben wurden. Die CCT-Untersuchungen wurden bei ihnen in der Regel wegen einer Verschlechterung des neurologischen Status durchgeführt. Da die Duplexmessungen im Durchschnitt erst über 4 Stunden nach der Bildgebung erfolgten (siehe Kapitel **5.1.5.**), waren größere Werte bei dem progredienten Prozess zu messen. Es lässt sich jedoch nicht ausschließen, dass es sich um technische Einschränkungen der Duplexsonographie handelte mit Schwierigkeiten, die durch massive Raumforderung stark deformierte und verlagerte Mittellhirnstrukturen im B-Bild zu identifizieren. Dies konnte zu einer Missinterpretation des B-Bildes und dadurch zu falsch angelegten Messungen geführt haben. Diese Tendenz, die „negative Deviation“ genannt wird, wurde von anderen Autoren beschrieben und diskutiert (Bertram et al. 2000, Gerriets et al. 2001).

Anders als bei den meisten bisherigen Arbeiten (Gerriets et al. 1999, Seidel et al. 1996) wurde in der vorliegenden Studie die größte Mittellinienverlagerung auf der Höhe des dritten Ventrikels auf dem radiologischen Bild gemessen (siehe Kapitel **4.3.3.**). Auch im klinischen Alltag werden die größten MLV in dem CCT oder cMRT-Bild beschrieben und anhand derer die diagnostischen und therapeutischen Entscheidungen getroffen. Im Vergleich dazu wurde mittels TCD eine räumlich standardisierte Methode benutzt (siehe Kapitel **4.3.2.**). Kritisch muss erwähnt werden, dass dadurch in manchen Fällen zwei unterschiedliche Messungen verglichen wurden: größere, maximale CT-MLV und kleinere, standardisierte Duplex-MLV. Andererseits ermöglichte dieser Vergleich eine Prüfung, welcher von diesen Werten, maximaler CT-Wert oder standardisierter Duplex-Wert, mit Volumina und Outcome besser korrelierte. In den bisherigen Studien wurden beide maximale (Marti-Fabregas et al. 2005) aber häufiger standardisierte MLV (Bertram et al. 2000, Burgemeister 2007, Gerriets et al. 1999, Gerriets et al. 2001, Stolz et al. 1999, Tang et al. 2006) mittels CCT gemessen. Unter Berücksichtigung dieses Aspektes überrascht es nicht, dass die in den Abb. 35 - 37 in Form von Säulendiagrammen dargestellten Messserien sich sichtbar voneinander unterscheiden. Die Unterschiede wurden durch die in der Tabelle 3 aufgetragenen statistischen Kerngrößen quantifiziert. Veranschaulicht wurden die Unterschiede auch in der Abb. 38 in Form von Boxplots (für Erläuterung der durch Boxplots dargestellten Parameter siehe Kapitel **4.4.**). Beim genauen Betrachten der Abb. 38 fällt auf, dass nicht nur die Mediane, sondern auch die Quantile und dadurch die

Streuung der erhobenen Messungen in der TCD kleiner als in beiden CCT-Messungen war: MLV-CT – $5,7 \pm 3,5$ mm (Median 5 mm), MLV-CT-Kontrolle $5,4 \pm 3,6$ (Median 4,7 mm) und MLV-Duplex $5 \pm 3,3$ mm (Median 4,2). Besonders bei größeren Werten werden die Unterschiede zwischen CCT und Duplex deutlicher, was als Folge einer verhältnismäßig engeren Streuung der duplexsonographischen Werte zu sehen war. Obwohl die CCT und die cMRT als Goldstandards zur Bestimmung der Mittellinienverlagerung gelten (Stolz et al. 1999, Tang et al. 2006), wird die TCD durch diese nachgewiesenen Unterschiede nicht als unzuverlässigere Methode disqualifiziert. Da die Korrelation zwischen beiden Methoden sehr hoch war, darf angenommen werden, dass die Zuverlässigkeit der beiden Methoden bei der Bestimmung der raumfordernden Wirkung eines ischämischen Infarktes oder einer Blutung vergleichbar ist. Wichtig ist auch, wie die Korrelationen zwischen den Volumina der Raumforderungen und MLV-Werten für beide Methoden aussahen (siehe Kapitel **6.1.2.**).

Die Unterschiede zwischen den in zwei Messserien erhobenen computertomographischen MLV-Werten (MLV-CT und MLV-CT-Kontrolle) entstanden wegen eines gewissen Missverständnisses, das aber unabsichtlich zu interessanten Schlüssen führte. Der ärztliche Kollege, der Kontrollmessungen der MLV auf radiologischen Bildern durchführte, bekam eine mündliche und schriftliche Einweisung über die in der Studie angewandte Messmethode. Es wurde ihm auch erläutert, dass die größte Verlagerung des dritten Ventrikels zu messen war. Fälschlicherweise wurde ihm aber nicht ausdrücklich erklärt, dass es sich nicht unbedingt um die Verlagerung der geometrischen Mitte des auf axialen Bildern gesehenen dritten Ventrikels handelte. In vielen Fällen waren die ventralen (vorderen) oder dorsalen (hinteren) Anteile des dritten Ventrikels mehr verschoben als die Mitte. Bewusst wurden die Messungen nicht wiederholt, weil sie in Folge dessen zeigen konnten, wie die Messungen der Mittellinienverlagerung durchgeführt - von zwei verschiedenen Untersuchern - trotz Anwendung der gleichen Methode variieren können und dass diese Variationen im Vergleich mit Duplex- und CT-Messungen nicht wesentlich größer waren. Durch die Anwendung von Wilcoxon-Tests konnte die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Messserien bestätigt werden.

Zusammenfassend ist die Zuverlässigkeit der TCD in Hinsicht auf MLV-Messungen im Vergleich zu der als Goldstandard geltenden Computertomographie sehr hoch und wurde sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch in einigen früheren Studien belegt. Trotzdem bestehen gewisse Einschränkungen der Methode wie z. B. der Möglichkeit einer Fehlmessung bei hohen MLV-Werten oder die Unfähigkeit, die MLV nicht beeinträchtigende pathologische Veränderungen wie eine beidseitige Mittelhirnkompression, zu erkennen. Obwohl die Methode alleine zum Follow-up der Intensivpatienten mit bekannter supratentorieller raumfordernder Pathologie gut geeignet ist, soll sie wegen der obengenannten Einschränkungen eventuell durch die Erhebung zusätzlicher Parameter, z. B. Flussparameter der basalen Hirnarterien, die von der Verlagerung der Mittelhirnstrukturen unabhängig sind, ergänzt werden.

6.1.2. MLV als Korrelat der raumfordernden Volumina

Wichtig für den praktischen Einsatz von MLV-Messungen beim Follow-up von Intensivpatienten mit intracerebralen Raumforderungen ist die Frage, ob die MLV das Ausmaß der Raumforderung zuverlässig widerspiegelt. Aus eigener Erfahrung des Autors ist die Zunahme der Raumforderung die häufigste Fragestellung bei einer Kontroll-CCT oder -cMRT (Zazulia et al. 1999). Das Ausmaß der Raumforderung wird als zuverlässiger Prädiktor des schlechten Outcomes und Mortalität gesehen (Broderick et al. 1993, Gebel et al. 2002b, Marti-Fabregas et al. 2003, Tang et al. 2006) und ist also für die klinische Entscheidung über die Art der weiteren Therapie von großer Relevanz (Gerriets et al. 1999). Intensivpatienten mit akuten supratentoriellen Raumforderungen sind häufig komatös oder tief sediert (Prange und Bitsch 2004). Die Frage nach der Verschlechterung der intrakraniellen Situation kann häufig klinisch nicht beantwortet werden. Hier könnten duplexsonographische MLV-Messungen eine wichtige Ergänzung der Diagnostik darstellen und einen Teil der Bildgebungskontrollen ersetzen (Gerriets et al. 2001). In bisherigen Studien wurden mittlere positive Korrelationen zwischen MLV und dem Volumen der Raumforderung gefunden: beim Hirninfarkt (Burgemeister 2007) oder ICB (Tang et al. 2006, Zazulia et al. 1999). Ähnlich konnte in einer tierexperimentellen Studie eine mittlere signifikante Korrelation der

MLV auf dem T2-MRT-Bild mit dem Ausmaß der Hirnschwellung nach einem ischämischen Schlaganfall bei Ratten beschrieben werden (Walberer et al. 2007). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen bei dem untersuchten Patientenkollektiv eine mittlere signifikante Korrelation zwischen den Gesamtvolumina der Raumforderungen und mittels TCD und radiologischer Bildgebung gemessenen MLV (Abb. 39 und 40). Wegen der deutlichen Streuung der Messwerte, die am ehesten dem inhomogenen Patientenkollektiv zuzuschreiben war, ließ die duplexsonographische MLV-Messung keinen sicheren Rückschluss auf das raumfordernde Volumen zu. Bei einer duplexsonographisch gemessenen MLV um 5 mm konnte das Gesamtvolumen der Raumforderung beispielweise von Null bis über 200 ml variieren (siehe grauen Streifen in der Abb. 39). Die Analyse der Ergebnisse der Studien zu diesem Thema (Burgemeister 2007, Gerriets et al. 2001, Marti-Fabregas et al. 2005, Tang et al. 2006) bestätigt einen im klinischen Alltag anerkannten Fakt, dass die raumfordernde Wirkung einer intracerebralen Blutung andere Charakteristika aufweist als die eines ischämischen Infarktes. Aus diesem Grund wurde die statistische Analyse der Ergebnisse auch separat für die Patienten mit einer ICB und einer Ischämie durchgeführt.

Statistisch schlechtere geringe bis mittlere signifikante Korrelationen bei der Untergruppe mit den ischämischen Infarkten zeigten ein interessantes Ergebnis für die MLV-Messungen bei den Gesamtvolumina unter 200 ml (Abb. 41). In diesem Bereich war die Streuung der mittels der TCD gemessenen MLV-Werte sehr gering. Es handelte sich lediglich um 12 Messungen, so dass ein Zufall nicht auszuschließen ist. In der Arbeit von Burgemeister (Burgemeister 2007) war eine solche Verteilung der duplexsonographischen MLV-Werte nicht zu beobachten. Andere Vergleichsstudien fehlen.

Bei der Untergruppe der Patienten mit ICBs waren die Korrelationen zwischen den MLV und dem Blutungsvolumen besser. Es ließen sich klinisch relevante, hohe und höchstsignifikante Korrelationen, besonders für die duplexsonographischen MLV-Messungen, mit diesen Volumina feststellen, deren Streuungen, nach dem Ausschluss der Extremausreißer, in subjektiv gewählten und relativ breiten Rahmen blieben (siehe graue Bereiche in den Abb. 44 und 46). Die semiquantitative Berechnung des Volumens, das zu 1 mm MLV-Duplex führt, zeigte eine große Streuung (siehe Kapitel 5.2.2.) und ist daher nur von fraglicher

klinischer Relevanz. Wenn aber berücksichtigt wurde, dass die Verlagerung der Mittellinie nicht nur von der Größe sondern auch von der Lage der ICB abhängig ist (Zazulia et al. 1999), war das Ausmaß der Streuung der MLV-Messwerte mäßig. Zur Veranschaulichung dieser Problematik sind in den Abbildungen 61 und 62 die CCT-Bilder von Patienten Nr. 14 und 22 als Beispiele für zwei Raumforderungen mit unterschiedlicher Größe und Lage und dadurch bedingte unterschiedliche MLV dargestellt.

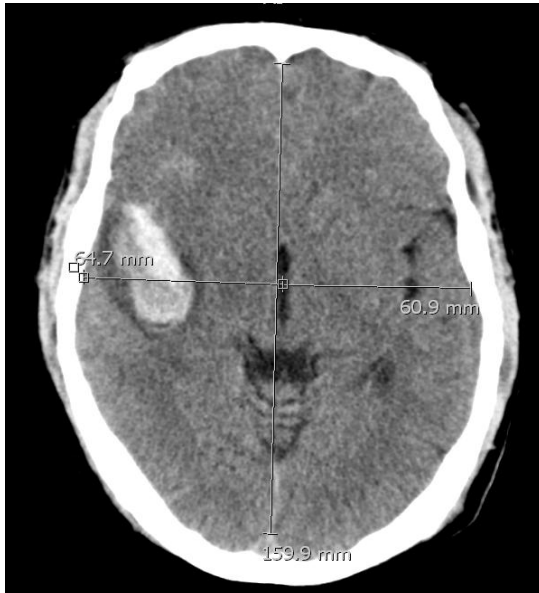


Abbildung 61 – CCT-Bild eines Patienten (Nr. 14) mit subkortikaler ICB; Gesamtvolumen = 34,41 ml; CT-MLV = 1,9 mm (Radiologische Klinik des Klinikums Minden, Prof. Reinbold)



Abbildung 62 – CCT-Bild eines Patienten (Nr. 22) mit Stammganglien-ICB; Gesamtvolumen = 9,17 ml; CT-MLV = 6,1 mm (Radiologische Klinik des Klinikums Minden, Prof. Reinbold)

Eine kleinere Stammganglienblutung (Abb. 62) verursachte eine deutlich prominentere MLV als eine größere aber subkortikale ICB (Abb. 61). Zusätzlich kann die MLV durch viele andere Faktoren, wie z. B. das Ausmaß der Hirnatrophie, die apikale Lage der Raumforderung oder die Foramen-Monroi-Blockade beeinflusst werden. Die Wertigkeit der duplexsonographischen MLV-Messungen darf anhand der Korrelation mit dem Volumen der Raumforderung nur unter Berücksichtigung der obengenannten Faktoren beurteilt werden.

Die grauen Zonen in den Abbildungen 44 und 46, die die Streuung der MLV-Messwerte in Beziehung zu den raumfordernden Volumina unabhängig von ihrer Lage zeigen, liefern in dieser Hinsicht einen starken Hinweis darauf, dass bei dem Monitoring der Patienten mit einer ICB eine Zu- oder Abnahme der Raumforderung ohne Veränderung ihrer anatomischen Lage durch eine mittels

TCD gemessen MLV zuverlässig widerspiegelt werden könnte (Zazulia et al. 1999).

Die MLV-Messungen mittels TCD zeigten insgesamt etwas bessere Korrelationen mit Volumina der Raumforderungen als Messungen mittels radiologischer Bildgebung ($r=0,692$ vs. $r=0,605$ bei Gesamtvolumen, $r=0,679$ vs. $r=0,605$ bei Blutungsvolumen und $r=0,575$ vs. $r=0,515$ bei Ödemvolumen). Verantwortlich dafür war wahrscheinlich die im Kapitel **6.1.1.** diskutierte Auswahl einer „Maximalmethode“ für CCT und cMRT und einer standardisierten Methode für TCD. Es würde sich hier also eher um eine Überlegenheit der standardisierten Messmethode gegenüber der „Maximalmethode“ und nicht der Duplexsonographie gegenüber der Schnittbildgebung handeln. Immerhin ist die Aussagekraft der duplexsonographischen Messungen sicherlich nicht schlechter als die der radiologischen.

Der Einfluss der Ödemvolumina bei der ICB auf die MLV relativiert sich durch die Ergebnisse dieser Studie etwas (Abb. 47 und 48). Die Korrelationen dieses Parameters mit den MLV waren schwächer als bei den Gesamt- und Blutungsvolumina. Andererseits war dieses Ergebnis im Hinblick auf die Tatsache, dass das Ödemvolumen mit dem Blutungsvolumen nur eine schwache Korrelation zeigt (Gebel et al. 2002a) nicht überraschend. Anders als das Hämatom entwickelt sich das perifokale Ödem langsam und weist pathophysiologisch andere Merkmale auf, die einige Ähnlichkeiten mit einem ischämischen Infarkt zeigen (siehe Kapitel **2.1.2.**). Die Bedeutung des perifokalen Ödems für die raumfordernde Wirkung einer ICB ist in den bisherigen Studien nicht ausführlich untersucht worden, scheint aber der raumfordernden Wirkung des Hämatoms nicht gleichwertig zu sein (Gebel et al. 2002a, Gebel et al. 2002b, Marti-Fabregas et al. 2005).

Zusammenfassend wurde gezeigt, dass die duplexsonographische MLV-Messungen eine mittlere signifikante Korrelation mit den Volumina der supratentoriellen Raumforderungen unabhängig von ihrer Art zeigen. Bei ICB-Patienten zeigten sich hohe Korrelationen der MLV mit den Gesamt- und Blutungsvolumina, die mit Vorsicht sogar zu einer groben Schätzung der Größe des Gesamtvolumens oder Hämatoms benutzt werden können. Bei den Patienten mit ischämischen Hirninfarkten zeigten sich statistisch schlechtere aber

signifikante Korrelationen mit raumfordernden Volumina. Hier wären weitere Arbeiten bei insgesamt nicht befriedigendem Wissenstand notwendig. Die duplexsonographischen MLV-Messungen zeigten tendenziell sogar eine bessere Korrelation mit den Volumina als die radiologischen Messungen.

Eine etwaige Ergänzung der MLV-Messungen durch die Bestimmung der Flussparameter der MCA, besonders bei massiven Raumforderungen, wo ihre Zuverlässigkeit abfällt, könnte sinnvoll sein und wird nachfolgend diskutiert.

6.2. Flussparameter als sinnvolle Ergänzung der MLV-Messung

Ein wesentliches Ziel der vorliegenden Arbeit war die Prüfung der Frage, ob die Bestimmung der Flussparameter der MCA eine sinnvolle Ergänzung der duplexsonographischen MLV-Messungen beim Follow-up von Intensivpatienten mit supratentoriellen Raumforderungen ist.

Die Grundlage für die Arbeiten über die Hämodynamik bei intrakraniellen Raumforderungen sind die Beobachtungen von Gosling und King, die schon in den 70iger Jahren einen wichtigen Parameter zur Beschreibung des arteriellen Flussprofils definierten – den Pulsatilitätsindex (PI) (Gosling und King 1974) (Definition im Kapitel 4.3.2.). Weiterhin wurde von Gosling ein druckabhängiges, dem Stromkreislauf ähnliches Modell des Flusses in peripheren Arterien vorgeschlagen (Gosling et al. 1991). Laut dieses Modells kann der Pulsatilitätsindex des Flusses einer intracerebralen Arterie aufgrund des sog. „back pressure“ – P_z berechnet werden. P_z entsteht aus der Summe des intracerebralen Druckes und des vasomotorischen Gefäßtonus und wird hämodynamisch durch PI reflektiert (Gosling et al. 1991). PI ist bei der Annahme eines konstanten Gefäßtonus und Pulsdruckes (der hat nur sehr geringen Einfluss auf den PI hat (Gosling et al. 1991)) nur vom intracerebralen Druck anhängig. In diesem Modell ist der PI nicht vom Beschallungswinkel abhängig (Arning 2002, Gosling et al. 1991). Versuche, duplexsonographische Flussparameter beim Monitoring des intracerebralen Druckes anzuwenden, bestätigten diese Abhängigkeiten (Asil et al. 2003, Homburg et al. 1993, Ursino et al. 1998). Spätere Arbeiten übertrugen die Theorie in die Praxis, indem sie zeigten, dass es bei der Steigerung des intrakraniellen Druckes, der mit einem Abfall des cerebralen Perfusionsdruckes einhergeht (siehe Formel in der Tab. 2), zwei verschiedene,

beinahe lineare Änderungsbereiche des PIs gibt. Bei leichter bis moderater Steigerung (CPP > 40 - 45 mm Hg) ist die Dynamik des PI-Anstieges nur gering, bei extremer Steigerung (CPP < 40 - 45 mm Hg) wird die Kurve des PI-Anstieges deutlich steiler und es treten extreme Werte auf (Ursino et al. 1998) (Abb. 63).

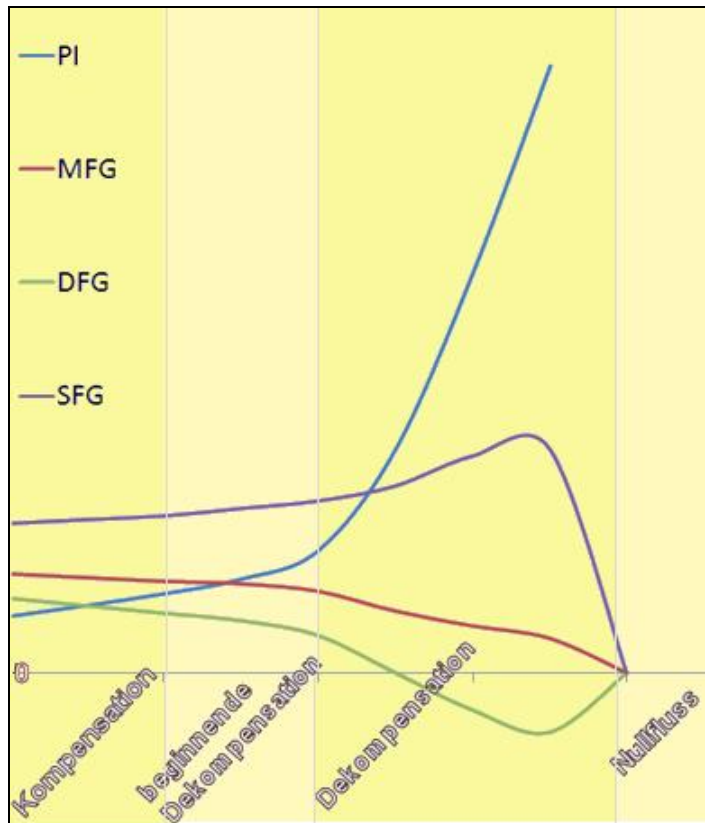


Abbildung 63 – Veränderungen der intrakraniellen Flussparameter bei steigendem ICP
(Bellner et al. 2004, Hassler et al. 1988, Ursino et al. 1998)

In der ersten Phase wird die Drucksteigerung durch die Minderung des vasomotorischen Tonus teilweise kompensiert und danach, beim Versagen dieses Schutzmechanismus, steigt der PI unkontrolliert (Ursino et al. 1998). Passend dazu ist eine gute Korrelation zwischen PI und ICP (oder CPP) nur separat für diese zwei Bereiche zu finden und eine nur mittlere Korrelation, wenn der gesamte Messbereich betrachtet wird (Bellner et al. 2004). Die Änderungen der Flussparameter bei der Zunahme des ICPs wurden durch Forschungen über den normalen Verlauf der territorialen ischämischen Hirninfarkte bestätigt. Es wird eine Steigerung des PIs infolge der Entwicklung des postischämischen Hirnödems beschrieben (Asil et al. 2003). Die Entwicklung bzw. Richtung des diastolischen Flusses der intracerebralen Arterien lässt semiquantitative Aussagen über die Höhe des ICPs (oder CPPs) zu. Bei steigendem ICP (abfallendem CPP) kommt es zunächst zur diastolischen Entschleunigung, die vom diastolischen Nullfluss und

letztendlich von einer negativen Diastole gefolgt wird (Hassler et al. 1988, Shiogai et al. 1990). Es wurde sogar versucht, die Analyse der Duplexflussskurven als nicht-invasive Methode zur quantitativen CPP-Bestimmung anzuwenden (Bhatia und Gupta 2007). Das Verhalten der MFG während der Steigerung des ICPs scheint triphasisch zu sein. Zunächst bleibt sie konstant trotz des steigenden PIs, danach kommt es bei einer beginnenden Dekompensation zu einem langsamen Abfall und in der letzten Phase einer kompletten Dekompensation fällt sie abrupt ab (Ursino et al. 1998). Einige Studien bestätigten deutlich reduzierte MFG-Werte bei Patienten mit akut aufgetretenem ICP-Anstieg (Marti-Fabregas et al. 2003, McQuire et al. 1998, Newell et al. 1997, Ursino et al. 1998). Der MFG-Abfall scheint also ein interessanter Indikator der Dekompensation bei ansteigendem ICP (oder abfallendem CPP) zu sein. Komplizierend können andere Prozesse kontraproduktiv die MFG und MFG-Ratio erhöhen (siehe Kapitel **2.3.2**) und die Beurteilung dieses Parameters dadurch erschweren (Mayer et al. 1996). Abb. 63 zeigt, dass nur PI und MFG das Potential haben, als Korrelate des intrakraniellen Druckes zu fungieren. Sie zeigen kontinuierliche, wenn auch nicht lineare Veränderungen, deren Richtung immer gleich bleibt. SFG und DFG dagegen zeigen in der terminalen Phase der Drucksteigerung umgekehrte Trends, die letztendlich in den Kreislaufstillstand (Nullfluss) übergehen (Hassler et al. 1988), so dass der Untersucher nicht sicher sein kann, ob er sich gerade auf dem abfallenden oder ansteigenden Ast der Kurve befindet.

Komplizierter sind die Druckverhältnisse, wenn eine asymmetrische Erhöhung des intrakraniellen Druckes auftritt, wie es bei den meisten Patienten mit akuten supratentoriellen Raumforderungen der Fall ist. Die Mittellinienstrukturen werden zu Recht als gewisses „Schutzschild“ gegen einseitige supratentorielle Drucksteigerung bezeichnet. Sie tragen zur Kompartimentalisierung des Gehirns bei (Stovring 1977). PI steigt auf der betroffenen Seite deutlicher als auf der gesunden, was die Folge der Druckunterschiede zwischen Großhirnhemisphären ist (Marti-Fabregas et al. 2005, Mayer et al. 1996). Die PIs in der vorliegenden Arbeit waren: PI-ipsi $1,37 \pm 0,76$ (Median 1,22) und PI-kontra $1,24 \pm 0,35$ (Median 1,21). Die Steigerung des PIs-kontra trotz der Kompartimentalisierung der Gehirnstrukturen scheint der zuverlässige Indikator der Erschöpfung der kompensatorischen Mechanismen zu sein und ist daher für die Einleitung einer hirndrucksenkenden Therapie und die Prognose von großer Relevanz (Marti-

Fabregas et al. 2003). Wie im Kapitel **2.3.2.** beschrieben, wurden positive Korrelationen der PIs von beiden Hemisphären mit dem Blutungsvolumen bei Patienten mit einer ICB gezeigt (Marti-Fabregas et al. 2005, Mayer et al. 1996, McQuire et al. 1998, Tang et al. 2006). Die Korrelationen mit Blutungs-, Ödem- und Gesamtvolumen waren entweder als mittelgradig (Marti-Fabregas et al. 2005, Tang et al. 2006) oder als gut, ipsilateral etwas besser als kontralateral beschrieben (Mayer et al. 1996). Um eine Flussasymmetrie bei akuter supratentorieller Raumforderung abzubilden, wurden PI- und Mean(MFG)-Ratios ipsilateral zu kontralateral in der Arbeit von Mayer vorgeschlagen (Mayer et al. 1996). Die PI-Ratio sollte besonders bei großen Raumforderungen erhöht sein und eine bessere Korrelation mit dem Gesamtvolumen (Blutungsvolumen + Ödemvolumen) zeigen als PIs von beiden Hemisphären, was durch eine Resistenz in kleinsten Arteriolen im Bereich des perifokalen Ödems auf der betroffenen Seite erklärt werden kann. Diese Interpretation wäre aber mit dem Stromkreislaufmodell Goslings nur dann zu vereinen, wenn angenommen würde, dass die periphere Resistenz sekundär zu Veränderungen des Pulsdruckes führt (Gosling et al. 1991).

Da es sich in der vorliegenden Arbeit um ein sehr inhomogenes Patientenkollektiv handelt, wurde für die Analyse der Korrelationen zwischen Volumina und Flussparametern nur bei der Subgruppe der Patienten mit ICBs untersucht. Die Patienten mit ischämischen Infarkten mussten aufgrund von vorgeschalteten Stenosen oder gestörten Flussparameter durch Reperfusion der Ischämiearealen ausgeschlossen werden. Da die raumfordernde und drucksteigende Wirkung von SDH dem von ICB nicht gleichwertig ist (Broderick et al. 1993, Kim 2009), wurden auch diese Patienten nicht analysiert.

In der vorliegenden Studie wurden einige Korrelationen zwischen den Volumina der Raumforderungen und Flussindizes bei der Subgruppe mit ICBs nachgewiesen. Die Korrelationskoeffizienten waren allerdings nur gering, was durch einen hohen Anteil an Patienten mit sehr großen Raumforderungen und dadurch mit massiv ansteigenden PI-Werten, die nicht zu einer linearen Verteilung passen, erklärt werden kann (Bellner et al. 2004, Mayer et al. 1996, Ursino et al. 1998). Es wurden folgende statistische Beziehung festgestellt: gering signifikante Korrelation des Gesamtvolumens vs. der PI-Ratio; geringer Trend Blutungsvolumen vs. PI-kontralateral; geringer Trend Blutungsvolumen vs. PI-

Ratio und gering signifikante Korrelation des Blutungsvolumens vs. des PI-ipsilateral (siehe Kapitel **5.3.2.**, Abbildungen 52 - 54). In Abb. 51 wurde eine negative geringe signifikante Korrelation zwischen der Mean-Ratio und dem Gesamtvolumen der Raumforderung bei Patienten mit einer ICB dargestellt. Ähnlich konnte ein negativer geringer Trend zwischen Mean-Ratio vs. Blutungsvolumen festgestellt werden. Bei all diesen, anhand der linearen Regression berechneten statistischen Korrelationen, handelt es sich um ein vereinfachtes und inkomplettes Bild der komplizierten Zusammenhänge zwischen asymmetrischen Druckverhältnissen in den intrakraniellen Kompartimenten und den Flussparametern der basalen Hirnarterien (Bellner et al. 2004, Mayer et al. 1996, Ursino et al. 1998). Die Messwerte zeigten eine deutliche Streuung, die jegliche quantitative Schätzung der Größe der Raumforderung anhand der Flussindizes unmöglich machten. Trotzdem ist die Bedeutung dieser Beobachtungen für das Follow-up von Intensivpatienten unter Berücksichtigung der Pathophysiologie der ICP-Steigerung von großer Relevanz. Bei bekanntem Ausgangspunkt erlauben die wiederholten duplexsonographischen Flussmessungen eine qualitative Aussage über die Veränderungen des intracerebralen Druckes und dadurch auch über eine Zunahme der Raumforderung. Der Anstieg von PI-ipsilateral und PI-Ratio mit gleichzeitigem Abfall der Mean-Ratio ist ein Hinweis auf eine Zunahme der Raumforderung. Wenn es noch dazu kontralateral zu einer PI-Steigerung kommt, muss eine kritische ICP-Steigerung angenommen werden, und es besteht eine dringende Indikation zur radiologischen Bildgebung. Besonders bei sehr großen Raumforderungen, bei denen eine MLV-Messung erschwert ist (Bertram et al. 2000, Gerriets et al. 2001), sind deutliche Veränderungen des Flussprofils zu erwarten. PI-Ratio und PI-ipsi können anhand der bisherigen Studien als zuverlässigste Flussparameter der Zunahme des ICPs gewertet werden (Gosling et al. 1991, Ursino et al. 1998). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen vermuten, dass genauso wie in der Arbeit von Mayer (Mayer et al. 1996), der PI-Ratio ein etwas besserer Parameter für die Zunahme des Gesamtvolumens sein könnte. Bei Zunahme des Blutungsvolumens könnte, besonders bei geringen Blutungsvolumina (Abb. 53), wegen kleinerer Streuung der Messwerte, der PI-ipsilateral als zuverlässigeres Korrelat gelten.

Die in der Abb. 50 dargestellte mittlere signifikante Korrelation bei ICB-Patienten zwischen MLV-CT und PI-Ratio mit mäßiger Streuung besonders bei $MLV < 6$ mm bestätigt die Bedeutung der PI-Ratio als Hauptflussparameter für die Zunahme des Gesamtvolumens der intracerebralen Raumforderung. Eine etwas größere Streuung der PI-Werte bei $MLV > 6$ mm ist durch eine nichtlineare Entwicklung der PI-Werte bei der Ausschöpfung der intracerebralen kompensatorischen Mechanismen zu klären (Marti-Fabregas et al. 2003). Sogar für das gesamte Patientenkollektiv (Patienten mit relevanten Stenosen wurden aber nicht ausgewertet) zeigte sich trotz der Inhomogenität des Studienkollektives eine positive signifikante geringe Korrelation zwischen MLV-CT und PI-Ratio (Abb. 49). Die bisherigen Studien wiesen sehr geringe Korrelationen von MLV-CT mit PI-ipsi- und -kontralateral bei Patienten mit einer ICB (Marti-Fabregas et al. 2005) und Ischämie (Asil et al. 2003) nach. In der vorliegenden Arbeit konnten solche Korrelationen für das gesamte Patientenkollektiv nicht festgestellt werden.

Zusammenfassend bestätigte die vorliegende Arbeit, wenn auch mit etwas schlechteren statistischen Korrelationsparametern, dass die mittels TCD gemessenen Flussparameter der basalen Hirnarterien unter Berücksichtigung der Pathophysiologie der intrakraniellen hämodynamischen Verhältnisse bei steigendem ICP die Zunahme der intracerebralen Raumforderung widerspiegeln können. Besonders bei Patienten mit einer ICB kann PI-ipsi als positives Korrelat der Blutungszunahme und PI-Ratio als positives Korrelat der Zunahme der Gesamtraumforderung betrachtet werden. Zusätzlich kann Mean-Ratio als negatives Korrelat berücksichtigt werden. Als universelles Korrelat der Zunahme der Raumforderung - unabhängig von ihrer Art - kann mit einem gewissen Vorbehalt aufgrund noch unzureichender Daten der PI-Ratio gelten.

Flussparameter sind im Vergleich zu MLV-Messungen bei nichtlinearen Veränderungen weniger alltagstauglich und komplizierter zu interpretieren. Alleine mittels dieser Parameter könnten also keine sicheren Aussagen über das Ausmaß der Raumforderung gemacht werden. Sie könnten dagegen aber als wertvolle Ergänzung der ebenfalls nicht absolut verlässlichen MLV-Messungen gelten. Besonders bei sehr großen Raumforderungen können sie wichtige und für die therapeutischen und diagnostischen Entscheidungen relevante Informationen liefern. Sollte die Zunahme des intrakraniellen Druckes keine oder wenig

Mittellinienverschiebung verursachen oder wenn wegen der Deformation der Mittelhirnstrukturen keine sichere MLV-Messung möglich ist, erbringt die Bestimmung der Flussparameter zusätzliche Informationen. Die Flussparameter zeigen ihre große Stärke in der Beurteilung der kritisch großen Raumforderungen. Ein rapider Anstieg des Pls von der gesunden Hemisphäre und ein Abfall der Mean-Ratio soll als dringender Hinweis auf Erschöpfung der intracerebralen Schutzmechanismen gesehen werden.

6.3. Mortalität und Outcome

Akute supratentorielle Raumforderungen sind immer als lebensbedrohlicher Zustand anzusehen (Prange und Bitsch 2004). Entsprechend werden die betroffenen Patienten in aller Regel auf Überwachungs- oder Intensivstationen behandelt. In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten einer Stroke Unit, sowie einer neurologischen und neurochirurgisch/anästhesiologischen Intensivstation untersucht und bis zum Entlassungstag verfolgt. Zusätzlich wurde telefonisch mittels modified Rankin Scale und Barthel-Index drei Monate nach dem Ereignis das Outcome bestimmt. Alleine schon die Sterblichkeitsrate der Studienpatienten sagt viel über die Schwere der Erkrankungen. Von 42 Patienten, die an der Studie teilnahmen, verstarben 13 im Krankenhaus und drei weitere kurz nach der Entlassung – fast 40% der Studienteilnehmer (siehe Kapitel 5.1.6. und Abb. 30). Ein Viertel der Studienpatienten waren Menschen im Alter ≤ 60 Jahre (11 Patienten, Abb. 25), bei denen nach aktuellem Wissenstand eine dekompressive Kraniektomie in Frage kommt (Hacke et al. 2008). 31 Patienten (74%) hatten vor dem Ereignis einen mRS von 0 oder 1, waren also komplett selbstständig im Alltag, nach dem Ereignis nur 5 (12%), siehe auch Kapitel 5.1.6..

Diese Daten zeigen, wie wichtig es ist, zuverlässige prognostische Faktoren zu finden, die möglichst schon bei der Aufnahme Patienten mit einem hohen Risiko eines schlechten Outcomes oder einer Mortalität identifizieren.

Das Risiko an einer supratentoriellen Raumforderung zu versterben, ist in der akuten Phase mit der Steigerung des ICPs verbunden, im chronischen Stadium dagegen stehen andere, nicht unbedingt neurologische Ursachen im Vordergrund (Heuschmann et al. 2004, Marti-Fabregas et al. 2005). Die Möglichkeit einer frühzeitigen, nicht-invasiven Erkennung steigender ICP Werte wäre von großer

Bedeutung. Die Duplexsonographie bietet mittels Bestimmung der MLV und der Flussparameter der basalen Hirnarterien die nichtinvasive Verlaufsuntersuchung von Patienten mit Raumforderungen.

Als gut bewährte und in der Praxis benutzte klinische Prädiktoren des schlechten kurzfristigen Outcomes und Mortalität gelten niedrige GCS und hohe NIHSS-Werte bei der Aufnahme (Broderick et al. 1993, Burgemeister 2007, Davis et al. 2006, DeGraba et al. 1999, Heuschmann et al. 2004, Marti-Fabregas et al. 2003, Nath et al. 1983, Tang et al. 2006).

In der vorliegenden Arbeit wurde nach signifikanten Unterschieden zwischen Patienten, die nach drei Monaten am Leben waren und Verstorbenen gesucht. Es wurde das gesamte Patientenkollektiv analysiert, wobei ein zu erwartender höchstsignifikanter Unterschied hinsichtlich des initialen NIHSS ($14,4 \pm 6,7$ Punkte, Median=16 bei Überlebenden vs. $20,4 \pm 6,3$ Punkte, Median=21,5 bei Verstorbenen) und GCS ($12 \pm 2,8$ Punkte bei Überlebenden, Median=13 vs. $8,2 \pm 3,4$ Punkte bei Verstorbenen, Median=8) nachgewiesen wurde (Abb. 58 - 59, Tab. 8). Höchstsignifikant unterschiedlich war auch das Alter (64 ± 12 Jahre, Median=66 bei Überlebenden und 75 ± 6 Jahre, Median=77 bei Verstorbenen (Abb. 57, Tab. 8). Die drei Parameter scheinen die stärksten Mortalitätsprädiktoren zu sein. Ferner konnten signifikante Unterschiede in den Gesamtvolumina bei allen Patienten (Abb. 55 und Tab. 6) und im Volumen des perifokalen Ödems bei den Patienten mit einer ICB (Abb. 56 und Tab. 7) festgestellt werden. Die Ergebnisse der früheren Studien bestätigen, dass diese Variablen mit erhöhtem Mortalitätsrisiko bei einem Hirninsult verbunden sind (Broderick et al. 1993, Davis et al. 2006, Marti-Fabregas et al. 2003, Mayer et al. 1996, Nath et al. 1983). Auch bei SDH-Patienten konnten Korrelationen zwischen klinischen Parametern, Blutungsvolumen und MLV versus funktionales Outcome gezeigt werden (Kim 2009). Im Gegensatz zu den bisherigen Studien (Davis et al. 2006) konnte in der vorliegenden Arbeit das Blutungsvolumen bei zu kleiner Patientenzahl nicht sicher als Mortalitätsprädiktor identifiziert werden. Trotz auffälliger Unterschiede hinsichtlich der mittleren Werte (Überlebende 46 ± 32 ml, Median=44 ml vs. 78 ± 64 ml, Median=62 ml bei Verstorbenen) wurde das Signifikanzniveau bei $p=0,1$ nicht erreicht. Das Ergebnis kann höchstens als Trend betrachtet werden, der mit früheren Erkenntnissen übereinstimmt.

Enttäuschenderweise konnten auch keine Unterschiede bezüglich der mittels Duplexsonographie gemessenen MLV für das gesamte Patientenkollektiv gezeigt werden. Dieser Duplexparameter zeigte sich also bei dem inhomogenen Patientenkollektiv in der vorliegenden Arbeit im Gegensatz zu Ergebnissen bei Patienten mit einer ICB (Marti-Fabregas et al. 2003, Nath et al. 1983) und Ischämie (Gerriets et al. 1999) zur Prädiktion der Mortalität nicht geeignet. Auch eine Korrelation für die im Verlauf maximale MLV konnte nicht nachgewiesen werden.

Trotz niedriger Patientenzahlen konnten zwei Trends in Bezug auf die intracerebralen Flussparametern gezeigt werden, die Überlebende von Verstorbenen trennen. Der im Rahmen der Erstuntersuchung gemessene Pulsatilitätsindex kontralateral betrug bei Überlebenden $1,14 \pm 0,26$, (Median 1,12) und bei Verstorbenen $1,39 \pm 0,43$ (Median 1,29), $p=0,062$. Der Mean-Ratio von der Erstuntersuchung betrug bei Überlebenden $0,99 \pm 0,37$ (Median 0,9) und bei Verstorbenen $0,81 \pm 0,43$ (Median 0,7), $p=0,078$. Die zwei Flussparameter scheinen also zu einer erhöhten Mortalität zu prädisponieren, was auch in früheren Studien bereits festgestellt wurde (Asil et al. 2003, Marti-Fabregas et al. 2003, Marti-Fabregas et al. 2005). Unter Berücksichtigung der im Kapitel **6.2.** beschriebenen Veränderungen der Flussprofile der basalen Hirnarterien bei steigendem ICP ist auch zu erwarten, dass genau diese beiden Indikatoren der Ausschöpfung der intracerebralen Schutzmechanismen am engsten mit der Mortalität verbunden sind.

Die Veränderungen der intracerebralen Hämodynamik reflektieren die Schwere der Betroffenheit des Gehirns durch die akute Raumforderung (Asil et al. 2003, Barazangi und Hemphill 2008, Tang et al. 2006). Passend dazu konnte in der Arbeit von Marti-Fabregas eine Korrelation zwischen PIs beider Hemisphären und klinischen Parametern gezeigt werden (Marti-Fabregas et al. 2005). Es konnte sogar statistisch errechnet werden, dass die Erhöhung des kontralateralen PIs um den Wert 1 das Mortalitätsrisiko innerhalb der nächsten 30 Tage verdoppelt. Der Schwellenwert $PI\text{-kontralateral} > 1,75$ für ICB-Patienten zeigte in zitierter Arbeit eine Sensitivität von 80% und Spezifität von 94% bezüglich der Vorhersage eines letalen Outcomes. In der vorliegenden Arbeit überlebten zwei von vier Patienten mit $PI\text{-kontra}$ von mehr als 1,75. Die Zuverlässigkeit dieses Schwellenwertes für ein heterogenes Patientenkollektiv erscheint daher fraglich. Semiquantitative

Beobachtungen der Flussprofile in der Arbeit von Shiogai (Shiogai et al. 1990) an den Patienten mit strukturellen Hirnschädigungen führen zu gleichen Schlüssen und zwar, dass retrograde diastolische Flüsse (sehr hohe PIs und niedrige MFG) als kritisch für das Gehirn anzusehen sind und mit einer erhöhten Mortalität verbunden sind (Phase der Dekompensation in Abb. 63). Für die Aussage über die Schwellenwerte für Mean-Ratio und der Spezifität und Sensitivität dieses Parameters zur Prädiktion der Mortalität fehlen Studien. Anhand der Daten aus der vorliegenden Arbeit lassen sich auch keine Schlüsse diesbezüglich ziehen. Die Bedeutung des in der vorliegenden Arbeit festgestellten Trends beim Vergleich der Mean-Ratio bei Überlebenden und Verstorbenen kann die Beobachtung von Mayer (Mayer et al. 1996) untermauern, dass es bei Patienten mit großen ICBs ($\geq 25\text{ml}$) zu einem Abfall dieses Parameters kommt. Er ist jedoch weniger prominent als die Veränderungen der PI-Werte. Mean-Ratio kann deswegen nur mit großer Vorsicht als Prädiktor der Mortalität angesehen werden. Das funktionelle Outcome bei Überlebenden nach einer intrakraniellen Raumforderung ist von dem Ausmaß des erlittenen Gehirnschadens abhängig (Broderick et al. 1993). Außer der primären Schädigung durch die Blutung oder die Ischämie können auch sekundäre Schäden infolge des erhöhten intracerebralen Druckes oder einer Hypoxie bei begleitender Kreislaufstörung oder von epileptischen Anfällen auftreten (Prange und Bitsch 2004). Die individuelle Plastizität des zentralen Nervensystems, die teilweise auch vom Alter abhängig ist (Cowen 1993), die Ausfälle zu kompensieren, spielt hier eine große Rolle. Die Größe des raumfordernden Fokus, die durch die primär aufgetretenen Ausfälle widerspiegelt wird, ist erwartungsgemäß entscheidend für den weiteren Verlauf. Die initialen GCS und Blutungsvolumina werden daher als stärkste Prädiktoren der Morbidität bei ICB-Patienten angesehen (Broderick et al. 1993, Mayer et al. 1996). Auch bei ischämischen Infarkten wurde von Burgemeister eine Korrelation zwischen NIHSS bei der Entlassung aus dem Krankenhaus und dem Infarktvolumen gezeigt (Burgemeister 2007). In der vorliegenden Arbeit war es wegen der hohen Mortalität (38%) innerhalb drei Monaten schwierig, statistisch signifikante Korrelationen mit Parametern des funktionellen Outcomes bei Überlebenden zu finden. 38% (n=16) der Patienten erreichten 6 Punkte in mRS, was die Suche nach einer linearen Korrelation deutlich erschwert. Andererseits sollten alle verstorbenen Patienten ausgeschlossen werden, so ist die restliche

Zahl zu klein, um ein Signifikanzniveau zu erreichen. Als Kompromiss wurden manche Analysen für alle Patienten gemacht, die den stationären Aufenthalt überlebten. Aus der Analyse der Korrelationen mit BI nach drei Monaten mussten alle verstorbenen Patienten ausgenommen werden, weil der Tod in dieser Skala nicht abzubilden ist. Problematisch waren auch Patienten mit SDHs. Bekanntermaßen kommt es bei dieser Krankheit in aller Regel primär zu keiner strukturellen Schädigung des Hirngewebes (Prange und Bitsch 2004), so dass die Prognose im Vergleich zu anderen akuten supratentoriellen Raumforderungen deutlich besser ist. Diese Gruppe von Patienten wurde daher auch von einigen der Analysen ausgeschlossen.

Trotz dieser Limitationen konnte ein positiver Trend des Gesamtvolumens der Raumforderung und eine positive, geringe Korrelation des Ödemvolumens bei den Patienten mit einer ICB versus mRS nach drei Monaten festgestellt werden. Die zu erwartende Korrelation des Blutungsvolumens mit Outcome war nicht nachweisbar.

Die Rolle des perifokalen Ödems in der raumfordernden Wirkung einer ICB und Prognose wird intensiv diskutiert (Gebel et al. 2002a, Gebel et al. 2002b, Marti-Fabregas et al. 2003, Mayer et al. 1996). In der Studie von Gebel (Gebel et al. 2002b) wurde bei einem deutlich größeren Patientenkollektiv festgestellt, dass das Ödemvolumen weder ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität noch eines schlechten funktionellen Outcomes ist. Das liegt daran, dass das absolute Ödemvolumen vom Blutungsvolumen abhängig ist und das Blutungsvolumen selbst ein unabhängiger starker negativer Outcomeprädiktor ist. Die hier festgestellte Korrelation des Ödemvolumens versus des mRS soll also als indirekter Hinweis auf die Rolle des Blutungsvolumens bei der Outcomeprädiktion betrachtet werden. Das relative Ödem (Quotient: Ödemvolumen/Blutungsvolumen) dagegen scheint ein negativer unabhängiger Outcomeprädiktor zu sein (Gebel et al. 2002b). In der vorliegenden Arbeit konnte es als Outcomeprädiktor nicht identifiziert werden.

Unter den Flussparametern konnte PI-kontralateral mit signifikanter, geringer positiver Korrelation mit mRS nach drei Monaten als einziger „universeller“ Outcomeprädiktor identifiziert werden. Die Rolle dieses Parameters als „Warnsignal“ der Ausschöpfung der kompensatorischen Mechanismen wurde dadurch noch einmal bestätigt. Auch PI-ipsi zeigte mit beiden mRS und BI Trends,

die mit den Ergebnissen der Arbeit von Asil (Asil et al. 2003) übereinstimmen, in der eine signifikant schlechtere Prognose der Patienten mit raumfordernden ischämischen Infarkten und $PI > 1,5$ gezeigt wurde.

Obwohl in bisherigen Arbeiten eindeutig gezeigt wurde, dass MLV auch ein schlechter Outcomeprädiktor ist (Gerriets et al. 2001, Tang et al. 2006), konnte dies in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden. Es konnte auch kein kritischer MLV-Schwellenwert für die Überlebenschancen ermittelt werden.

Zusammenfassend sind die „klassischen“ Outcome- und Mortalitätsprädiktoren wie Alter, Blutungs- oder Infarktvolumen und initialer, mit GCS und NIHSS bestimmter, Schweregrad der Ausfälle nach wie vor am besten für die Prognosestellung geeignet. Anhand der bisherigen Studien ist davon auszugehen, dass auch die mittels Duplexsonographie gemessene MLV ein bedeutsamer Prädiktor des funktionellen Outcomes ist. Das konnte allerdings in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Unter den Flussparametern spielt der PI-kontralateral hinsichtlich der Prognose des funktionellen Outcomes und der Mortalität die größte Rolle. Werte über 1,5 -1,75 sind als „Warnsignal“ zu betrachten, weil sie mit hoher Mortalität und Morbidität verbunden sind, wobei ihre Spezifität und Sensitivität kritisch gesehen werden muss. Die Mean-Ratio scheint hinsichtlich der Mortalitätsprädiktion und PI-ipsilateral bei der Outcomeprädiktion von Bedeutung zu sein. Ihre Rolle ließ sich in dieser Studie nicht befriedigend klären.

Obwohl die Duplexsonographie zur Prognoseeinschätzung bei akuten supratentoriellen Raumforderungen beitragen kann, besonders hinsichtlich der Bestimmung der MLV und PI-kontralateral, steht sie nicht im Vordergrund bei der Beurteilung des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos und ist „klassischen“ Outcomeprädiktoren wie Alter, GCS, NIHSS und Volumina unterlegen. Kritisch soll erwähnt werden, dass in der vorliegenden Arbeit viele Faktoren, die Outcome und Mortalität beeinflussen nicht berücksichtigt wurden wie z.B. die Durchführung einer Lysetherapie (Röther et al. 2002) oder das Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren (Heuschmann et al. 2004).

6.4. Kasuistiken

Der im Kapitel **5.5.3.** vorgestellte Fall eines Patienten, der trotz massiver MLV und initial sehr schlechter Prognose überlebte und sogar in die Phase-B-Rehabilitation entlassen wurde, sowie auch die im Kapitel **5.5.4.** vorgestellten subjektiven Einschätzungen der Lebensqualität der Patienten nach schweren Hirnschädigungen zeigen, mit welcher großer Vorsicht prognostische Faktoren betrachtet werden müssen. Trotz der zur Verfügung stehenden diversen diagnostischen und prognostischen Methoden lassen sich sogar sehr starke Abweichungen vom sogenannten „normalen Verlauf“ nicht ausschließen. Die Neuroplastizität (Murphy und Corbett 2009) und die individuelle Motivation, aber auch die familiäre Umgebung der Patienten können den Verlauf und das Outcome sehr stark beeinflussen und lassen sich mittels statistischer Methoden nicht erfassen.

Bei dem im Kapitel **5.5.3.** vorgestellten Fall kam es trotz massiver MLV zum Abfall des PIs-contralateral. Die initial kritische Flusssituation (PI- $\text{kontra} > 1,5$) normalisierte sich unter konservativer Behandlung. Erwähnenswert ist, dass der Patient auch mit Mannitol behandelt wurde. Merkwürdigerweise kam es aber unter dieser Therapie zu keinerlei Rückbildung der MLV. Der Fall ist dadurch auch ein Beispiel dafür, wie die beiden duplexsonographischen Messungen sich ergänzen können.

Die im Kapitel **5.5.1.** vorgestellten Änderungen der Flussprofile nach Kraniektomie stimmen mit dem aktuellem Wissenstand überein: Durch die Dekompression des Gehirns kommt es zu einer lebensrettenden Steigerung des cerebralen Flussvolumens. Sie äußert sich hauptsächlich durch den Abfall von PI-ipsilateral und auch contralateral (Bor-Seng-Shu et al. 2004, Bor-Seng-Shu et al. 2006, Rinaldi et al. 1990, Yamakami und Yamaura 1993). Die Kraniektomie bei beiden beschriebenen Fällen wurde noch vor der kritischen Steigerung des intracerebralen Druckes durchgeführt (fehlende klinische Zeichen eines kritischen Hirnödems oder cerebralen Einklemmung), was der gleich bleibende oder sogar leicht angestiegene PI contralateral erklären könnte. Bezüglich der Mean-Ratio-

Werte nach der Kraniektomie existieren keine wissenschaftlichen Daten, und es lassen sich auch hier keine Schlüsse aufgrund der Kasuistik ziehen.

Im Kapitel **5.5.2.** wurde ein ungewöhnlicher diagnostischer Einsatz des Ultraschallgerätes bei einer aktiven intracerebralen Blutung vorgestellt. Das Ultraschallgerät ermöglichte ein lebensrettendes unkonventionelles Vorgehen, das sonst wahrscheinlich ohne Ultraschall nicht möglich gewesen wäre. Der Zwischenfall ist nur ein Beispiel einer Situation, in der ein neurologisch erkrankter Patient eine akute Verschlechterung erleidet und eine schnelle Entscheidung alleine aufgrund des klinischen Bildes getroffen werden muss. Jede neue Methode, die das Reinschauen in die „black box“ (wie das menschliche Gehirn oft beschrieben wird (Tretter und Foerstl 2008)) ermöglicht, kann in bestimmten Situationen von großem Wert sein, besonders wenn sie, wie bei der Duplexsonographie, schnell, kostengünstig und am Bett des Patienten durchführbar ist.

6.5. Praktische Aspekte der Duplexsonographie auf der Intensivstation

Die Studie zeigt, dass es durchaus machbar und praktikabel ist, regelmäßige transkranielle duplexsonographische Untersuchungen bei neurologischen und neurochirurgischen Patienten auf einer Intensivstation durchzuführen. Auch bei den Patienten, bei denen die TCD nicht zur Routine gehört wie z. B. bei ICB oder SDH Patienten (Garami und Alexandrov 2009, Steiner et al. 2008), kann die Untersuchung in den meisten Fällen schnell und unproblematisch erfolgen. Die Voraussetzungen für die Durchführung der Untersuchungen sind:

- (1)** Vorhandensein eines portablen, modernen, den Bedürfnissen einer TCD technisch angepassten Ultraschallgerätes.
- (2)** Entsprechende Kenntnisse der Ultraschalltechniken und Erfahrung in der transkraniellen Duplexsonographie (Nedelmann et al. 2009).
- (3)** Standarisierung der Messungen durch Voreinstellungen des Gerätes, Durchführung der Untersuchungen möglichst vom gleichen Untersucher und in

gleichen zeitlichen Abständen, z.B. täglich, siehe diagnostisches Schema bei SAB-Patienten mit Vasospasmen (Hanggi et al. 2009, Steinmetz et al. 2008).

- (4) Akzeptanz und Hilfe seitens des Pflegepersonals der Intensivstation bei der Durchführung der Untersuchung, welches wenigstens eine Aufklärung über Sinn und Zweck der Methode benötigt.

Ad 1

Die während der Durchführung der Studie gesammelten Erfahrungen lassen den Autor zum Schluss kommen, dass das perfekte Ultraschallgerät für die Intensivstation klein, handlich und einfach sein muss. Auch das schnelle Hoch- und Runterfahren ist hier von Bedeutung. Ein starker Akkumulator und Möglichkeit, die Ergebnisse auf einer internen Festplatte zu speichern, ermöglichen einen schnellen und unkomplizierten Untersuchungsablauf. Triviale Probleme wie eine fehlende freie Steckdose (die meistens von mehreren Perfusoren, Monitoren und Beatmungsgeräten belegt sind) oder zu wenig Platz fürs Gerät können bei einem handlichen Gerät, wie es in dieser Studie benutzt wurde, Vivid-i® vermieden werden.

Eine hohe Bildauflösung und automatisierte Bildqualitätskorrekturen machen die Untersuchungen sicherer und einfacher. Die 3 MHz Phased-Array-Sonde gilt aktuell als Standard für die TCD (Arning 2002).

Ad 2

Die Befunde der transkraniellen Duplexsonographie können nur von einem erfahrenen Sonographen interpretiert werden (Nedelmann et al. 2009). Der Autor war zum Zeitpunkt der Studie im vierten Jahr der neurologischen Facharztweiterbildung, verfügte über dreijährige klinische duplexsonographische Vorerfahrungen und absolvierte DEGUM-Kurse für Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien. Dies war ausreichend, um die Untersuchungen zuverlässig vornehmen zu können. Die Messungen der Mittellinie benötigen nach Eigenerfahrungen wenig Übung, da es sich um ein standardisiertes und einfaches Vorgehen handelt. Die Bestimmung der Flussprofile von basalen Hirnarterien erfordert dagegen mehr Wissen über Physiologie und Anatomie der intrakraniellen Gefäße und der Kreislaufphysiologie. Besonders bei Patienten mit ischämischen Infarkten ist häufig mit Gefäßpathologien wie z.B. Stenosen, Verschlüssen und

Umgehungskreisläufen zu rechnen, die den Rahmen einer standardisierten Untersuchung sprengen.

Ad. 3

Wie schon unter Punkt **4.3.2.** beschrieben, war die Voreinstellung des Ultraschallgerätes, die einen hohen Kontrast, passende Eindringtiefe mit Ganzhirnblick und ausreichende B-Bild-Auflösung sicherstellte sinnvoll, aber nicht universell. Eine gewisse Flexibilität war von dem Untersucher zu erwarten, damit bei jedem Patienten optimale Untersuchungsbedingungen gewährleistet waren. Sicherlich hat das mit der Inhomogenität des temporalen Knochens (Kwon et al. 2006), Variabilität der Anatomie des Schädels und Gehirns und mit der Deformation der intrakraniellen Strukturen durch die Raumforderung (Nedelmann et al. 2009) zu tun.

Es wurde eine gute Reproduzierbarkeit der MLV-Messung von Seidel (Seidel et al. 1996) gezeigt. Weiterhin wies Baumgartner (Baumgartner et al. 1994) eine gute sogenannte "interobserver reproducibility" ($p < 0,001$, $r = 0,8-0,94$) nach, wobei ein unbefriedigendes Schallfenster zu erheblichen Problemen bei der Beurteilung der intrakraniellen Strukturen führen kann (Lorenz et al. 2009). Daher soll zur Minimierung der Fehlermöglichkeiten angestrebt werden (wie bei vielen anderen diagnostischen Methoden), dass wiederholte TCD-Messungen von dem gleichen Untersucher mittels des gleichen Gerätes durchgeführt werden.

Bekanntermaßen steigt die Häufigkeit des inadäquaten temporalen Schallfensters mit dem Alter, auch Frauen zeigen im Durchschnitt ein schlechteres Schallfenster (Kwon et al. 2006, Wijnhoud et al. 2008). Abhängig vom medianen Alter beträgt die Rate des für die Flussmessungen der basalen Hirnarterien unzureichenden Schallfensters auf wenigstens einer Seite von 10 bis 34% (Krejza et al. 2007, Kwon et al. 2006, Nedelmann et al. 2009, Tang et al. 2006, Wijnhoud et al. 2008). Bei dem im Rahmen dieser Studie untersuchten Patientenkollektiv mit medianem Alter von 69,5 Jahren, also mehr als in den meisten Studien (um 57 Jahre: (Krejza et al. 2007, Tang et al. 2006)), betrug die Rate der unzureichenden Schallfenster auf wenigstens einer Seite 29%, was eine vertretbare Quote ist. Erfreulich zeigte sich dagegen eine sehr niedrige Zahl von Patienten, bei denen das Schallfenster so weit eingeschränkt war, dass die duplexsonographische MLV-Messung nicht durchführbar war. Das war nur bei einer Patientin der Fall, was einer Quote von

2% entspricht. Die bisherigen Studien zu MLV-Messungen mittels Duplexsonographie zeigten vergleichbare Quoten bis 3% (Gerriets et al. 2001, Llompарт Pou et al. 2004, Seidel et al. 2005). Diese Zahlen veranschaulichen, dass die duplexsonographische MLV-Messung bei fast allen Intensivpatienten durchführbar ist. Die beidseitige Bestimmung der Flussparameter ist im schlimmsten Fall nur bei zwei Drittel der Patienten durchführbar, was zur Schlussfolgerung führt, dass alleine deswegen die Flussmessungen nur eine unterstützende Rolle bei Monitoring der Intensivpatienten spielen können.

Ad.4

Der letzte Punkt entsteht aus den Erfahrungen des Autors, der häufig, besonders von neurochirurgischem und anästhesiologischem Personal während der Durchführung dieser Studie nach dem Sinn der transkraniellen Duplexsonographie bei Intensivpatienten gefragt wurde. Das Bezweifeln oder Anmerkungen: „der Patient braucht doch keine Hirntoddiagnostik“ sagt viel über den allgemeinen Wissensstand bezüglich der Rolle und Fortschritte der transkraniellen Duplexsonographie in der Intensivmedizin aus. Nicht selten ist die Mitarbeit des Pflegepersonals unentbehrlich, um die Untersuchung durchführen zu können. Seitenlage oder Umlagern des Patienten, starke Unruhe, Verband an der Schläfe und enge räumliche Bedingungen machen die Untersuchung ohne Hilfestellung des Pflegepersonals beschwerlich.

Zusammenfassend ist eine transkranielle Duplexsonographie wegen ihrer einfachen Durchführbarkeit beim Patientenbett, Reproduzierbarkeit und niedrigen Kosten eine für die Intensivstation gut geeignete diagnostische Methode. Um einen reibungslosen Ablauf der Untersuchung zu gewährleisten, sind die Akzeptanz der Methode und Mitarbeit des Pflegepersonals samt entsprechender technischer Ausstattung notwendig. Die Zuverlässigkeit der Untersuchungen steigt mit der Erfahrung und dem Ausbildungsniveau des Untersuchers und kann wahrscheinlich durch standardisiertes Vorgehen erhöht werden: Voreinstellungen des Gerätes, gleicher Untersucher, gleiches Gerät, Untersuchung in gleichen zeitlichen Abständen z.B. täglich.

6.6. Fazit

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine am Patientenbett mittels eines portablen, modernen Ultraschallgeräts durchführbare transkranielle Duplexsonographie für das Monitoring der Intensivpatienten mit akuten, supratentoriellen Raumforderungen eine gut geeignete Methode ist. Die duplexsonographischen Mittellinienmessungen kommen in ihrer Zuverlässigkeit denen auf dem radiologischen Bild nahe und können alleine in den meisten Fällen eine Progression der Raumforderung feststellen. Ergänzend zur Mittellinienvermessung, besonders bei sehr großen Raumforderungen, können intrakranielle Flussverhältnisse zuverlässig durch die Bestimmung der folgenden Flussparameter untersucht werden: Pulsatilitätsindex-Ratio, Pulsatilitätsindex ipsilateral, Pulsatilitätsindex kontralateral und Mean-Ratio. Besonders bei Patienten mit intracerebralen Blutungen sind die Messungen dieser Flussparameter unter Berücksichtigung der Pathophysiologie intrakraniellen Flussveränderungen bei steigendem intracerebralem Druck aussagekräftig. Bei Patienten mit ischämischen Hirninfarkten sollen sie wegen häufig vorkommender Stenosen oder durch die Reperfusion gestörten Flüsse mit großer Vorsicht benutzt werden. Es ergaben sich Hinweise, dass die PI-Ratio der zuverlässigste Flussparameter bei Zunahme der Raumforderung bei ICB-Patienten ist und möglicherweise auch bei einem breiteren Patientenkollektiv benutzt werden könnte. Die Rolle des PI-kontralateral-Anstiegs als „Warnsignal“ der drohenden Dekompensation mit erhöhter Mortalität wurde in der vorliegenden Arbeit sehr deutlich gezeigt. Es wurde die herausragende Bedeutung der „klassischen“ Outcome- und Mortalitätsprädiktoren wie GCS, NIHSS, Alter und Größe oder Raumforderung bestätigt. Die aus der Literatur bekannte Rolle der Mittellinienverlagerung als Outcome- und Mortalitätsprädiktor konnte nicht bestätigt werden.

Zuletzt konnten aus der Studie der Kasuistik Schlüsse gezogen werden, dass trotz zurzeit zur Verfügung stehender hervorragender diagnostischer Möglichkeiten eine individuelle Betrachtung des Patienten in Hinsicht auf Neuroplastizität, persönliche Motivation und familiäres Umfeld unersetzbar ist. Ferner kann die transkranielle Duplexsonographie durch zusätzliche, am Patientenbett erhobene

Informationen dazu beitragen, die therapeutischen und diagnostischen Entscheidungen mehr dem individuellen Verlauf anzupassen.

7. Zusammenfassung

Infolge der rasch steigenden Inzidenz der Hirninsulte gewinnt die Problematik der akuten cerebralen Raumforderung stetig an Bedeutung. Es fehlen am Patientenbett durchführbare, nichtinvasive Methoden, die engmaschige Verlaufskontrollen ohne Patiententransport und Strahlenbelastung bei diesem Kollektiv ermöglichen. Einerseits zeigten bisherige Arbeiten eine vielversprechende Zuverlässigkeit der duplexsonographischen Messungen der Mittellinienverlagerung (MLV-TCD) im Vergleich zu der als Goldstandard geltenden Computertomographie. Andererseits wiesen Autoren nach, dass die Flussparameter der basalen Hirnarterien eine Steigerung des intracerebralen Druckes widerspiegeln können.

Ziel der vorliegenden Studie war deshalb, die Wertigkeit der transtemporalen Duplexsonographie (TCD) durch kombinierte Messungen der MLV-TCD mit Bestimmung der Flussparameter der Arteria cerebri media (MCA) zu evaluieren.

42 Intensivpatienten mit akut aufgetretenen supratentoriellen Raumforderungen überwiegend durch hämorrhagische (ICB) oder ischämische Hirninsulte wurden in die Studie eingeschlossen. Die TCD-Parameter wurden seriell ermittelt und mit Messungen der MLV (MLV-CCT) und Volumenmessungen mittels Computertomographie und Kernspintomographie verglichen. Es wurden vier Flussparameter bestimmt: Pulsatilitätsindex(PI)-ipsilateral, PI-kontralateral, PI-Ratio und die Ratio der mittleren Flussgeschwindigkeiten (Mean-Ratio).

Der Vergleich der MLV-TCD mit der MLV-CCT zeigte eine signifikante Korrelation ($p < 0,001$, $r = 0,929$), ebenso wie das Ausmaß der MLV-TCD mit dem Volumen der Raumforderung ($p < 0,001$, $r = 0,58$). Bei der Subgruppe mit den ICBs korrelierten die Volumina signifikant mit der MLV-TCD ($p < 0,001$, $r = 0,679$) und mit den Flussparametern ($p = 0,023-0,045$; $r = 0,352-0,389$). Als bester Flussparameter der Raumforderungszunahme wurde die PI-Ratio identifiziert, die mit der MLV-CCT im gesamten Patientenkollektiv ($p = 0,04$, $r = 0,389$) und insbesondere auch mit der MLV-CCT bei Patienten mit intracerebraler Blutung korrelierte ($p < 0,001$, $r = 0,689$). Es ergaben sich Hinweise dafür, dass besonders bei kritisch großen Raumforderungen die Flussparameter eine wertvolle Ergänzung der MLV-Bestimmung darstellen. Der kontralaterale PI korrelierte mit dem modified Rankin Scale nach drei Monaten ($p = 0,041$, $r = 0,379$) und wurde zusammen mit Mean-Ratio als Parameter der kritischen Steigerung des intracerebralen Druckes identifiziert. Zusätzlich wurde die Rolle der klassischen Mortalitätsprädiktoren wie GCS, NIHSS, das Alter und das Volumen der Raumforderung bestätigt ($p < 0,001$).

Zusammenfassend sind die in der vorliegenden Arbeit gefundenen Ergebnisse vielversprechende Ansätze für die Anwendbarkeit der TCD zum intensiven Neuro-Monitoring. Sie müssen dennoch in größeren Studien multizentrisch prospektiv validiert werden.

8. Literaturverzeichnis

- Aaslid, R., 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., et al. (1993). "Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment." Stroke **24**(1): 35-41.
- Adams, H. P., Jr., et al. (2007). "Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists." Circulation **115**(20): e478-534.
- Alexandrov, A. V., et al. (1999). "Yield of transcranial Doppler in acute cerebral ischemia." Stroke **30**(8): 1604-9.
- Arning, C. (2002). "Farbkodierte Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien." Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York **3. Auflage**: 1-32.
- Asil, T., et al. (2003). "Monitoring of increased intracranial pressure resulting from cerebral edema with transcranial Doppler sonography in patients with middle cerebral artery infarction." J Ultrasound Med **22**(10): 1049-53.
- Back, T. und O. G. Schuler (2004). "The natural course of lesion development in brain ischemia." Acta Neurochir Suppl **89**: 55-61.
- Balmaseda, M. T., Jr., et al. (1986). "Ultrasound therapy: a comparative study of different coupling media." Arch Phys Med Rehabil **67**(3): 147-50.
- Barazangi, N. und J. C. Hemphill, 3rd (2008). "Advanced cerebral monitoring in neurocritical care." Neurol India **56**(4): 405-14.
- Baumgartner, R. W., et al. (1994). "A validation study on the intraobserver reproducibility of transcranial color-coded duplex sonography velocity measurements." Ultrasound Med Biol **20**(3): 233-7.
- Becker, G., et al. (1991). "[Transcranial color-coded real time sonography in adults. Part 2: Cerebral hemorrhage and tumors]." Ultraschall Med **12**(5): 211-7.
- Becker, G., et al. (1995). "Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography." Neurology **45**(1): 182-4.
- Bellner, J., et al. (2004). "Transcranial Doppler sonography pulsatility index (PI) reflects intracranial pressure (ICP)." Surg Neurol **62**(1): 45-51; discussion 51.
- Bertram, M., et al. (2000). "Transcranial colour-coded sonography for the bedside evaluation of mass effect after stroke." Eur J Neurol **7**(6): 639-46.
- Bhatia, A. und A. K. Gupta (2007). "Neuromonitoring in the intensive care unit. I. Intracranial pressure and cerebral blood flow monitoring." Intensive Care Med **33**(7): 1263-71.
- Bor-Seng-Shu, E., et al. (2004). "Transcranial doppler sonography in two patients who underwent decompressive craniectomy for traumatic brain swelling: report of two cases." Arq Neuropsiquiatr **62**(3A): 715-21.
- Bor-Seng-Shu, E., et al. (2006). "Cerebral hemodynamic changes gauged by transcranial Doppler ultrasonography in patients with posttraumatic brain swelling treated by surgical decompression." J Neurosurg **104**(1): 93-100.
- Broderick, J. P., et al. (1993). "Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality." Stroke **24**(7): 987-93.

- Burgemeister, A. L. (2007). "Transkraniell-sonographische Untersuchungen von Patienten mit akutem Hirninfarkt mit besonderer Erfassung von hämorrhagischen Transformationen." Med. Dissertation. Universität Lübeck.
- Chen, R. C. und T. P. Hung (1973). "The detection of midline echo shift in intracranial diseases by ultrasonic techniques. A clinical review of 425 cases." Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi **72**(5): 279-88.
- Cowen, T. (1993). "Ageing in the autonomic nervous system: a result of nerve-target interactions? A review." Mech Ageing Dev **68**(1-3): 163-73.
- Davis, S. M., et al. (2006). "Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage." Neurology **66**(8): 1175-81.
- DeGraba, T. J., et al. (1999). "Progression in acute stroke: value of the initial NIH stroke scale score on patient stratification in future trials." Stroke **30**(6): 1208-12.
- DEGUM (2000). "Dokumentationsempfehlungen zur Qualitätssicherung." Leitlinien der Sektion für Neurologie der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin(Stand von 1.11.2000).
- Deuschl, G. und W. Müllges (2009). "Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Neurologische Intensiv- und Notfallmedizin (DGNI) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zur Neurologischen Intensivmedizin." 1-2.
- Diringer, M. N. (1993). "Intracerebral hemorrhage: pathophysiology and management." Crit Care Med **21**(10): 1591-603.
- Dirnagl, U., et al. (1999). "Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view." Trends Neurosci **22**(9): 391-7.
- Doppler, C. (1903). "Über das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels." Prag 1903, Verlag der Königl. Böhm. Gesellschaft Der Wissenschaftler.
- Dreier, J. P., et al. (2009). "Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage." Brain **132**(Pt 7): 1866-81.
- Duck, F. A. (2008). "Hazards, risks and safety of diagnostic ultrasound." Med Eng Phys **30**(10): 1338-48.
- Fiehler, J., et al. (2005). "Vascular occlusion sites determine differences in lesion growth from early apparent diffusion coefficient lesion to final infarct." AJNR Am J Neuroradiol **26**(5): 1056-61.
- Fiorelli, M., et al. (1999). "Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort." Stroke **30**(11): 2280-4.
- Garami, Z. und A. V. Alexandrov (2009). "Neurosonology." Neurol Clin **27**(1): 89-108, viii.
- Gebel, J. M., Jr., et al. (2002a). "Natural history of perihematomal edema in patients with hyperacute spontaneous intracerebral hemorrhage." Stroke **33**(11): 2631-5.
- Gebel, J. M., Jr., et al. (2002b). "Relative edema volume is a predictor of outcome in patients with hyperacute spontaneous intracerebral hemorrhage." Stroke **33**(11): 2636-41.
- Geisler, B. S., et al. (2005). "Emergency carotid artery stenting in persistent hemodynamic deficit associated with severe carotid stenosis." AJNR Am J Neuroradiol **26**(3): 549-52.
- Gerriets, T., et al. (1999). "Sonographic monitoring of midline shift in hemispheric infarctions." Neurology **52**(1): 45-9.
- Gerriets, T., et al. (2001). "Sonographic monitoring of midline shift in space-occupying stroke: an early outcome predictor." Stroke **32**(2): 442-7.

- Gosling, R. G. und D. H. King (1974). "Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound." Proc R Soc Med **67**(6 Pt 1): 447-9.
- Gosling, R. G., et al. (1991). "Interpretation of pulsatility index in feeder arteries to low-impedance vascular beds." Ultrasound Obstet Gynecol **1**(3): 175-9.
- Grau, A. J., et al. (2001). "Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank." Stroke **32**(11): 2559-66.
- Hacke, W., et al. (2008). "Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls." Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG) 1-20.
- Hahn, J. Y., et al. (1976). "The normal range and position of the pineal gland on computed tomography." Radiology **119**(3): 599-600.
- Hanggi, D., et al. (2009). "A multimodal concept in patients after severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a controlled single centre prospective randomized multimodal phase I/II trial on cerebral vasospasm." Cen Eur Neurosurg **70**(2): 61-7.
- Hassler, W., et al. (1988). "Transcranial Doppler ultrasonography in raised intracranial pressure and in intracranial circulatory arrest." J Neurosurg **68**(5): 745-51.
- Heuschmann, P. U., et al. (2004). "Predictors of in-hospital mortality and attributable risks of death after ischemic stroke: the German Stroke Registers Study Group." Arch Intern Med **164**(16): 1761-8.
- Hilgers, R.-D., Bauer P., Scheiber V. (2000). Einführung in die Medizinische Statistik (Taschenbuch). Berlin, Heildeberg, New York, Springer, **2. Auflage**: 3-27.
- Homburg, A. M., et al. (1993). "Transcranial Doppler recordings in raised intracranial pressure." Acta Neurol Scand **87**(6): 488-93.
- Hossmann, K. A. (1994). "Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia." Ann Neurol **36**(4): 557-65.
- Kim-Han, J. S., et al. (2006). "Perihematomal mitochondrial dysfunction after intracerebral hemorrhage." Stroke **37**(10): 2457-62.
- Kim, K. H. (2009). "Predictors for functional recovery and mortality of surgically treated traumatic acute subdural hematomas in 256 patients." J Korean Neurosurg Soc **45**(3): 143-50.
- Kincaid, M. S. (2008). "Transcranial Doppler ultrasonography: a diagnostic tool of increasing utility." Curr Opin Anaesthesiol **21**(5): 552-9.
- Klingelhofer, J., et al. (1988). "Evaluation of intracranial pressure from transcranial Doppler studies in cerebral disease." J Neurol **235**(3): 159-62.
- Kolominsky-Rabas, P. L., et al. (2006). "Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project." Stroke **37**(5): 1179-83.
- Korfias, S., et al. (2009). "Serum biochemical markers of brain injury." Mini Rev Med Chem **9**(2): 227-34.
- Krejza, J., et al. (2007). "Suitability of temporal bone acoustic window: conventional TCD versus transcranial color-coded duplex sonography." J Neuroimaging **17**(4): 311-4.
- Kwon, J. H., et al. (2006). "The thickness and texture of temporal bone in brain CT predict acoustic window failure of transcranial Doppler." J Neuroimaging **16**(4): 347-52.
- Leao, A. (1947). "Spreading depression of activity in the cerebral cortex." J Neurophysiol. **10**((6)): 10(6).
- Llompart Pou, J. A., et al. (2004). "Monitoring midline shift by transcranial color-coded sonography in traumatic brain injury. A comparison with cranial computerized tomography." Intensive Care Med **30**(8): 1672-5.

- Lorenz, M. W., et al. (2009). "Effects of poor bone window on the assessment of cerebral autoregulation with transcranial Doppler sonography - a source of systematic bias and strategies to avoid it." J Neurol Sci **283**(1-2): 49-56.
- Ludwig, D. G. D. (1949). "Device with radar principle detects foreign objects in body tissue." Department of Defense Office of Public Information.
- Marti-Fabregas, J., et al. (2003). "Prognostic value of Pulsatility Index in acute intracerebral hemorrhage." Neurology **61**(8): 1051-6.
- Marti-Fabregas, J., et al. (2005). "Relationship between transcranial Doppler and CT data in acute intracerebral hemorrhage." AJNR Am J Neuroradiol **26**(1): 113-8.
- Martinez-Sanchez, P., et al. (2009). "Update on ultrasound techniques for the diagnosis of cerebral ischemia." Cerebrovasc Dis **27 Suppl 1**: 9-18.
- Martinoli, C., et al. (1996). "Ultrasonography of peripheral nerves." J Peripher Nerv Syst **1**(3): 169-78.
- Mayer, S. A., et al. (1996). "Asymmetry of intracranial hemodynamics as an indicator of mass effect in acute intracerebral hemorrhage. A transcranial Doppler study." Stroke **27**(10): 1788-92.
- McQuire, J. C., et al. (1998). "Early changes in middle cerebral artery blood flow velocity after head injury." J Neurosurg **89**(4): 526-32.
- Meairs, S., et al. (1995). "New and future developments in cerebrovascular ultrasound, magnetic resonance angiography, and related techniques." J Clin Ultrasound **23**(2): 139-49.
- Muir, K. W., et al. (2006). "Imaging of acute stroke." Lancet Neurol **5**(9): 755-68.
- Murphy, T. H. und D. Corbett (2009). "Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour." Nat Rev Neurosci **10**(12): 861-72.
- Namekawa, K., et al. (1983). "Realtime bloodflow imaging system utilizing auto-correlation techniques." Ultrasound Med Biol **Suppl 2**: 203-8.
- Nath, F. P., et al. (1983). "Prognosis in intracerebral haemorrhage." Acta Neurochir (Wien) **67**(1-2): 29-35.
- Nedelmann, M., et al. (2009). "Consensus recommendations for transcranial color-coded duplex sonography for the assessment of intracranial arteries in clinical trials on acute stroke." Stroke **40**(10): 3238-44.
- Newell, D. W., et al. (1997). "Evaluation of hemodynamic responses in head injury patients with transcranial Doppler monitoring." Acta Neurochir (Wien) **139**(9): 804-17.
- Olszycki, M., et al. (2007). "[Comparison of the fluid attenuated inversion recovery and diffusion-weighted imaging in the early brain stroke]." Pol Merkur Lekarski **22**(127): 28-31.
- Powers, W. J., et al. (2001). "Autoregulation of cerebral blood flow surrounding acute (6 to 22 hours) intracerebral hemorrhage." Neurology **57**(1): 18-24.
- Prange, H. und A. Bitsch (2004). "Neurologische Intensivmedizin." Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York: 67-230.
- Prohl, J., et al. (2007). "Prediction of short-term and long-term outcomes after cardiac arrest: a prospective multivariate approach combining biochemical, clinical, electrophysiological, and neuropsychological investigations." Crit Care Med **35**(5): 1230-7.
- Ralf-Dieter Hilgers, P. B., Viktor Scheiber (2000). Einführung in die Medizinische Statistik (Taschenbuch).
- Reiher, J., et al. (1971). "Intracranial midline echo shift and width." Mayo Clin Proc **46**(9): 593-6.
- Rinaldi, A., et al. (1990). "Hemodynamic effects of decompressive craniectomy in cold induced brain oedema." Acta Neurochir Suppl (Wien) **51**: 394-6.

- Ringelstein, E. B., et al. (2001). "[Evaluation of stroke units as medical technology]." Nervenarzt **72**(4): 317-9.
- Röther, J., et al. (1993). "Magnetic resonance angiography in vertebrobasilar ischemia." Stroke **24**(9): 1310-5.
- Röther, J., et al. (1995). "Magnetic resonance angiography of spontaneous vertebral artery dissection suspected on Doppler ultrasonography." J Neurol **242**(7): 430-6.
- Röther, J., et al. (1996). "MR detection of cortical spreading depression immediately after focal ischemia in the rat." J Cereb Blood Flow Metab **16**(2): 214-20.
- Röther, J. (2000). "[\"Spreading depression\" and peri-infarct depolarizations. Relevant pathological events in migraine and stroke?]." Nervenarzt **71**(2): 84-90.
- Röther, J. (2001). "CT and MRI in the diagnosis of acute stroke and their role in thrombolysis." Thromb Res **103 Suppl 1**: S125-33.
- Röther, J., et al. (2002). "Effect of intravenous thrombolysis on MRI parameters and functional outcome in acute stroke <6 hours." Stroke **33**(10): 2438-45.
- Röther, J. (2008). "Neuroprotection does not work!" Stroke **39**(2): 523-4.
- Röther, J. und U. Laufs (2010). "[Preventing stroke by treating atrial fibrillation--new hope with dronedarone and dabigatran?]." Dtsch Med Wochenschr **135 Suppl 2**: S55-8.
- Saur, D., et al. (2003). "Sensitivity and interrater agreement of CT and diffusion-weighted MR imaging in hyperacute stroke." AJNR Am J Neuroradiol **24**(5): 878-85.
- Schatlo, B. und R. M. Pluta (2007). "Clinical applications of transcranial Doppler sonography." Rev Recent Clin Trials **2**(1): 49-57.
- Schellinger, P. D., et al. (1999). "A standardized MRI stroke protocol: comparison with CT in hyperacute intracerebral hemorrhage." Stroke **30**(4): 765-8.
- Schoning, M., et al. (1989). "[Transcranial duplex sonography through intact bone: a new diagnostic procedure]." Ultraschall Med **10**(2): 66-71.
- Seidel, G., et al. (1996). "Dislocation of the third ventricle due to space-occupying stroke evaluated by transcranial duplex sonography." J Neuroimaging **6**(4): 227-30.
- Seidel, G., et al. (2005). "Transcranial sonographic monitoring of hemorrhagic transformation in patients with acute middle cerebral artery infarction." J Neuroimaging **15**(4): 326-30.
- Shiogai, T., et al. (1990). "Transcranial Doppler monitoring in severe brain damage: relationships between intracranial haemodynamics, brain dysfunction and outcome." Neurol Res **12**(4): 205-13.
- Singh, V., et al. (2001). "Transcranial Doppler ultrasonography in the neurologic intensive care unit." Neurol India **49 Suppl 1**: S81-9.
- Sliwka, U., et al. (1991). "[The value of duplex sonography in cerebral ischemia]." Bildgebung **58**(4): 182-91.
- Sobesky, J., et al. (2006). "Early ischemic edema on cerebral computed tomography: its relation to diffusion changes and hypoperfusion within 6 h after human ischemic stroke. A comparison of CT, MRI and PET." Cerebrovasc Dis **21**(5-6): 336-9.
- Statista-Statistikportal. (2009). "Statistischer Lexikon Online."
<http://de.statista.com/statistik/lexikonListe/letter/A/> [Stand: 24.02.2010, 17:00].
- Statistisches Bundesamt (2008).
<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statisiken/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Content75/SterbefaelleInsgesamt,templateId=renderPrint.psml> [Stand: 04.07.2010 12:50].
- Steiner, T., et al. (2008). "Intrazerebrale Blutung." Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG)
- Steinmetz, H., et al. (2008). "Aneurysmale Subarachnoidalblutung." Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) 1-7.

- Stolz, E., et al. (1999). "Comparison of transcranial color-coded duplex sonography and cranial CT measurements for determining third ventricle midline shift in space-occupying stroke." AJNR Am J Neuroradiol **20**(8): 1567-71.
- Stovring, J. (1977). "Contralateral temporal horn widening in unilateral supratentorial mass lesions: a diagnostic sign indicating tentorial herniation." J Comput Assist Tomogr **1**(3): 319-23.
- Tang, S. C., et al. (2006). "Third ventricle midline shift due to spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage evaluated by transcranial color-coded sonography." J Ultrasound Med **25**(2): 203-9.
- Terborg, C., et al. (2003). "Noninvasive monitoring of cerebral oxygenation during vasomotor reactivity tests by a new near-infrared spectroscopy device." Cerebrovasc Dis **16**(1): 36-41.
- Thomalla, G., et al. (2005). "Time course of wallerian degeneration after ischaemic stroke revealed by diffusion tensor imaging." J Neurol Neurosurg Psychiatry **76**(2): 266-8.
- Tretter, F. und H. Foerstl (2008). "[*"Homo neurobiologicus"*--anthropological concepts in modern psychiatry]." Neuropsychiatr **22**(3): 214-8.
- Ursino, M., et al. (1998). "Relationships among cerebral perfusion pressure, autoregulation, and transcranial Doppler waveform: a modeling study." J Neurosurg **89**(2): 255-66.
- Walberer, M., et al. (2007). "Midline-shift corresponds to the amount of brain edema early after hemispheric stroke--an MRI study in rats." J Neurosurg Anesthesiol **19**(2): 105-10.
- Wegener, S., et al. (2004). "Transient ischemic attacks before ischemic stroke: preconditioning the human brain? A multicenter magnetic resonance imaging study." Stroke **35**(3): 616-21.
- Weimer, C. und H.-C. Diener (2003). "Diagnose und Therapie der Schlaganfallbehandlung in Deutschland: Ergebnisse der deutschen Schlaganfallbank." Deutsche Ärzteblatt **100** (40).
- Wijnhoud, A. D., et al. (2008). "Inadequate acoustical temporal bone window in patients with a transient ischemic attack or minor stroke: role of skull thickness and bone density." Ultrasound Med Biol **34**(6): 923-9.
- Woydt, M., et al. (1996). "Transcranial duplex-sonography in intracranial hemorrhage. Evaluation of transcranial duplex-sonography in the diagnosis of spontaneous and traumatic intracranial hemorrhage." Zentralbl Neurochir **57**(3): 129-35.
- Yamakami, I. und A. Yamaura (1993). "Effects of decompressive craniectomy on regional cerebral blood flow in severe head trauma patients." Neurol Med Chir (Tokyo) **33**(9): 616-20.
- Zazulia, A. R., et al. (1999). "Progression of mass effect after intracerebral hemorrhage." Stroke **30**(6): 1167-73.
- Zazulia, A. R., et al. (2001). "Hypoperfusion without ischemia surrounding acute intracerebral hemorrhage." J Cereb Blood Flow Metab **21**(7): 804-10.

9. Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Vorname und Name:	Kacper Krempa
Geburtsdatum:	23.06.1979
Geburtsort:	Mielec (Polen)
Adresse:	Anne-Frank-Str. 28
PLZ Wohnort:	32457 Porta Westfalica
Telefon:	(0571) 5092580
Mobil:	0176/65229464
Familienstand:	Verheiratet, drei Kinder

BERUFLICHER WEG

07.2008-	Assistenzarzt für Neurologie (Intensivteam) Johannes Wesling Klinikum Minden Klinik für Neurologie
08.2007-06.2008	Assistenzarzt für Neurologie Krankenhaus Ludmillenstift Meppen Abteilung für Neurologie
01.2006-07.2007	Assistenzarzt für Neurologie (Überwachungsstation) Krankenhaus Ludmillenstift Meppen Abteilung für medizinische Frührehabilitation
2004-2005	Praktisches Jahr (AiP-Jahr) Lehrkrankenhaus der Medizinischen Universität Warschau Szpital Wolski - Warschau

AUSBILDUNG

12.2005	Deutsche Approbation
11.2005	Polnische Approbation
10.2005	Ärztliches Staatsexamen, Warschau
1998-2004	Medizinische Universität Warschau
2002	University of Kuopio (Finnland)
1998	Abitur, Mielec (Polen)

10. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. J. Röther, einmal für die Überlassung dieses Themas aber vor allem Dingen für die kompetente Hilfe in jeder Phase dieser Arbeit. Seinem engagierten Einsatz, seiner Unterstützung und der Bereitstellung der technischen Voraussetzungen verdanke ich das Gelingen dieser Arbeit.

Für die Durchführung der computertomographischen Messungen der Mittellinienverlagerung möchte ich meinem Freund und ärztlichem Kollegen Herrn Piotr Miłkaszewicz herzlich bedanken.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Matthias Hennig, Oberarzt für Neurologie Krankenhauses Ludmillerstift Meppen, für die gute Einarbeitung in die transkranielle Duplexsonographie und für das Erwecken der Interessiertheit für Ultraschalldiagnostik bedanken.

Ich bedanke mich weiterhin herzlich bei den ärztlichen Kollegen des neurologischen Intensivteams Klinikum Minden für telefonische Auskünfte über neu aufgenommene, für die Studie geeignete, Patienten und die gute Zusammenarbeit.

Bei Frau Dr. Tanja Kottmann möchte ich mich für die professionelle statistische Beratung herzlich bedanken.

Großen Dank möchte ich meiner Familie aussprechen, im Besonderen meiner Frau Anna und meiner Mutter Helena, die mir durch alle nur erdenkliche Hilfe Unterstützung und Rückhalt geboten haben und mir so Fertigstellung dieser Arbeit ermöglichten.

11. 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: