

Aus der Neurologischen Universitätsklinik und -Poliklinik
des Universitätskrankenhauses Eppendorf

Direktor Prof. Dr. med. K. Kunze

**TCD-Multigate-Emboli-Detektion
bei PTA von symptomatischen Carotis-Stenosen
- Eine prospektive Studie -**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Ingmar Nowak
aus Marl

Hamburg, 1999

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am 31. August 1999

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Sprecher: Prof. Dr. H.-P. Leichtweiß

Referent: Prof. Dr. A. Thie

Korreferent: Prof. Dr. K. Kunze

Für meine Eltern

*”In an Humane head,
where the generous Affections,
and the great forces
and ardors of the Souls are stirred up,
the approach of the blood
to the confines of the Brain,
ought to be free and expeditious”*

Thomas Willis 1664 in "Cerebri anatome"

Inhaltsverzeichnis:

0 Abkürzungen	1
1 Einleitung	2
1.1 Zur Epidemiologie cerebraler Durchblutungsstörungen	2
1.2 Risikofaktoren des Schlaganfalls	3
1.2.1 Gefäßerkrankungen	3
1.2.2 Herz-Kreislaufkrankungen	4
1.2.3 Endogene und exogene Noxen	6
1.3 Pathologie und Pathophysiologie	6
1.4 Bedeutung operativer Therapien bei Hirngefäßerkrankungen	8
1.4.1 Thrombendarteriektomie der A. carotis (TEA)	8
1.4.2 Percutane Transluminale Angioplastie der A. carotis (PTA)	9
1.5 Methoden zur Diagnostik cerebrovaskulärer Erkrankungen	11
1.5.1 Historische Betrachtungen	11
1.5.2 Entwicklung der Transcraniellen Dopplersonographie (TCD)	13
1.5.3 Entwicklung der TCD-Emboli-Detektion	15
1.6 Intention der Arbeit	18
2 Methoden	20
2.1 Transcranielle Multi-Gate-Dopplersonographie	20
2.1.1 Grundlagen der Multi-Gate-TCD	20
2.1.2 TCD-Emboli-Detektion mit der Multi-Gate Technik	21
2.2 Untersuchungsablauf	26
2.2.1 Patienten	26
2.2.2 Transcranielle Dopplersonographie	26
2.2.3 TCD-Emboli-Detektion	28
2.2.4 Weitere präoperative Diagnostik	29
2.3 Auswertung	29
2.3.1 Datenerhebung und Dokumentation	29
2.3.2 Statistische Auswertung	30
2.4 Percutane transluminale Angioplastie	31

Inhaltsverzeichnis:

3 Ergebnisse	32
3.1 Klinische Charakteristika der PTA-Patienten	1
3.1.1 Symptomatik der Patienten	32
3.1.2 Präinterventionelle Diagnostik	33
3.2 PTA der Patienten	37
3.3 TCD-Emboli-Detektion	39
3.3.1 Periinterventionelle TCD-Emboli-Detektion im Langzeitverlauf	39
3.3.2 TCD-Emboli-Detektion im Seitenvergleich	44
3.3.3 Emboli-Detektion vor dem Hintergrund der präinterventionellen Diagnostik	46
3.4 Periinterventionelle Entwicklung der cerebrovaskulären Hämodynamik	49
3.5 Automatische Multi-Gate TCD-Emboli-Detektion	51
4 Diskussion	55
4.1 TCD-Emboli-Detektion als Diagnostikum	55
4.2 TCD-Ergebnisse im Langzeitverlauf nach PTA	60
4.2.1 Periinterventionelle Entwicklung der MES-Anzahl	60
4.2.2 Cerebrovaskuläre Hämodynamik vor und nach der PTA	64
4.3 TCD-Emboli-Detektion mit der Multi-Gate-TCD-Technik	66
4.3.1 Leistungsfähigkeit der automatischen TCD-Emboli-Detektion	66
4.3.2 TCD-Emboli-Detektion in der routinemäßigen Anwendung	72
4.3.3 Ausblick	74
5 Zusammenfassung	76
6 Literaturverzeichnis	77
7 Danksagung	83
8 Lebenslauf	84

0 Abkürzungen

A.	=	Arteria
ACA	=	A. cerebri anterior
ACI	=	A. carotis interna
ACM	=	A. cerebri media
ACP	=	A. cerebri posterior
AV	=	A. vertebralis
BMI	=	Body-mass-Index
CCT	=	Cranielle Computer Tomographie
FFT	=	Fast Fourier Transformation
HITS	=	High Intensity Transient Signals
KHz	=	Kilohertz
MES	=	Mikroembolisches Signal
MHz	=	Megahertz
MRT	=	Magnet-Resonanz-Tomographie
MW	=	Mittelwert
PI	=	Pulsatilitätsindex
PTA	=	Percutane transluminale Angioplastie
SA	=	Standardabweichung
TCD	=	Transcranielle Dopplersonographie
TEA	=	Thrombendarteriektomie
TIA	=	Transitorische ischämische Attacke
V_{dia}	=	Diastolische Strömungsgeschwindigkeit
V_{mean}	=	Intensitätsgewichtete mittlere Strömungsgeschwindigkeit
V_{sys}	=	Systolische Strömungsgeschwindigkeit

1 Einleitung

1.1 Zur Epidemiologie cerebraler Durchblutungsstörungen

Der Schlaganfall ist neben den malignen Neoplasien und den ischämischen Herzerkrankungen die häufigste schwere *Erkrankung* in den Industriestaaten. Nach Angaben des statistischen Bundesamts wurde 1995 in der Bundesrepublik Deutschland bei 166.917 Menschen die Diagnose *Schlaganfall* gestellt [105]. Insgesamt wird die Inzidenz des Schlaganfalls auf 100-300/100.000/Jahr geschätzt, wobei es allerdings zu starken regionalen Schwankungen kommt [84,122]: So lag die Inzidenz für die Altersgruppe der 65-74jährigen in Malmö (Schweden-1989) bei 346/100.000/Jahr, während sie in Lehigh Valley (Pennsylvania-1983) 597/100.000/Jahr betrug. Hingegen kommen alle Studien übereinstimmend zu dem Schluß, daß die Häufigkeit von Erkrankungen des cerebrovaskulären Systems mit dem Alter der Menschen exponentiell zunimmt. Lag beispielsweise wie in der ROCHESTER-STUDIE die Häufigkeit für Schlaganfälle der 55-64jährigen noch bei 276,8 Erkrankungen/100.000/Jahr, so stieg sie bei den 65-74jährigen bereits auf 632/100.000/Jahr und bei den über 75jährigen sogar auf 1786/100.000/Jahr [62]. In der Statistik für Deutschland zeigt sich dieser Sachverhalt darin, daß 1995 von 166.917 Patienten mit diagnostiziertem Schlaganfall 53,7% (89.585) 75 Jahre und älter waren, hingegen der Anteil der 55-65jährigen lediglich 12,6% (21.025) und der der 65-75jährigen 27,9% (46.563) betrug [105].

Auch in der *Todesursachenstatistik* nimmt der Schlaganfall mit der 3. Stelle eine traurige Spitzenposition ein. 1995 starben in der Bundesrepublik Deutschland 60.218 Menschen an den Folgen eines Schlaganfalls, was einer Mortalität von 73,5/100.000 Einwohner entspricht [106]. Der Anteil der Frauen betrug dabei 64,1%. In den Industriestaaten sind 10% aller Todesfälle auf einen Schlaganfall zurückzuführen, bei der $\frac{1}{3}$ der Patienten innerhalb eines Jahres sterben [84].

Da auch die Mortalität eine ausgeprägte Altersabhängigkeit zeigt, läßt sich zusammenfassend sagen, daß sowohl die Inzidenz des Schlaganfalls als auch seine Mortalität exponentiell mit dem Alter ansteigen und deren Werte sich ungefähr alle 5 Lebensjahre verdoppeln.

Dieser kurze Überblick soll die hohe gesellschaftliche und sozialmedizinische Relevanz des Schlaganfalls und seiner Ursachen verdeutlichen. Man sollte sich vergegenwärtigen, daß der Schlaganfall neben seiner hohen Sterblichkeit eine zusätzliche Brisanz durch seine hohe Invaliditätsrate erhält. In den USA werden von der AMERICAN HEART ASSOCIATION für 1992 fast 3 Mio. Patienten mit einem überlebten Hirninfarkt genannt [84]. Man kann davon ausgehen, daß $\frac{2}{3}$ dieser Patienten pflegebedürftig sind und lediglich 10% von ihnen zukünftig wieder voll arbeitsfähig sein werden [78].

Daraus wird ersichtlich, daß neben dem Leid und den hohen individuellen Belastungen, die diese Erkrankung für die Patienten und ihre Angehörigen bedeutet, für das Gesundheitssystem auch erhebliche Kosten anfallen. Alleine für die USA werden die jährlichen Kosten der Schlaganfallbehandlung auf ca. 20 Mrd. \$ veranschlagt [65]. Weltweite Prävalenzraten von 500-900/100.000/Jahr zeigen, daß es sich dabei um ein internationales Problem aller Gesundheitssysteme handelt, das mit einer steigenden Lebenserwartung eher noch zunehmen wird [51].

1.2 Risikofaktoren des Schlaganfalls

1.2.1 Gefäßerkrankungen

Dem klinischen Bild eines Schlaganfalls liegt in 75-80% eine cerebrale Ischämie zugrunde [17,84]. Mit großem Abstand folgen intracerebrale Blutungen (15%), Subarachnoidalblutungen (5%) und Sinusvenenthrombosen (1%).

Die ischämischen Hirninfarkte sind zu 70% thromboembolisch bedingt, wovon 17% embolischer Natur sind und 53% thrombotische Ursachen haben. Letztere sind zu $\frac{2}{3}$ als Folge von Veränderungen der großen extracraniellen Arterien anzusehen und nur zu $\frac{1}{3}$ als eine Folge von Veränderungen der kleinen intracraniellen Arterien [17,84].

Daher ist für die Epidemiologie des cerebralen Insults auch der Zusammenhang zu arteriosklerotischen Stenosen, Verschlüssen und Dissektionen der Aorta und der hirnversorgenden Arterien von hoher Bedeutung: So fanden HOBSON et al. bei unselektierten 65-74jährigen eine jährliche Insult-Rate von 0,8-0,9 %, die bei Vorliegen einer Stenose der A. carotis interna (ACI) auf 1-3% anstieg [45]. Liegt eine nichtstenosierende Carotis-Ulzeration vor, so beträgt das jährliche Risiko nach TAYLOR und PORTER bereits 4%, bei einer zusätzlichen Stenosierung des Gefäßlumens 6,4% [110]. Noch dramatischer sieht die Situation bei symptomatischen Patienten aus. Kommt in der Vorgeschichte des Patienten zu der ACI-Stenose noch eine stattgefunden transiente ischämische Attacke (TIA) oder ein ischämischer Hirninfarkt hinzu, so steigt die jährliche Schlaganfall-Rate auf 8,5 bzw. 14,4% an [110]. Andere Autoren schreiben der TIA sogar als Einzelrisikofaktor ein jährliches Risiko von bis zu 15% zu [42]. Selbst die Amaurosis fugax weist als eine klinische Manifestationsform immerhin noch ein jährliches Risiko von 2,2% auf.

Entsprechende Zahlen ergeben sich daher auch für längere Beobachtungszeiträume. Bei Vorliegen einer hochgradigen symptomatischen (70-99%) ACI- Stenose lag in der ECST-STUDIE das 3-Jahres Risiko für einen ipsilateralen, ischämischen Infarkt bei 16,8%. In der NASCET-STUDIE betrug das Risiko für einen 2-Jahres-Zeitraum sogar 26% [26,70].

Dieser Zusammenhang zwischen Stenosierung der Halsgefäße und Schlaganfallrisiko wird

auch von Studien mit CCT-Untersuchungen gestützt [68,107]. So waren bei 34-47% der Patienten mit einer ACI-Stenose und einer TIA in ihrer Vorgeschichte im CCT bereits Infarktareale zu diagnostizieren. Selbst bei den asymptomatischen Patienten konnten in 15-20% der Fälle noch Infarkte im CCT nachgewiesen werden [6,68].

EVANS et al. wiederum zeigen, daß diese im CCT diagnostizierten Infarktareale mit einer signifikant kürzeren Überlebenszeit einhergehen [27]. Die Wahrscheinlichkeit, daß die spätere Todesursache dabei dem Infarkt zuzuschreiben sein wird, erhöhte sich um mehr als das zweifache.

Entscheidend für die Gesundheitssysteme ist daher auch die Prävalenz solcher Gefäßerkrankungen in der Gesamtpopulation. Untersuchungen zeigen, daß diese mit zunehmendem Alter hohe Werte erreicht. So fanden PUJIA et al. bei unselektierten Patienten der Altersgruppe 65-94 Jahren in 53,6% der Fälle eine Affektion der A. carotis interna vor [74]. 31,8% aller untersuchten ACI enthielten nicht-stenosierende Plaques und 7,7% bereits stenosierende oder okkludierende Plaques. DIENER et al. kamen bei einer Ausdehnung der Altersgrenze auf 40 Jahre und älter immerhin für eine hämodynamisch relevante Stenose der A. carotis interna noch auf eine Prävalenzrate von 2,3% [17].

Diese Zahlen verdeutlichen die Korrelation zwischen Erkrankungen der präcerebralen Gefäße und dem Risiko, einen Hirninfarkt zu erleiden und an seinen Folgen zu sterben. Ebenfalls zeigt die hohe Prävalenzrate die Notwendigkeit, in der Bevölkerung solche Gefäßerkrankungen zu diagnostizieren, um sie einer adäquaten Behandlung zuführen zu können.

Neben der Gefäßerkrankung an sich gibt es weitere Risikofaktoren, die zum einen die Entstehung solcher Gefäßpathologien fördern und zum anderen auch direkt ein Risiko für den Hirninfarkt darstellen.

1.2.2 Herz-Kreislaufferkrankungen

Der Risikofaktor *Hypertonie* ist mit Prävalenzwerten von 25-40% zusammen mit dem *Nikotinabusus* von allen Risikofaktoren in der Bevölkerung am häufigsten anzutreffen [84]. Dabei geht die Hypertonie mit einem deutlich erhöhten Risiko für einen ischämischen Hirninfarkt einher. Insgesamt ist die *Hypertonie* als der wichtigste Risikofaktor einzuschätzen. In der FRAMINGHAM-STUDIE war das relative Risiko bei einer bestehenden Hypertonie mit einem Blutdruck >160/95 mmHg auf das 3,1-fache für Männer und das 2,9-fache für Frauen im Vergleich zu Normalpersonen angestiegen. Selbst die Grenzwerthypertonie ging noch mit einer Risikoerhöhung um das 1,5-fache einher.

In der prospektiven BRITISH REGIONAL HEART STUDY war das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, bei einem systolischen Blutdruck von 160-180 mmHg um das 4-fache erhöht gegenüber den normotensiven Personen. Bei Blutdrücken >180 mmHg steigerte sich das Risi-

ko sogar um das 6-fache [89].

Auch *Herzerkrankungen* zeigen eine klare Assoziation zum ischämischen Insult. In der FRAMINGHAM-STUDIE erhöhte dieses das Schlaganfallrisiko hierbei um fast das 2-4-fache [15] (s. *Tabelle 1*).

RISIKOFAKTOREN DES SCHLAGANFALLS:			
RISIKOFAKTOR	KORRELATION	GESCHÄTZTES RELATIVES RISIKO	GESCHÄTZTE PRÄVALENZ
Hypertonie	++	3,0 - 5,0	25 - 40%
Herzerkrankung	++	2,0 - 4,0	10 - 20%
Diabetes mellitus	+	1,5 - 3,0	4 - 8%
Nikotinabusus	+	1,5 - 2,5	20 - 40%
Alkoholabusus	+/-	1,0 - 4,0	5 - 30%
Hyperlipidämie	+/-	1,0 - 2,0	6 - 40%

Tabelle 1: Anzunehmende Korrelation zwischen Risikofaktoren und Schlaganfallrisiko in der FRAMINGHAM-STUDIE. ++: starke -, +: mäßige-, +/-: nichtsignifikante Korrelation [84].

Neben der Hypertonie und den Herzerkrankungen gibt es auch *hämorheologische Risikofaktoren*. So korreliert beispielsweise die Anzahl ischämischer Attacken direkt mit der Höhe des *Hämatokrits* [49]. Neuere Studien konnten belegen, daß ein Hämatokrit über 0,45 ein relatives Risiko von 1,6-1,7 bedeutet. HARRISON et al. sehen sogar einen Zusammenhang zwischen der Höhe des Ausgangshämatokrits und der Größe eines möglichen Hirninfarktes des Patienten [43].

Auch eine erhöhte Plasmaviskosität, insbesondere aufgrund eines erhöhten *Plasmafibrinogens*, ist ein weiterer wichtiger Risikofaktor. RINGELSTEIN et al. fanden heraus, daß eine Senkung des Plasmafibrinogens und damit eine Senkung der Plasmaviskosität von 1,38 auf 1,31 mPas die Mikrozirkulation um bis zu 30% verbessern kann [79].

1.2.3 Endogene und exogene Noxen

Der *Diabetes mellitus* geht mit einem relativen Risiko für einen Hirninfarkt von 1,5-3% einher. Insbesondere waren atherothrombotische Infarzierungen bei der FRAMINGHAM-STUDIE um das zweifache gegenüber Nichtdiabetikern erhöht [84].

Beim *Lipidstoffwechsel* werden pathologische Werte im allgemeinen eher im Zusammenhang mit dem Zustand der Coronararterien gesehen. Neuere Studien zeigen aber, daß es auch einen inversen Zusammenhang zwischen HDL und dem Schlaganfallrisiko gibt [76]. Bei hohen HDL-Werten war das Schlaganfallrisiko lediglich $\frac{1}{3}$ so hoch wie das derjenigen mit pathologisch niedrigen Werten. Einen direkten Zusammenhang fand man dagegen zwischen LDL und Cholesterin zum Grad und Progression von A. carotis interna - Stenosen [71]. Auch hier besaß das HDL eine protektive Eigenschaft.

In den letzten Jahren haben Studien den *Nikotinabusus* als einen deutlichen Risikofaktor nachgewiesen. Studien zufolge ist das relative Risiko für einen Schlaganfall bei rauchenden Männern um das 2,5-fache und bei rauchenden Frauen um das 3,1-fache erhöht [2,13]. Starke Raucher mit >40 Zigaretten/d hatten sogar ein noch einmal verdoppeltes Risiko gegenüber leichten Raucher. WHISNANT et al. sehen im Rauchen sogar die wichtigste Voraussetzung für starke extracranielle ACI-Arteriosklerose an [120]. Insgesamt wird das relative Risiko in einer Metaanalyse von 32 prospektiven Untersuchungen von SHINTON und BEEVERS auf 1,5 veranschlagt [90].

Die Rolle des *Alkohols* als Risikofaktor ist dagegen nicht wie die oben aufgeführten Risikofaktoren so eindeutig zu beurteilen. Insgesamt läßt sich sagen, daß geringer bis mäßiger Alkoholkonsum eher das Risiko eines Schlaganfalls senkt, während mittlerer bis starker Konsum das Risiko erhöht [33,124].

1.3 Pathologie und Pathophysiologie

Die Kenntnis der sehr komplexen Pathophysiologie des ischämischen Hirninfarkts konnte insbesondere dank neuer diagnostischer Methoden wie der extracraniellen- und transcraniellen Dopplersonographie, der Computertomographie und der Kernspintomographie verbessert werden [78]. In über 80% der Fälle ist so die Unterscheidung zwischen intracraniellen Mikro- und Makroangiopathien, extracraniellen Makroangiopathien und Herzerkrankungen als Ursachen eines Insults möglich.

Einen großen Beitrag zum Verständnis unterschiedlicher Infarkte leisteten RINGELSTEIN et al. mit der Entwicklung einer Differentialtypologie ischämischer Insulte [80]. Sie verglichen die Erscheinungsformen sichtbarer Ischämien im CCT mit den zugrundeliegenden Grundleiden der Patienten. Ihre Ergebnisse erlauben es, Infarktsubtypen nach ihrer Ätiologie zu diffe-

renzieren.

So liegt die Ursache makroangiopathischer *Endstrom- und Grenzzoneninfarkte* in der Hämodynamik als Folge eines Strömungshindernisses. *Lakunäre Infarkte* sind dagegen eher als Zeichen einer cerebralen Mikroangiopathie infolge von Hypertonie und Degeneration anzusehen [37], wobei letztere Zuordnung allerdings kontrovers blieb. So gibt es auch Studien, bei denen lakunäre Infarkte im Zusammenhang mit einem thromboembolischen Geschehen beobachtet wurden [46]. Insgesamt tendiert jedoch nach SACCO die Mehrheit für das von RINGELSTEIN et al. vermutete pathoätiologische Korrelat einer Erkrankung der kleinen, inneren Gefäße ("intrinsic small vessel disease") [84].

Die Ursachen der wesentlich häufigeren makroangiopathischen *Territorialinfarkte* sind dagegen in Embolisierungen aus A. carotis-Verschläüssen bzw. -Stenosen oder aus dem Herzen zu suchen. Es handelt sich dabei um partielle oder komplette Nekrosen einzelner Piaarterien oder ihrer Äste. Insgesamt ist die sekundäre Embolisierung als der häufigste Mechanismus schwerer ischämischer Insulte anzusehen [46,50,80].

Ausgehend von diesen Befunden wird für die zugrundeliegende Pathogenese vermutet, daß Mikroemboli, zusammengesetzt aus Thrombozytenaggregationen und Cholesterinkristallen, von der Oberfläche der Carotisplaques abgeschilfert werden und mit dem Blutstrom in das Gehirn fortgetragen werden. Diese Annahme, daß sich gewissermaßen ein "Regen von Mikropartikeln", insbesondere bei operativen Eingriffen, über das Gehirn ergießt, wird insbesondere von kombinierten TCD- und CCT-Studien gestützt [46].

Die *Prädilektionsstellen* der A. carotis-Stenosen sind die Gefäßverzweigungen und Gefäßabgänge [121]. So ist die Carotisbifurkation in $\frac{1}{3}$ der Fälle betroffen. Die dort vorhandenen Verwirbelungen führen zu Scherkräften, die wiederum nachfolgend Erosionen und Ablagerungen, insbesondere bei Vorliegen von zusätzlichen Risikofaktoren, bedingen. Die Entwicklung der arteriosklerotischen Plaques erfolgt in mehreren Stufen [121]:

1. Durch Verwirbelungen und auftretende Scherkräfte entsteht eine Intimaverdickung. Ab einer bestimmten Dicke kommt es wegen der Ernährung per diffusionem zu Intimanekrosen (Atherom)
2. Durch Einsprossung von Gefäßen und deren anschließender Ruptur kommt es zu Einblutungen.
3. Wenn die bedeckende Intimaschicht reißt, entleeren sich die nekrotischen Inhalte des Atheroms in den Blutstrom. Die Ruptur wird durch ständige Längspulsationen im Blutstrom und durch einsprossende neue und damit höchst vulnerablen Gefäße begünstigt.

1.4 Bedeutung operativer Therapien bei Hirngefäßkrankungen

1.4.1 Thrombendarteriektomie der A. carotis (TEA)

Seit den 50er Jahren wird die Carotisthrombendarteriektomie (TEA) als eine Möglichkeit angesehen, bei bestimmten Patienten durch Entfernung von stenotischen Läsionen in der A. carotis das Risiko für einen thrombembolischen Infarkt im abhängigen Hirnbezirk zu senken. Diese Operationsmethode hat in den letzten 2 Dekaden einen starken Zulauf erfahren. In den USA stieg die Zahl der Carotis-TEA von 15.000 im Jahre 1971 auf über 100.000 Carotis-TEA im Jahre 1985 [23]. Im Zuge dieses stark gestiegenen Interesses wurden zahlreiche Studien durchgeführt, um den Nutzen und die Risiken dieser Therapieform zu evaluieren. Zugleich sollten sie die Patientengruppen identifizieren, die besonders von einer operativen Therapie profitieren.

So zeigten u.a. sowohl die NASCET- (NORTH AMERICAN SYMPTOMATIC CAROTID ENDARTERECTOMY TRIAL) als auch die ECST-STUDIE (EUROPEAN CAROTID SURGERY TRIAL), daß bei *symptomatischen Patienten* mit *hochgradigen* ACI-Stenosen von 70-99% eine TEA eine deutliche Risikoverminderung für ipsilaterale Hirninfarkte bedeutet [26,70]: Bei den Patienten, die sich einer Operation unterzogen hatten, war das 3-Jahres-Risiko für einen ischämischen Hirninfarkt in der ECST-Studie nur noch auf 2,8% erhöht, während es bei dem Teil der Patienten, die lediglich konservativ behandelt wurden, auf 16,8% erhöht war. In der NASCET-STUDIE ergab sich ein 2-Jahres-Risiko von 9% für die Operierten gegenüber 26% bei den Nicht-Operierten. Die Rate schwerer oder tödlicher ipsilateraler Insulte war bei den Operierten auf 6,0% bzw. 8% gegenüber 11% (ECST) bzw. 18,1% (NSACET) bei den Nicht-Operierten gesunken. Ein weiteres Ergebnis dieser Studien war, daß um so hochgradiger die Gefäßstenosen waren, um so deutlicher auch der Nutzen einer Carotis-TEA war: Bei Stenosen von 70-79% ergab sich eine Risikoreduktion von 12%, während sie bei Stenosen von 90-99% sogar 26% betrug [70]. Bei der Gruppe mit mittelgradiger Stenose (30-69%) und bei asymptomatischen hochgradigen Stenosen blieb dagegen der Vorteil einer Carotis-TEA ungewiß. Hier überwiegen oft die Risiken solcher Operationen gegenüber dem Nutzen. Denn immerhin 7,5%(ECST) bzw. 5,5%(NASCET) der operierten Patienten erlitten innerhalb 30 Tagen nach der Operation einen Hirninfarkt oder starben in der Folgezeit [26,70].

Als typische Risiken der Carotis-TEA gelten dabei insbesondere:

- die Notwendigkeit einer Narkotisierung mit der Gefahr einer myokardialen Infarzierung, insbesondere bei Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen.
- der intraluminale Shunt mit einer Embolisationsgefahr und, falls ohne Shunt operiert wird, die langen cerebralen Ischämiezeiten.
- die Komplikationsmöglichkeiten, die sich aus der chirurgischen Eröffnung eines Gefäßes ergeben, wie beispielsweise Nachblutungen, Aneurysmabildung, Infektionen, Nahtrupturen
- neurologische Komplikationen durch thrombotische Restenosierung, Hyper- und Hypotonie, intracerebrale Ödeme, Reperfusionstraumata, Embolisationen und Blutungen [19,39,109].

Diese Risiken zeigen, daß die Carotis-TEA einer strengen Indikationsstellung bedarf und für manche Patienten, trotz vorliegender Indikation für eine Gefäßoperation, wegen möglicher Begleiterkrankungen kontraindiziert bleibt.

1.4.2 Percutane Transluminale Angioplastie der A. carotis (PTA)

Die Percutane Transluminale Angioplastie (PTA) der A. carotis kann daher eine Alternative für diese Patienten darstellen.

Obwohl die erste percutane Katheterisierung einer peripheren Stenose schon 1964 von DOTTER und JUDKINS [20] durchgeführt wurde und GRUNTZIG und HOPFF [40] 1974 die Methode durch die Einführung eines aufblasbaren Ballons enorm verbesserten, handelt es sich dabei um eine relativ neue Methode. Schließlich dauerte es bis 1977, als die erste coronare PTA durchgeführt wurde [41], und weitere 10 Jahre, bis man sich an die präcerebralen Gefäße heranwagte und die Carotis-PTA einführte [19]. Ein Hauptgrund für dieses Zögern war die Sorge der Embolisation, die in diesem anatomischen Gebiet zwangsläufig das Gehirn betrifft und damit weitaus größere Risiken als eine periphere Embolisation birgt.

Da sowohl bei der *coronaren* als auch bei der *peripheren* PTA eine durchschnittliche Embolisationsrate von 4-5% bekannt war, nahm man ähnliche Werte auch für die *Carotis*-PTA an und schätzte ausgehend von diesen Zahlen die Hauptgefahr einer Embolisation ähnlich der bei der *Carotis-TEA* ein. Retrospektiv zeigten 1995 ECKERT et al. in einem Überblick über die bis dahin veröffentlichten Ergebnisse von 322 durchgeführten PTA der ACI, daß bei dieser das Risiko für einen Hirninfarkt durchschnittlich 3,7% betrug [25]. Es stellte sich somit im Nachhinein heraus, daß das vermutete Embolie- und Infarktrisiko einer PTA tatsächlich mit dem einer TEA vergleichbar scheint (Hier liegt das Infarktrisiko bei 5,8-7,5% [26,70]).

Damit konnte die Hauptbefürchtung eines zu hohen Embolisationsrisikos relativiert werden, obgleich kritisch angemerkt werden muß, daß es sich nach wie vor bei den PTA-Studien im Vergleich zu den großen Multicenter Studien, die bei der TEA durchgeführt wurden, um sehr kleine Fallzahlen handelt. Desweiteren fehlen randomisierte klinische, prospektive Studien zur Sicherheit und zu den Erfolgsraten der Carotis-PTA, so daß letztendlich die Nutzen/Risiko-Ratio noch nicht klar eingeschätzt werden kann.

Aus diesem Grund werden von den meisten Autoren bisher für die Carotis-PTA insbesondere 2 Indikationen genannt:

1. Patienten, für die eine Operation eine Kontraindikation darstellt (v.a. durch das Fehlen einer Narkose)
2. Hoch gelegene A. carotis interna - Stenosen, welche für eine TEA unerreichbar sind, mit der PTA aber noch dilatierbar sind.

Von der Morphologie sind v.a. kurzstreckige, glatt begrenzte Stenosen für eine PTA geeignet. Hinzu kommen Vorteile einer fehlenden chirurgischen Inzision und deren Komplikationsmöglichkeiten (s.o.). Letztendlich sollte auch ein wesentlich kürzerer Krankenhausaufenthalt von teilweise nur 48 h als weiterer Vorteil erwähnt werden [7,19].

Zu den Einschränkungen und Komplikationen, die mit der PTA verbunden sind, zählen:

- die Gefahr der Embolisation
- exzentrische kalzifizierte Plaques mit Dissektionsgefahr und Bildung von Pseudoaneurysmen
- kollabierende und narbige Stenosen, die nicht dauerhaft aufgedehnt bleiben.
- arterielle Gefäßspasmen
- Reperfusionstraumata
- Bradykardien und Asystolien bei Stimulation des Carotissinus
- Restenosierungen in bis zu $\frac{1}{3}$ der Fälle mit einem Häufigkeitsgipfel in den ersten 6 Monaten [19,81,118]

Die aufgeführten spezifischen Risiken, die mit *beiden* Operationsverfahren verbunden sind, machen eine sehr exakte präinterventionelle Diagnostik notwendig. Deren Informationsgehalt muß für den behandelnden Arzt so umfassend sein, daß er sowohl über die *Notwendigkeit*, als auch über die *Art* des Eingriffs entscheiden kann.

Bezüglich dieser Diagnostik wird im Rahmen der vorliegenden Arbeit im folgenden insbesondere auf die Entwicklung, die Anwendung und den möglichen Nutzen der *Transcranialen Dopplersonographie*(TCD) und der *TCD-Emboli-Detektion* im besonderen als eine neue Methode in der Schlaganfalldiagnostik eingegangen.

1.5 Methoden zur Diagnostik cerebrovaskulärer Erkrankungen

1.5.1 Historische Betrachtungen

Bereits zu Zeiten HIPPOKRATES´ (460-370 v.Chr.) waren die klinischen Symptome einer Hemiplegie bekannt [75]. In seinen Aphorismen deutete er plötzliche Attacken von Taubheit und Sensibilitätsstörungen als Zeichen eines drohenden Hirninfarkts und sah den Zusammenhang zwischen einer rechtsseitigen Paralyse und einem Sprachverlust. Es verwundert daher auch nicht, daß der noch heute gültige Begriff "Apoplexia" mit seiner Bedeutung "Wie vom Blitz getroffen hinstürzen" griechischen Ursprungs ist [75]. Der Begriff "Carotis" stammt vom griechischen Wort "karos" ab, das zum ersten Mal von ARISTOTELES (384-322 v.Chr.) im Kontext mit den Halsarterien des Menschen verwandt wurde [44]. Die Verwendung des Begriffs vor dem Hintergrund seiner Bedeutung "in tiefen Schlaf fallen" zeigt, daß bereits den Griechen der Zusammenhang zwischen der Funktion der großen Halsgefäße und dem Auftreten neurologischer Symptome bekannt war.

Die folgenden Jahrhunderte wurden durch die berühmten anatomischen Forschungen von GALEN (129 - 199 n.Chr.) geprägt. Durch das Verbot, dazu Sektionen am Menschen vorzunehmen, führte er diese an Schweinen und Ochsen durch und mußte deren Anatomie anschließend mit der des Menschen gleichsetzen, wobei ihm jedoch auch einige Fehleinschätzungen unterliefen [10]. So fand er bei diesen Tieren als Hirnkreislauf ein Netz tausend kleinster Gefäße, das sogenannte "Rete mirabile", und folgerte daraus, daß dieses auch den menschlichen Gehirnkreislauf darstellt. Der Humoraltheorie folgend nahm er als Ursache des Hirninfarkts eine Verstopfung dieser Rete-Arterien durch das "Phlegma" an [97]. In den folgenden Jahrhunderten erhielten GALENS Entdeckungen den Status der Allgemeingültigkeit und Unfehlbarkeit und durften ebenso wie seine Fehleinschätzungen nicht mehr in Frage gestellt werden. So vermutete noch Falstaff in SHAKESPEARE'S "Heinrich der Vierte, 2. Teil": "The Apoplexy is, as I take it , a kind of lethargy,(...) a kind of sleeping in the blood"[88].

Es vergingen weit über tausend Jahre nach GALEN, bis THOMAS W. WILLIS (1621-1675), "der Vater der modernen Neurologie" [10], 1664 als erster genaue Details des menschlichen Gehirngefäßsystems in seinem *Cerebri anatome* beschrieb und damit GALEN'S Ansicht bezüglich des *Rete mirabile* zum ersten Mal widersprach. Er war es auch, der im Infarkt der Capsula interna das anatomisch-pathologische Korrelat der *Hemiplegie* erkannte [123] und den Begriff "Neurologia" prägte [10]. Im gleichen Zeitraum beschrieb JOHANN WEPFER (1620-1695) "corpora fibrosa" in den Aa. carotides et vertebrales und vermutete, daß diese Strömungshindernisse eine Ursache für einen Hirninfarkt darstellen können [119].

Eine erste quantitative Einschätzung der Blutversorgung des Gehirns wagte 1783 MONRO:

”The quantity of blood within the head must be the same, or nearly the same at all times whether in health or disease, in life or after death...” [64].

Im Jahre 1842 wurde in Prag von der königlich Böhmisches Gesellschaft der Wissenschaften ein Artikel veröffentlicht, der zwar in Physik- und Astronomiekreisen für Aufsehen sorgte, mit der Medizin zur damaligen Zeit allerdings in keinen Zusammenhang gebracht wurde. Der Salzburger J.C. DOPPLER (1803-1853) beschrieb in jenem Artikel ”Über das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels” den später nach ihm benannten ”DOPPLEREFFEKT” [34]. Schon 1842 wurde der akustische Dopplereffekt in Utrecht mit Hilfe eines fahrenden Zuges von B. BALLOT verifiziert. Nach dem 1. Weltkrieg machten dann E. HUBBLE und M. HUMASON die Beobachtung, daß mit zunehmender Entfernung weit entfernter Galaxien eine zunehmende Rotverschiebung ihrer Spektrallinien verbunden ist. Sie stellten daraufhin im Sinne des Dopplereffekts die *Theorie des Urknalls* auf, wodurch der optische Dopplereffekt zu einem der wichtigsten Werkzeuge der Astronomie geworden ist, basiert doch fast unsere gesamte heutige Kosmologie auf eben diesem Dopplereffekt und der Theorie des Urknalls [85].

Eine Anwendung in der Medizin ließ allerdings noch auf sich warten. So dauerte es bis in die 50er Jahre des 20. Jahrhunderts, als der Bezug zwischen dem Dopplereffekt und der Medizin in der Ultraschalltechnik hergestellt wurde: Nachdem LEKSELL 1955 die Anwendung des Ultraschalls für die Echo-Encephalographie erstmals beschrieb [52], wurden 1959 die ersten transcutanen dopplersonographischen Blutflußgeschwindigkeitsmessungen von SATOMURA an peripheren Gefäßen durchgeführt [86]. Von da an wuchs die Bedeutung der Dopplersonographie in vielen Fachgebieten der Medizin stetig an. Insbesondere die Vorzüge einer nichtinvasiven Untersuchungsmethode, die rasante technische Weiterentwicklung mit einer zunehmend verbesserten Auflösung und die Einführung der farbcodierten Duplexsonographie machten die Dopplersonographie zu der *Standardmethode* in der Diagnostik von Gefäßstenosen und -verschlüssen.

Allerdings gab es lange Zeit einen weißen Fleck auf der Doppler-”Landkarte”. Die knöchernen Strukturen des Schädels schienen für den Ultraschall unüberwindlich zu sein. Erst 1982 gelang es AASLID mit der von ihm eingeführten *transcraniellen Dopplersonographie* (TCD), auch dieses Gebiet der Dopplersonographie zugänglich zu machen [1].

1.5.2 Entwicklung der Transcraniellen Dopplersonographie (TCD)

Der von C.J. DOPPLER 1842 entdeckte DOPPLEREFFEKT ist die physikalische Grundlage der Dopplersonographie. Er besagt, daß Schallwellen an einem sich relativ zur Schallquelle bewegenden Medium nicht nur reflektiert werden, sondern dabei auch ihre Wellenlänge und Frequenz verändern. Diese Wellenlängenveränderung bewirkt bei akustischen Wellen eine Tonhöhenänderung und bei optischen Wellen eine Rotverschiebung der Spektrallinien. Ausgehend von der klassischen Doppler-Formel

$$V = \frac{\Delta\lambda \times c}{\lambda} \quad \text{und der Beziehung: } \Delta f \approx v$$

kann also die Veränderung zwischen emittierter und empfangender Frequenz, der sogenannte Dopplershift, genutzt werden, um zu einer Ermittlung der Geschwindigkeit des reflektierenden Mediums zu kommen. Im medizinischen Bereich nehmen bei der Ermittlung von Blutströmungsgeschwindigkeiten die Erythrozyten die Rolle des sich bewegenden Mediums ein. Unter Berücksichtigung des Schallwinkels α gilt die Formel¹:

$$V = \frac{f - f' \times c}{2 \times f' \times \cos \alpha}$$

Angemerkt sei, daß der Begriff "Strömungsgeschwindigkeit" in der Routinediagnostik mit Vorsicht zu verwenden ist, da der Winkel zwischen Schallstrahl und Gefäßachse meist nicht bekannt ist und insbesondere große Winkel zu einer groben Fehleinschätzung von Strömungsgeschwindigkeiten führen können. Glücklicherweise ist der Winkel bei der in dieser Arbeit untersuchten A. cerebri media in der Mehrzahl der Fälle mit $\alpha \leq 30^\circ$ klein, so daß der Meßfehler sehr gering bleibt und die Messungen der Strömungsgeschwindigkeiten durchaus als Absolutmessungen angesehen werden können [121].

Die Technik, die AASLID für die TCD wählte, bestand neben einer niedrigen Sendefrequenz von 2 MHz und einer erhöhten Sendeleistung v.a. aus der *gepulsten Dopplertechnik* [1]:

Bei einem "cw"-Gerät (continuous-wave) besteht die Dopplersonde aus 2 piezoelektrischen Elementen, einem Sender und einem Empfänger, die ständig in Betrieb sind. Die ununterbrochene Empfangsbereitschaft sorgt dafür, daß *alle* in den verschiedenen Tiefen reflektierten Ultraschallwellen gemessen werden. Zwangsläufig werden dem Untersucher so auch Informationen von Strukturen gegeben, die zwar im Ultraschallstrahl liegen, ihn aber nicht interessieren. Die damit verbundene hohe Störanfälligkeit macht eine Differenzierung einzelner Gefäße, die intracraniell beispielsweise besonders eng nebeneinander liegen, oft unmöglich.

¹V=Blutstromgeschwindigkeit, f=ausgesandte Frequenz, f'=reflektierte Frequenz, α =Einfallwinkel US zur Gefäßachse, c=Geschwindigkeit des US in Blut und Gewebe (ca. 1500m/s)

Die für die TCD benutzten *gepulsten Doppler-Geräte* haben dagegen einen anderen Aufbau: Hier ist in der Sonde lediglich 1 piezoelektrischer Kristall implementiert, der in kurzen Intervallen Schallwellenpakete emittiert. In der Zeitspanne dazwischen dient er dann als Empfangselement. Da es eine lineare Beziehung zwischen dem örtlichen Abstand der reflektierenden Struktur und der zeitlichen Verzögerung gibt, kann so selektiv über die Wahl des *Zeitfensters* und somit über die Verschiebung des *Meßvolumens* die gewünschte Untersuchungstiefe genau festgelegt und so aus benachbarten Gefäßen das Gewünschte gewählt werden.

Bezüglich der knöchernen Strukturen war darüber hinaus seine Entdeckung des "akustischen Fensters" von großer Bedeutung. AASLID fand in der Temporalschuppe als dünnste Stelle des Schädelknochens einen Ort, der einen Zugang zu den intracraniellen Gefäßen erlaubte (s. folgende *Abbildung 1*).

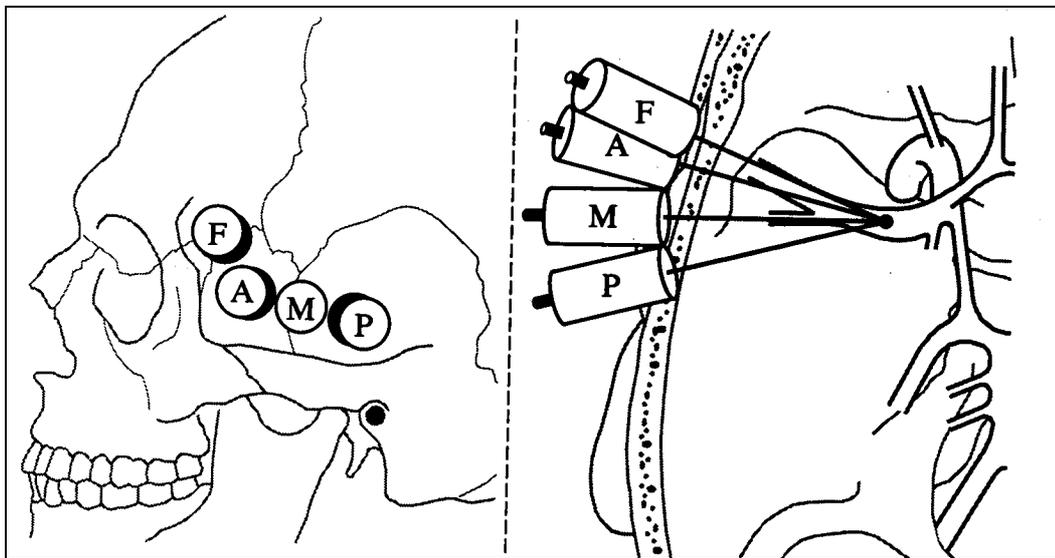


Abbildung 1: Links: Das transtemporale "akustische Knochenfenster" mit seinen 4 Ableitstellen. Rechts: Sondenwinkel für die Untersuchung der A. cerebri media [29]

Daß dennoch die Sendeleistung erheblich erhöht sein muß, liegt in dem enormen Energieverlust des Ultraschalls bei der Penetration der Kalotte, der auch an den dünnsten Stellen immer noch mindestens 65% beträgt [36]. Die notwendige Transmission durch das Transtemporalfenster ist zugleich aber auch das Hauptproblem der TCD. Im Durchschnitt ist bei 10% aller Patienten dieser Zugang nicht vorhanden und der Anteil kann bei älteren, postmenopausalen Frauen sogar auf bis zu 50% ansteigen [121].

Mit der hier skizzierten Entwicklung der TCD wurde insbesondere der Neurologie und ihrer angrenzenden Fachgebiete ein neues Diagnostikum zur Verfügung gestellt. Die hierdurch mögliche nichtinvasive Diagnostik der intracraniellen hämodynamischen Verhältnisse, ins-

besondere von Gefäßstenosen und Gefäßokklusionen, von Kollateralisierungsmöglichkeiten, Gefäßspasmen bei Subarachnoidalblutungen und der Autoregulationsreserven, machten die TCD zu einer wertvollen Ergänzung der extracraniellen Sonographie und bescherten ihr einen schnellen Einzug in die Routinediagnostik.

1.5.3 Entwicklung der TCD-Emboli-Detektion

Bereits Ende der 60er Jahre wurden zum ersten Mal intravaskuläre *gasförmige* Mikroemboli während einer hyperbaren Dekompression durch SPENCER et al. mit Hilfe der Dopplersonographie entdeckt [103]. Als im weiteren Verlauf ähnliche Befunde auch während Operationen am offenen Herzen beobachtet wurden [104], tat sich für die Dopplersonographie mit der Emboli-Detektion ein neues Anwendungsgebiet auf, denn es war möglich geworden, mit der Dopplersonographie nichtinvasiv Gasemboli im Blutstrom zu detektieren. Als in den 80er Jahren die Entwicklung der TCD folgte, lag es nahe, auch in diesem Bereich der Dopplersonographie die Möglichkeit einer intracraniellen Emboli-Detektion zu prüfen. Es folgten Studien, bei denen dieser Nachweis von gasförmigen Mikroemboli bei Carotis-thrombendarteriektomien [72] und bei pulmonalen Bypassoperationen [73] auch transcraniell gelang. 1990 waren es wiederum SPENCER et al., denen bei TEA-Patienten Signale in der TCD - ähnlich den Signalen von gasförmigen Mikroemboli - auffielen, allerdings mit dem wichtigen Unterschied, daß es sich nicht um diese handeln konnte [101]. Denn die Signale, die bei $\frac{1}{4}$ der Patienten auftraten, wurden im Dopplerspektrum entdeckt, als die operative Eröffnung der Arterie noch bevorstand oder aber schon seit einiger Zeit beendet war und es daher keinen Kontakt zwischen Blut und Luft geben konnte. Gasförmige Emboli schieden somit als Ursache aus. Damit war zum ersten Mal über asymptomatische, zirkulierende *solide* Emboli berichtet worden, die mit Hilfe der TCD entdeckt werden können. Im Dopplerspektrum waren diese Signale an ihren typischen kurzdauernden, aber hochamplitudigen Signalen zu erkennen, was ihnen 1993 auf dem "World Congress of Neurology Meeting" in Vancouver die Bezeichnung *HITS* (High Intensity Transient Signals) zutrug [111]. Als diese HITS später auch bei Patienten mit implantierten Herzklappen beobachtet wurden [5,31,38,99,115], verdichtete sich der Verdacht, daß es sich bei diesen HITS um das Äquivalent solider Mikroemboli aus thrombotischem, artheromatösem Material handelt.

Einen wichtigen Schritt stellten daher in den folgenden Jahren solche Studien dar, die anhand von Modellen den Nachweis führten, daß diese im Dopplerspektrum entdeckten Microembolischen Signale (MES) tatsächlich das Korrelat von Mikroemboli darstellen können [22,55,58,59,83,108]: So waren es insbesondere RUSSELL et al., die 1991 in einem Tiermodell zeigen konnten, daß Emboli, bestehend aus Blut, Thrombozytenaggregationen, Fett und Luft grundsätzlich mit Hilfe der Dopplersonographie detektiert werden können

[83]. Von den 125 von ihnen in die A. renalis eines Kaninchens eingebrachten künstlichen Emboli konnten alle dopplersonographisch identifiziert werden. Auf ähnlich hohe Detektionsquoten kamen 1993 auch MARKUS und BROWN. Sie konzipierten dazu einen extracorporalen Kreislauf, bei dem sie bereits die *transcranielle Dopplersonographie* benutzten. In diesem Modell konnte von 75 artifiziellen Emboli lediglich 1 nicht in der TCD detektiert werden [55]. In einem Schafmodell demonstrierten die gleichen Autoren durch artifizielle Injektionen von Emboli in die A. carotis, daß auch in vivo mit der TCD eine intracraniale Emboli-Detektion funktioniert [59]. Klinische Studien, in denen ein deutlich häufigeres Auftreten von MES bei *symptomatischen* Patienten [61], beim Vorliegen stark *ulzerierter Stenosen* [98] und bei einer *kardialen* Embolisationsquelle [99] beobachtet wurden, führten ebenso wie die deutliche Reduktion der MES-Anzahl nach einer *operativen Revision* des erkrankten Gefäßes [95] zu der Gewißheit, daß mit der TCD-Emboli-Detektion tatsächlich *korpuskuläre Mikroemboli* im Blutstrom detektiert werden können. Ein Beweis, daß besonders Gefäßstenosen korpuskuläre Mikroemboli bilden können, gelang NABAVI et al. mit Hilfe der neuen Multi-Gate-Technik, indem sie eine Bigate-Sonde genau prä- und poststenotisch positionierten und so die Stenose als Quelle detektierter Mikroemboli identifizieren konnten [66]. Neben diesen eindeutigen Ergebnissen traten mit der TCD-Emboli-Detektion aber auch schnell neue Fragen auf. So zeigte sich, daß nicht die Differenzierung zwischen gasförmigen und korpuskulären Emboli, sondern vielmehr die zwischen *kardialen* und *arterio-arteriellen*, korpuskulären Emboli von Bedeutung ist. Dies gilt insbesondere für Patienten, bei denen sowohl das Herz als auch pathologische Gefäßveränderungen als mögliche Ursache für MES in Frage kommen. GROSSET et al. konnten in einer Studie zeigen, daß diese Unterscheidung grundsätzlich - insbesondere über die *Intensität* und die *Anzahl* der MES - möglich ist, da die Patienten mit künstlichen Herzklappen signifikant mehr und signalintensivere MES zeigen, als die Patienten mit einer A. carotis-Läsion [38]. Eine Studie von TIMSIT et al. stützt diese Beobachtung und verdeutlicht zugleich deren klinische Konsequenz, denn die Ausdehnung der Infarkte, die durch kardiale Thrombembolien verursacht wurden, war durchschnittlich mehr als doppelt so groß, wie die arterio-arterieller Thrombembolien [114]. In den Routineuntersuchungen ist es dagegen oft schwer, diese klare Differenzierung treffen. Hier dient die Höhe der Intensität und die Frequenz der MES daher vor allem dazu, differentialdiagnostische Hinweise über die Emboli-Quelle zu erhalten. Eine weitere Frage war die nach der unmittelbaren Bedeutung und Konsequenz der entdeckten Mikroemboli: Es ist bis heute nicht eindeutig geklärt worden, warum selbst die Patienten mit sehr hohen Mikroembolizahlen in der TCD-Emboli-Detektion in allen bisherigen Studien mit einer fast absoluten Regelmäßigkeit keine parallel auftretenden neurologischen Symptome aufweisen. So gibt es in der Literatur lediglich einen Bericht von KHAFFAF et al.,

in dem *während* der Detektion von Mikroemboli eine akute neurologische Symptomatik aufgetreten war [48].

Eine weitere große Schwierigkeit dieser Methode in der klinischen Praxis war das Auftreten von Artefakten und deren sichere Erkennung. Denn im Gegensatz zu den Modellversuchen, in denen die Mehrzahl der Mikroemboli sicher detektiert wurden, waren hier - trotz aller Übereinkünfte in den Basiskriterien (s. *Tabelle 2*, S. 22) - die Fehlerquoten zu hoch. Bis zum heutigen Tag muß aus diesem Grund ein erfahrener Untersucher sowohl während der Untersuchung zugegen sein, als auch die Offline-Analyse durchführen. Dieser personelle Aufwand ist aber nach C.H.TEGELER exakt das Haupthindernis eines routinemäßigen Einsatzes dieser Technik, da hierfür eine automatisierte, wenig personalintensive, zugleich aber auch ausreichend valide Emboli-Detektion eine unbedingte Voraussetzung darstellt [111]. Es bedarf daher unbedingt weiterer, besserer Kriterien für die TCD-Emboli-Detektion.

1995 beschrieben GEORGIADIS et al. erstmals die Anwendung der sogenannten *Multi-Gate-Technik* für die TCD-Emboli-Detektion [30]. Sie besteht darin, mit einer Sonde zeitgleich Dopplersignale aus unterschiedlichen Tiefen abzuleiten und damit ein Gefäß gleichzeitig an verschiedenen Stellen zu untersuchen (Im Kapitel *METHODEN* wird hierauf noch ausführlich eingegangen). Damit war es zum ersten Mal möglich, in der TCD-Emboli-Detektion das wohl wichtigste Charakteristikum von Mikroemboli zu erfassen: Deren *Fortbewegung* im Blutstrom. Die Forderung nach einem neuen, sichereren Kriterium in der TCD-Emboli-Detektion schien sich damit zu erfüllen. Auch erste Studien gaben zusätzlich Anlaß zur Hoffnung: In einer in vitro Untersuchung von MOLLOY und MARKUS mit Gasemboli und fest geformten Mikroemboli lag die Sensitivität und Spezifität dieses Systems bei 100%, bei Patienten mit A. carotis-Stenose konnten alleine aufgrund des Zeitversatzes immerhin noch 94% der MES identifiziert werden [63]. Bei GEORGIADIS et al. wurden mit der Multigate-TCD-Methode sogar 98,1% der MES und 98,8% der Artefakte erkannt [30]. Diese neue Technik könnte daher eine Möglichkeit sein, in der automatischen TCD-Emboli-Detektion zu besseren Ergebnissen - insbesondere durch eine verbesserte Artefakterkennung - zu gelangen. Wie geeignet diese Technik in der *klinischen Anwendung* ist, muß sich allerdings erst noch zeigen, denn bisher wurde die Zeitversatzberechnungen von den Untersuchern noch manuell vorgenommen. Erst die praktische, klinische Anwendung wird zeigen, ob die Multi-Gate-Methode tatsächlich in der Lage ist, die automatische TCD-Emboli-Detektion dem Ziel einer weniger personalintensiven Routinediagnostik zu nähern [63].

1.6 Intention der Arbeit

Für die vorliegende Arbeit wurde bei Patienten, die für eine PTA einer stenosierten ACI vorgesehen waren, im Rahmen einer prospektiven Studie eine TCD-Emboli-Detektion der ACM durchgeführt.

Die zugrundeliegende Fragestellung umfaßte dabei 3 Themenkomplexe:

Verantwortlich für die Konzeption der Studie war die Frage, welche Folgen die PTA der ACI für das Auftreten von Mikroemboli hat. Dazu wurde die Form einer *prospektiven Längsschnittstudie* gewählt, um so die Entwicklung der MES-Anzahl, beginnend mit einer präinterventionellen Untersuchung, bei den Patienten bis zu 90 Tagen postinterventionell verfolgen zu können. Diese Studie sollte klären helfen, *ob die PTA in der Lage ist*, ähnlich der alternativen Therapieform einer TEA nicht nur eine hochgradige ACI-Stenose zu *therapieren*, sondern damit auch *die Quelle von Mikroemboli dauerhaft zu beseitigen*. Kann darüber hinaus diese Untersuchung auch Auskunft über den klinischen Nutzen der PTA im Sinne einer *Risikoreduktion* für den Schlaganfall geben?

Eine weitere Aufgabe sollte sein, die während der Studie erhobenen *präinterventionellen* TCD-Emboli-Detektionsergebnisse näher zu beleuchten. Erlauben diese Rückschlüsse auf die Klinik, Symptomatik, Komplikationen und Risikofaktoren der Patienten? Eine sich daraus ableitende Frage war, welche *Information* der behandelnde Arzt *aus den Ergebnissen einer TCD-Emboli-Detektion* im allgemeinen und im Hinblick auf den geplanten Eingriff an der A. carotis erhält. Läßt sich darüber hinaus eine bestimmte MES-Anzahl als eine *Grenze* definieren, bei deren Überschreitung entsprechende therapeutische Schlußfolgerungen gezogen werden können?

Einen weiteren Schwerpunkt stellte im Rahmen der durchgeführten Untersuchungen die *Bewertung der Multi-Gate-Technik* für die TCD-Emboli-Detektion dar. Dabei sollte insbesondere die Leistungsfähigkeit einer *automatischen* TCD-Emboli-Detektion mit Hilfe der *Multi-Gate-Technik* geprüft werden. Dazu mußte sich das Multi-Gate-Gerät in einem direkten Vergleich mit dem Single-Gate-Gerät messen lassen. Die Frage war, ob die Multi-Gate-Technik in der Lage ist, die in sie gesetzten Erwartung einer verbesserten, möglichst vollautomatisierten und zugleich zuverlässigen Mikroemboli-Identifizierung und Artefakt-Diskrimination zu erfüllen. Worin liegen mögliche Vorzüge dieser neuen Technik und wo ihre Grenzen?

Anmerkung:

In der Literatur wird für die von Mikroemboli erzeugten Dopplersignale sowohl der Begriff "HITS" als auch der Begriff "MES" verwandt. Da der Ausdruck "Mikroembolisches Signal" (MES) im Gegensatz zum "High Intensity Signal" (HITS) mehr über den Ursprung und die Kausalität der Signale aussagt, soll in dieser Arbeit folgende sprachliche Regelung gelten:

Der Begriff "HITS" wird dann verwandt, wenn es sich - wie der Name besagt - um ein hochintensives, sich von der üblichen Dopplerkurve abhebendes Signal handelt, ohne aber dabei schon eine Bewertung seiner Ursache vorzunehmen. Hinter dem auffälligen Signal kann sich also sowohl ein Artefakt als auch ein Mikroembolus als Ursache verbergen.

Der Begriff "MES" wird dagegen nur dann benutzt, wenn die Auswertung zu dem Fazit gelangt, daß es sich bei dem HITS wahrscheinlich um das dopplersonographische Korrelat eines Mikroembolus handelt, und sich somit gegen ein Artefakt als Ursache ausspricht.

2 Methoden

2.1 *Transcranielle Multi-Gate-Dopplersonographie*

2.1.1 Grundlagen der Multi-Gate-TCD

Die konventionelle *Single-Gate-TCD-Technik* ist in der Lage, pro Sonde genau ein Meßvolumen in einer bestimmten Tiefe aufzubauen. Es ist damit lediglich an *einer* Stelle eines Gefäßes die Ableitung von Dopplersignalen möglich. Im Gegensatz dazu ist die *Multi-Gate-Technik* in der Lage, mit einer Sonde den Schallstrahl auf *mehrere*, räumlich getrennte Stellen eines Gefäßes zu richten (s. *Abbildung 3*, S. 23). Ein piezoelektrischer Kristall insoniert dabei in so kurzer zeitlicher Abfolge zunächst die erste und dann die zweite (etc.) Untersuchungstiefe, daß es möglich ist, dem Betrachter auf dem Monitor beide Dopplerkurven zeitgleich darzustellen. So ist es beispielsweise möglich, die A. cerebri media in 50, 52, 54 und 56 mm mit nur einer Sonde zeitgleich zu untersuchen.

Um dieses zu gewährleisten, muß zunächst eine leistungsfähige Sondentechnik zur Verfügung stehen, die in der Lage ist, mittels einer Sonde mehrere Meßvolumina in verschiedenen Tiefen entlang des Dopplerschallstrahls aufzubauen. Darüber hinaus muß dieser erhebliche Informationszuwachs auch elektronisch verarbeitet werden. Schließlich sollen die Informationen von bis zu 8 verschiedenen Dopplerkanälen dem Untersucher mittels Fast-Fourier-Transformation (FFT) parallel auf dem Monitor dargeboten werden. Dadurch sind auch die Anforderungen an die Software und an die Computerprozessoren bei der Multi-Gate-Technik erheblich gestiegen. Bei der weiter unten beschriebenen TCD-Emboli-Detektion kommen zusätzlich noch die Berechnung des Zeitversatzes als neues Kriterium für den Algorithmus hinzu.

In der vorliegenden Arbeit wurde dazu ein *Multi-Dop X4 Gerät* der Firma DWL-Elektronische Systeme GmbH, Sipplingen benutzt. Es war ausgestattet mit einem 80486 DX2 66 MHz Prozessor und einem Arbeitsspeicher von 8 MB RAM. Mit der implementierten *TCD-8* Software war es möglich, die Flußspektren von bis zu 8 verschiedenen Meßtiefen zeitgleich mittels Online FFT-Analyse in 64-128 Punkten und 16 intensitätsabhängigen Farben auf dem Monitor darzustellen.

Die Flußspektren konnten auf einer Festplatte oder einem MOD-Laufwerk gespeichert und mittels Graustufendrucker ausgedruckt werden.

Während der Untersuchung war eine akustische Kontrolle von 2 frei wählbaren Dopplerkanälen mittels Stereokopfhörer möglich.

2.1.2 TCD-Emboli-Detektion mit der Multi-Gate Technik

Die Möglichkeit, Mikroemboli mit der Dopplersonographie zu entdecken, ergibt sich daraus, daß Emboli eine vom umgebenen Blut verschiedene akustische Impedanz haben [57]. Unter der Impedanz versteht man den Wellenwiderstand eines Mediums bei der Ausbreitung von Schallwellen (Quotient Schalldruck zu Schallschnelle). Zu einer Reflexion kommt es, wenn die Schallwelle die Grenzfläche zweier Medien mit einer unterschiedlichen Impedanz durchtritt. Wichtig ist dabei eine möglichst senkrecht stehenden Grenzfläche und eine Mindestgröße von 1 Wellenlänge des Ultraschalls [121]. Die große, kompakte Masse der Emboli führt im Unterschied zum Blut mit seinen verschiedenen, teils sehr kleinen Strömungskomponenten zu einer deutlich erhöhten Intensität des reflektierten Ultraschalls.

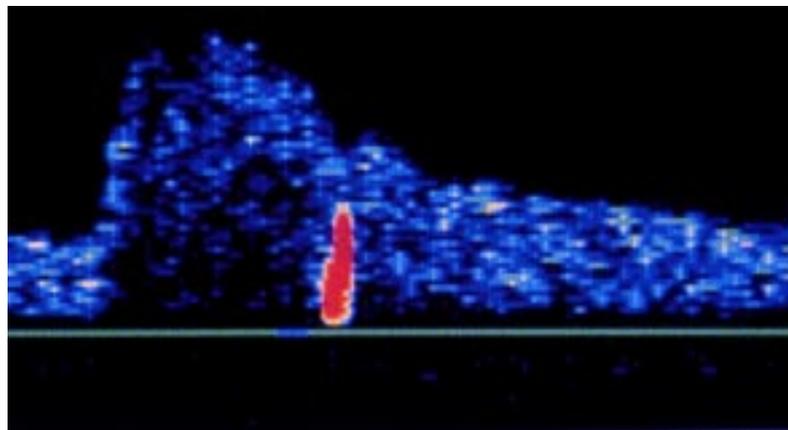


Abbildung 2: Mikroembolus in der Dopplerhüllkurve (ACM) [82]

Abbildung 2 zeigt so ein ME-Signal. Es liegt charakteristischerweise innerhalb der Dopplerhüllkurve, ist unidirektional und hat eine wesentlich höhere Intensität als die umgebenden Dopplersignale (rote Farbe).

Wie schon in KAPITEL 1.5.3 angedeutet wurde, ist ein Hauptproblem der TCD-Emboli-Detektion die nach wie vor nicht zufriedenstellend gelöste Störanfälligkeit der aufzeichnenden Systeme und die unzufriedenstellende Artefaktdiskriminierung. Schon leichte Kopfbewegungen, Kontraktionen der äußeren Augenmuskeln oder des M. temporalis sowie das Sprechen oder Husten von Patienten können über Relativbewegungen zwischen Sonde und Haut zu falsch positiven HITS führen. Eine Ursache liegt darin, daß bei den bisherigen *Single-Gate*-Systemen der Software als Identifikationskriterien für Mikroemboli hauptsächlich 3 Kriterien zur Verfügung standen (s. *Tabelle 2*, S. 22): Neben einer *Unidirektionalität* der HITS und einer *kurzen Dauer* der Signale von meist <300 msec stand v.a. die *Intensitätsmessung* der HITS im Vordergrund [14]. Deren Mindestgrenzen werden allerdings von Stu-

die zu Studie sehr unterschiedlich gewählt. SPENCER gibt als Kriterium einen Intensitätsbereich von 3-60dB an [100], den nachfolgend zahlreiche Arbeitsgruppen [30,32,37,46,47, 102,111,115,117] und das CONSENSUS COMMITTEE OF THE NINTH INTERNATIONAL CEREBRAL HEMODYNAMICS SYMPOSIUM übernahmen (s. *Tabelle 2*)[14]. Dagegen spricht sich CASTY für ein Minimum von 5dB aus [11], während MARKUS et al. für eine Grenze von 4 dB plädieren [61]. Die Arbeitsgruppen SIEBLER et al. [96] sowie BABIKIAN et al. [4] definieren wiederum 9 dB als das Minimum für Mikroemboli. Eine aktuelle internationale Multicenter-Studie, an der sich 9 Zentren international beteiligt haben [53], schlägt dagegen, wie zuvor auch schon WIDDER [121], eine untere Intensitätsgrenze von ≥ 7 dB vor.

Um so erstaunlicher ist die Tatsache, daß trotz dieser teilweise erheblichen Differenzen den-

BASISIDENTIFIKATIONSKRITERIEN FÜR MES:

1. MES haben eine kurze Dauer, normalerweise <300 msek
2. Maximale Energie >3 dB über dem übrigen Signalpegel des Dopplerströmungsspektrum
3. Das Signal ist unidirektional und in der Dopplerhüllkurve enthalten (s. *Abbildung 2*)
4. MES sind von einem akustischen Geräusch begleitet ("zirpend, ploppend")

Tabelle 2: Die 4 Basiskriterien für MES bei der TCD-Emboli-Detektion [14]

Multicenter Studie lagen die mittleren Intensitätsmeßwerte für dieselben HITS bis zu 40 % auseinander [53]. Konkret berichten MARKUS et al. in einer anderen Untersuchung, daß zum Beispiel die Intensität ein und desselben Mikroembolus bei einem Gerät mit 4 dB, bei einem anderen Gerät aber mit 7 dB angegeben wird [60]. Die Folge war, daß die Software des einen Geräts - beispielsweise bei einer Detektions-Grenze von 7 dB - lediglich in 4,9% der Fälle Emboli nicht erkannte, weil deren Intensitätsberechnung Werte unterhalb dieser definierten Grenze ergaben und die MES daher vom Gerät als Artefakt angesehen wurden. Dagegen wurden bei den anderen untersuchten Geräten immerhin 42,2-51,4 % der Mikroemboli nicht als solche registriert. Hier war der Grund, daß bei diesen Geräten die Berechnung der dB-Werte regelmäßig zu niedrig ausfiel und somit die HITS ständig das nötige Intensitätsminimum nicht erreichten. Insgesamt zeigt sich also, daß das Kriterium einer starren dB-Genzen einige Mängel mit sich bringt.

noch von den meisten veröffentlichten Studien die Fehleraten der automatischen TCD-Emboli-Detektion mit teilweise nur 2-8% [11,58] sehr niedrig angegeben wurden.

Als ein weiterer Unsicherheitsfaktor kommt erschwerend hinzu, daß die angegebenen dB-Werte teilweise erheblich von Gerät zu Gerät abweichen.

In der oben schon erwähnten

Eine wahrscheinlich recht realistische Einschätzung des gegenwärtigen Standes der automatischen TCD-Emboli-Detektion machten VAN-ZUILEN et al. 1996 in einem Vergleich zwischen Software und Untersuchern an 10 halbstündigen Aufnahmen [116]. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß die Single-Gate-Systeme mit einer Sensitivität von lediglich 44-70% nach wie vor weit davon entfernt sind, ohne Supervision durch einen Experten automatisch die Untersuchungen durchführen zu können.

Eine deutliche Verbesserung der Artefaktidentifikation verspricht man sich von der *Multi-Gate-Technik*, denn die zugrundeliegende Theorie erscheint plausibel:

Artefakte - insbesondere die oben erwähnten äußerlichen, die Sonde betreffenden Faktoren - verursachen HITS, deren Charakteristikum eine *zeitgleiche* Registrierung in allen Kanälen der betroffenen Sonde ist. Das Signal ist also zum selben Zeitpunkt im Flußspektrum der Tiefe 1 als auch der Tiefe 2 zu erkennen.

Dagegen ist das Charakteristikum eines *Mikroembolus* seine Bewegung im Blutstrom. Mit der Mehrkanaltechnik besteht nun die Möglichkeit, diesen vom Blutstrom mitgetragenen Partikel zeitlich versetzt zuerst im einen, dann im anderen Dopplerkanal zu registrieren. Der Mikroembolus "durchläuft" sozusagen die einzelnen Dopplerfenster. Der dabei meßbare Zeitversatz (s. *Abbildung 3*) stellt somit ein wichtiges Kriterium dar, die HITS erfüllen müssen, um als Mikroemboli von der Software gewertet zu werden.

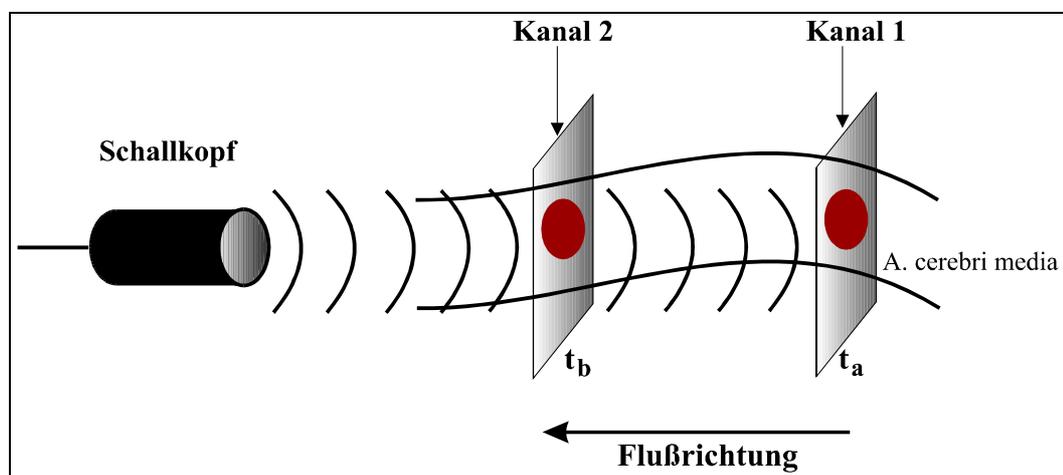


Abbildung 3: Prinzip der Embolusdetektion mit einer Multi-Gate-Sonde.

Der Embolus (●) wird zum Zeitpunkt t_a im Meßvolumen (hier als Parallelogramm dargestellt) von Kanal 1 und zum Zeitpunkt t_b von Kanal 2 detektiert

Somit steht der Software ein neues, zusätzliches Kriterium für die MES-Identifikation und die Artefaktdiskrimination zur Verfügung.

In der *TCD-8*-Software des *Multi-Dop X4* Systems wird dazu in jedem Kanal ein Meßpunkt im hochauflösenden FFT-Spektrum definiert, der 3 dB, bzw. 6 dB bei sehr signalintensiven HITS, unter dem maximalen dB-Wert des HITS liegt. Es wird dann die theoretische Passageweit δt berechnet: $\delta t = S_{1-2}(\text{cm}) / V_{\text{mean } 1-2} (\text{cm/s})^1$. Anschließend wird dieser berechnete Zeitversatz zwischen Kanal 1 und Kanal 2 auf ein Zeitintervall von 25-250% des theoretisch anhand der Blutflußgeschwindigkeit und des Abstands der beiden Meßvolumina errechneten Intervalls ausgedehnt. Der Grund für die Verwendung dieses Intervalls liegt darin, daß der Mikroembolus einerseits in der Minimalzeit auf der systolischen Welle und dem direkten Wege mitschwimmen kann, andererseits mit erheblicher Verzögerung im 2. Kanal registriert wird, wenn er sich in der Diastole bewegt oder durch häufiges Anstoßen an der Arterienwand stark abgebremst wird. Bei Unter- oder Überschreitung dieses erweiterten Zeitrahmens wird der HITS von der Software als Artefakt angesehen und damit verworfen.

Sollten dagegen alle Kriterien eines MES für die Software erfüllt sein, so wird dem Untersucher später in der Offline Analyse dieses MES auf dem Bildschirm wie in der untenstehenden *Abbildung 4* dargestellt:

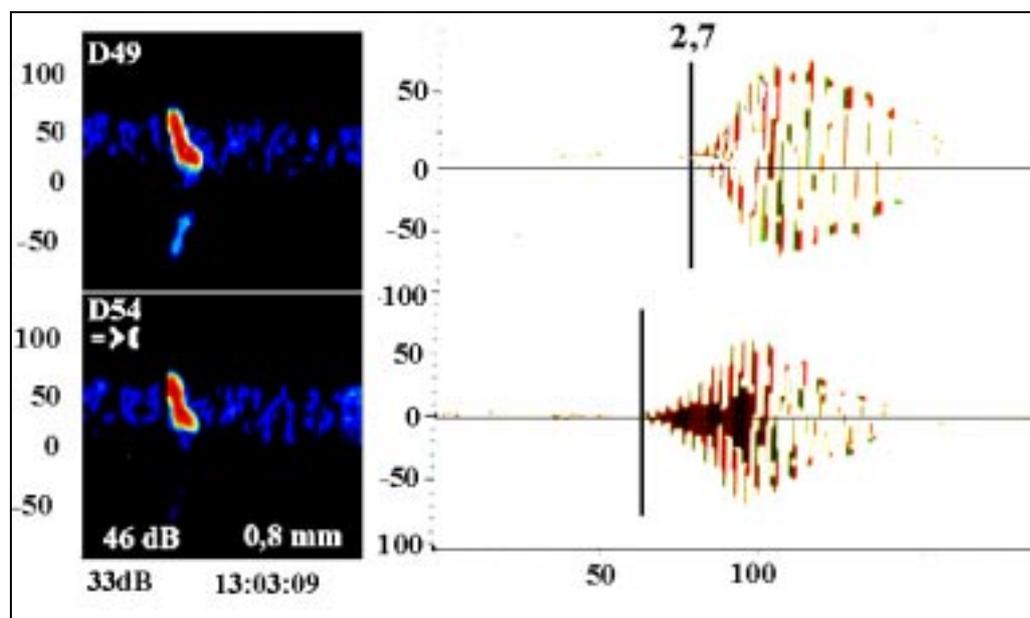


Abbildung 4: Darstellung eines MES im Dopplerspektrum und Messung des Zeitversatzes zwischen beiden Dopplerkanälen

¹ S_{1-2} : Abstand zwischen den Kanälen (cm); $V_{\text{mean } 1-2}$: MW der mittleren Strömungsgeschwindigkeiten der Meßtiefen 1 und 2

Folgende Informationen kann der Untersucher dem Bild entnehmen: Das 1. Meßvolumen wurde in einer Tiefe von 54 mm, das 2. in einer Tiefe von 49 mm aufgebaut. In den beiden blau dargestellten Dopplerhüllkurven, die als eine Ausschnittsvergrößerung der normalen Kurven (s. *Abbildung 2, S. 21*) dargestellt werden, ist der Mikroembolus anhand seiner gelb-roten Farbe zu erkennen. Mit Hilfe der Farbskalierung wird einer steigende Intensität der Dopplersignale die jeweilige Farbe - angefangen bei Blau über Grün und Gelb bis hin zu Rot - zugeordnet. Die dB-Zahlen geben die maximale Intensität der HITS an, wobei hier 46 dB die absolute Intensitätsmessung bedeutet, während 33 dB die relative Intensität anzeigt, die durch Abzug des normalen Hintergrundrauschens in der Dopplerhüllkurve berechnet wird. In der vorliegenden Arbeit wird immer dieser *relative* Wert verwandt. Über der Uhrzeitanzeige wird die sogenannte "transit distance" angegeben.

Im rechten Teil der Abbildung sieht man die "Raw Doppler" Zeitanzeige. Es ist die alleinige Darstellung der Intensitätssprünge, die bei der Passage eines HITS im Dopplerspektrum auftreten. Diese Anzeige in einer Wellenform ermöglicht dem Untersucher, sehr genau auf der Zeitachse die zeitliche Differenz zwischen der Registrierung der HITS im 1. und 2. Dopplerkanal zu erkennen. Anhand eines manuell steuerbaren Cursors kann er Marken setzen (vertikale Striche) und so den Zeitversatz berechnen (in diesem Beispiel ist der Embolus in Kanal 2 ca. 2,7 msec später registriert worden).

Ein Artefakt würde dagegen 2 zeitgleiche, also genau vertikal übereinander angeordnete Ausschläge anzeigen. Auch diese HITS werden von der Software gespeichert und können so Offline noch einmal genau untersucht werden. Das hat den Vorteil, daß in Zweifelsfällen der Untersucher die Software berichtigen kann, was insbesondere dann nützlich ist, wenn alle herkömmlichen Kriterien (s. *Tabelle 2*) das HITS als Mikroembolus ausweisen, die Software das Signal aber wegen eines fehlenden, zu geringen oder zu hohen Zeitversatzes als Artefakt ansieht. Das kann zum Beispiel dann passieren, wenn der Mikroembolus vor dem 2. Dopplerkanal in einem Seitenast der Arterie abgezweigt ist und sich so einer Detektion im 2. Kanal entzieht. Aus diesem Grunde sollte der Abstand zwischen beiden Kanälen auch nicht zu groß gewählt werden; er wurde in dieser Studie auf 5 mm festgelegt.

2.2 Untersuchungsablauf

2.2.1 Patienten

Innerhalb eines Zeitraums von 2 Jahren wurden von Oktober 1995 bis Oktober 1997 bei 18 Patienten der Neurologischen Klinik des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf, bei denen die Indikation für eine Carotis-PTA (s. KAPITEL 2.4; S. 31) gestellt worden war, eine prospektive TCD-Längsschnittstudie durchgeführt.

Es wurden dazu 5 Untersuchungstermine angesetzt: Die erste Untersuchung wurde unmittelbar vor der PTA, die 2. postinterventionell innerhalb der ersten 6 Stunden und die 3. innerhalb der ersten 30 Stunden postinterventionell durchgeführt. Der 4. Untersuchungstermin wurde auf 30 Tage und der 5. auf 90 Tage nach dem Eingriff festgesetzt.

Aus organisatorischen Gründen konnten bei einigen Patienten einzelne Untersuchungstermine nicht wahrgenommen werden, wobei besonders der 2. Termin wegen der Verlegung der Patienten auf die Intensivstation aus räumlichen und zeitlichen Gründen schwierig einzuhalten war.

Das Patientenkollektiv¹ setzte sich aus 12 Männern und aus 6 Frauen zusammen. Das Durchschnittsalter betrug 65,5 ($\pm 8,73$) Jahre und reichte von 47 bis 82 Jahre.

Insgesamt wurden 59 Untersuchungen durchgeführt. Die Untersuchungsdauer der TCD-Emboli-Detektion betrug jedesmal 30 Minuten, so daß sich eine Gesamt-Dopplerzeit von 29,5 Stunden ergab. Davon wurden 49 Untersuchungen (24,5 Stunden) mit dem Multi-Gate-TCD, die restlichen 10 mit einem konventionellen Single-Gate-TCD durchgeführt.

Bei einer Patientin konnte wegen nicht vorhandener transtemporaler akustischer Fenster keine TCD-Untersuchung durchgeführt werden.

2.2.2 Transcranielle Dopplersonographie

Alle Patienten wurden in liegender Position untersucht. Dazu wurde bei ihnen zunächst mit einer frei beweglichen Sonde nach einem transtemporalen Fenster gesucht. Wie der *Abbildung 1* (S. 14) zu entnehmen ist, kann das transtemporale Fenster in 4 Bereiche unterteilt werden, von denen eine Insonation der A. cerebri media (ACM) möglich ist: Das *hintere* Fenster (P) liegt über dem Arcus zygomaticus und vor dem Meatus acusticus externus, das *mittlere* (M) ist ca. 1,5 cm vor dem hinteren und das *vordere* (A) ca. 1,5 cm über und vor dem mittleren Fenster zu finden. Das 4. Fenster ist das *frontale* (F), das direkt hinter

¹Eine detaillierte Beschreibung der untersuchten Patienten wird erst in KAPITEL 3.1 vorgenommen. Damit soll der besonderen Bedeutung der klinischen Ergebnisse bezüglich der TCD-Emboli-Detektionsergebnisse Rechnung getragen werden.

der Orbita liegt. Ebenso ist der Abbildung zu entnehmen, daß je nach gewähltem Fenster der Sondenwinkel anzupassen ist.

Nachdem dann in einer Tiefe von 30-60 mm die ACM in üblicher Weise [29] identifiziert worden war, wurde ihr Verlauf in 2 mm Schritten verfolgt, um eine möglichst signalstarke Darstellung der ACM zu erhalten. Dabei wurde der Abstand zwischen den beiden Meßvolumina konstant bei 5 mm gehalten. Dieser Untersuchungsgang wurde auf beiden Kopfseiten durchgeführt. Zu Dokumentationszwecken wurden erste Ausdrücke der Dopplerspektren angefertigt (s. *Abbildung 5*).

Sie enthalten alle wichtigen Informationen, u.a. die *Tiefe* [mm], den *Pulsatilitätsindex* (PI), die systolische (V_{sys}), diastolische (V_{dia}) und intensitätsgewichtete Strömungsgeschwindigkeit (V_{mean}) [cm/s].

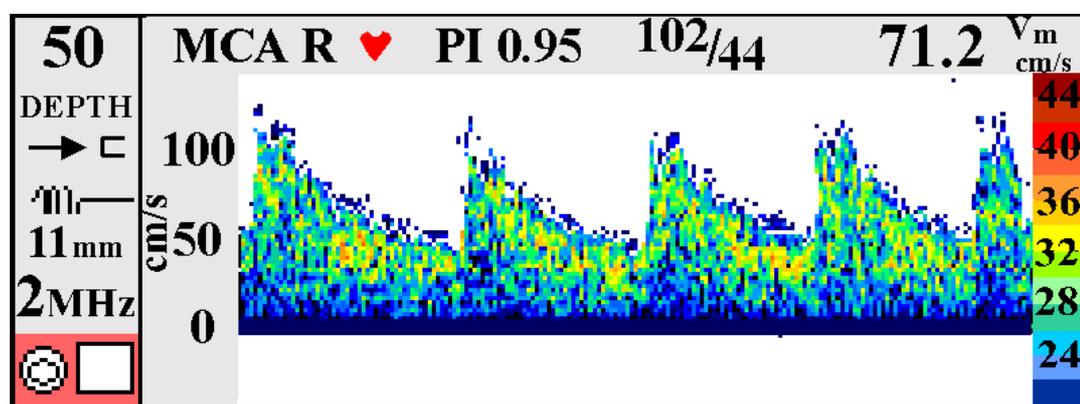


Abbildung 5: Dopplerspektrum der A. cerebri media bei transtemporaler Ableitung.

Quelle: DWL

Im Anschluß daran wurde den Patienten eine Kopfhalterung aufgesetzt, an der sich zwei festinstallierte 2-MHz-Dopplersonden befanden. Befestigt wurde dieses Metallgestell an 3 Punkten: auf dem Nasenrücken und mit Ohrsteckern in beiden äußeren Gehörgängen. In sehr sorgfältiger Weise mußte nun erneut die Einstellungen dieser Sonden vorgenommen werden, wobei die Voreinstellungen der ersten Untersuchung den Vorgang erleichterten. Anschließend wurden die Sonden auf jeder Seite über Gewindeschrauben fest fixiert. Bei einigen Patienten, die ein sehr enges akustisches Fenster hatten, nahm diese Einstellungsarbeit sehr viel Zeit in Anspruch. Insbesondere konnte sich beim Festdrehen der Sonden die soeben gefundene Einstellung leicht wieder so verändern, daß ein erneutes Aufsuchen der Arterie erfolgen mußte.

2.2.3 TCD-Emboli-Detektion

Es folgte nun die eigentliche TCD-Emboli-Detektion. Alle Patienten wurden dazu 30 min lang mit Hilfe der beschriebenen Kopfhaltung gedopplert. Die Einstellungen des TCD-Gerätes wurden dabei wie folgt gewählt:

Die Sendeleistung wurde anfangs zum Auffinden der A. cerebri media (ACM) auf 100 mW/mm² eingestellt. Nach der Sondenfixierung wurde sie dann wieder so weit wie möglich erniedrigt - meist auf Werte von 70-85 mW/mm² - um im Falle eines MES einen ausreichend großen Dynamikbereich zur Verfügung zu haben. Auch die elektronische Verstärkung (*Gain*) wurde nach anfangs erhöhten Werten zu Beginn der Emboli-Detektion möglichst weit erniedrigt, um so in Anlehnung an BRUCHER und RUSSELL die Sensitivität des Gerätes zu erhöhen [9]. Zusätzlich wurde ein High-pass Filter für 100Hz und ein Low-pass Filter für 80kHz verwandt, um störende Nebengeräusche mit niedriger bzw. hoher Frequenz zu filtern. In KAPITEL 2.1.2 wurde bereits über die Verwendung von sehr verschiedenen Intensitätsgrenzen (*"decibel thresholds"*) in der Literatur gesprochen. Für diese Arbeit wurden daher zahlreiche Voruntersuchungen mit Verwendung verschiedener Grenzen durchgeführt.

Einen guten Kompromiß zwischen einer genügend sensitiven, gleichzeitig aber auch nicht zu störanfälligen TCD-Emboli-Detektion schien dabei eine Grenze von 7dB darzustellen, die daraufhin bei den Patienten der vorliegenden Arbeit benutzt wurde.

Nachträglich ist diese Vorgehensweise durch andere Studien bestätigt worden. So fordern MARKUS und MOLLOY angesichts der oben bereits erwähnten unterschiedlichen Intensitätsberechnungen der verschiedenen Geräte, daß jede Klinik eine für ihr Gerät geeignete Grenze selbst herausfinden muß [60]. Eine weitere Bestätigung erhält diese - im Vergleich zu anderen Studien im mittleren Bereich liegende - Grenze auch durch eine internationale Multi-center-Studie, in der eine Intensitätsgrenze von 7 dB zwischen den beteiligten Instituten eine gute Übereinstimmung von 0,902 und eine ausreichend hohe Sensitivität ergab [53].

Über die gesamten 30 Minuten wurde die Untersuchung mit einem Stereokopfhörer akustisch verfolgt. Dabei wurde insbesondere auf die charakteristischen "zirpenden" oder "ploppenden" Geräusche der MES geachtet. Trat so ein Geräusch auf, wurde es mit Uhrzeit und Intensität anhand der Bildschirmangaben sofort in einer Tabelle, die hier ausschnittsweise abgebildet ist (s. *Tabelle 3*, S. 29), notiert. So konnte das HITS bei der späteren Offline-Analyse wieder zweifelsfrei wiedergefunden und identifizieren werden.

Nach Beendigung der TCD-Emboli-Detektion wurden erneut Ausdrücke der abgeleiteten Dopplerkurven angefertigt. Anschließend wurde mit der in KAPITEL 2.3.1 beschriebenen Off-Line Analyse begonnen.

2.2.4 Weitere präoperative Diagnostik

Nach einer ausführlichen Anamnese und klinischen Untersuchung der Patienten wurde in der routinemäßigen Labordiagnostik besondere Beachtung dem Gerinnungsstatus und dem Lipidstatus geschenkt.

An apparativen Voruntersuchungen zur PTA wurde bei allen Patienten präoperativ eine extracranielle Doppler- und farbcodierte Duplexsonographie sowie eine weitere transcranielle Dopplersonographie von einem anderen Untersucher durchgeführt.

Desweiteren wurde eine transfemorale cerebrale Angiographie und ein Carotis-Gabel-CT angefertigt, um so zu einer exakten Diagnose des stenotischen Gefäßes und zur Ermittlung des Stenosegrades [69] mit einer Gradifizierung der Kalkanteile im Stenosenabschnitt zu gelangen. Ein CCT wurde durchgeführt, um insbesondere das Vorliegen von ischämischen Bezirken im Gehirn zu diagnostizieren. Außerdem wurde bei den Patienten ein EEG abgeleitet, ein internistisches Konsil mit EKG-Ableitung, sowie eine Thorax-Röntgenaufnahme angefertigt.

2.3 Auswertung

2.3.1 Datenerhebung und Dokumentation

Bei jeder Untersuchung wurde anhand der Dopplerkurvenausdrucke die untersuchte *Tiefe*, der *Gosling-Pulsatilitätsindex* (PI), die *systolische* (V_{sys}), *diastolische* (V_{dia}) und *intensitätsgewichtete Strömungsgeschwindigkeit* (V_{mean}) aufgezeichnet.

Während der Untersuchung wurden anhand einer Tabelle (s. *Tabelle 3*) alle HITS dokumentiert. Durch genaue dB- und Zeitangabe konnten dieselben in der später folgenden Offline-Analyse leicht wiedergefunden werden.

Uhrzeit	Intensität [dB]	Gehört ?	Off-Line verifiziert?	relat. Intensität [dB]	transit distance	transit time

Tabelle 3: Ausschnitt aus dem Untersuchungsprotokoll, das eine genaue Dokumentation der registrierten HITS erlaubt. Der graue Bereich wurde während der Untersuchung ausgefüllt, der weiße Bereich in der Offline-Analyse verwandt.

Detektierte MES wurden mit genauen Intensitätsangaben (dB), transit distance, transit time (Zeitversatz) und mit einer akustischen Charakterisierung festgehalten.

Bei jeder Untersuchung wurde von der Software eine Patientendatei angelegt, in die sowohl

die gespeicherten Dopplerspektren als auch alle registrierten HITS aufgenommen wurden. In der folgenden *Offline-Analyse* wurden alle registrierten HITS gemeinsam mit einem zweiten Fachmann anhand der Bildeinstellung wie in *Abbildung 4* (Seite 24) - auf die Erfüllung der Charakteristika für MES (siehe *Tabelle 2*, Seite 22) geprüft. Insbesondere konnte hier der Zeitversatz noch einmal ausgemessen werden. Waren alle Kriterien erfüllt, so wurde das HITS zum MES erklärt, sei es nun in Übereinstimmung mit dem Gerät oder gegen seine Angaben. Beide Möglichkeiten wurden schriftlich dokumentiert.

In den Fällen, in denen nicht alle MES-Kriterien erfüllt waren, wurde anhand der Mehrzahl der Kriterien für oder wider einen Mikroembolus entschieden. Besondere Bedeutung erhielten dabei die Kriterien 1. *Zeitversatz* 2. *Akustisches Geräusch* 3. *Intensität der Signale*.

2.3.2 Statistische Auswertung

Alle Daten wurden in das Programm MICROSOFT EXCEL 5.0 eingegeben. Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS 5.0.1 durchgeführt.

Zum Vergleich verschiedener Gruppen wurde der WILCOXON MATCHED-PAIRS SIGNED-RANKS TEST bei abhängigen Stichproben und der MANN-WHITNEY-U-TEST bei unabhängigen Stichproben angewandt. Die Korrelationsanalysen wurden anhand des SPEARMAN CORRELATION COEFFICIENTS durchgeführt.

Für die unterschiedlichen Signifikanzniveaus wurden folgende Grenzen definiert:

- 0: nicht signifikant: $p > 0,05$
- * : signifikant: $p < 0,05$
- ** : sehr signifikant $p < 0,01$
- *** : hoch signifikant $p < 0,001$

2.4 Percutane transluminale Angioplastie

Die Indikation zur Durchführung einer PTA wurde in Anlehnung an die Kriterien der Studie von ECKERT et al. gestellt [25]. Voraussetzung war eine ACI-Stenose von 70% oder größer - berechnet nach der Methodik der NASCET-STUDIE [69] - bei vorhandenen ipsilateralen neurologischen Symptomen oder einer Amaurosis fugax innerhalb der letzten 3 Monate oder aber bei einer kompletten Okklusion der contralateralen ACI mit einer schlechten arteriellen intracraniellen Kollateralisierung.

Als Kontraindikationen galten Gefäßwanddissektionen, frei flotierende intraluminale Thromben sowie starke Unregelmäßigkeiten der Gefäßintima, Ulzerationen und Plaquesdissektionen im Stenosebereich.

Die Patienten wurden spätestens ab dem 3. präoperativen Tag mit 15.000 IU/d subcutan oder intravenös (i.v.) heparinisiert und bekamen 300 mg/d ASS. Unmittelbar vor der PTA wurde ihnen ein Bolus von 5.000 IU Heparin i.v. injiziert. Damit begann eine 24 stündige Vollheparinisierung, der wiederum nach Entfernen der Schleusen eine 3 tägige Low-dose - Heparinisierung folgte. Außerdem wurde den Patienten vor der PTA 0,5 mg Atropin i.v. verabreicht, um so eine Bradykardie - ausgelöst durch den interventionellen Ballondruck auf den Carotissinus - zu verhindern.

Die PTA wurde durchgeführt, indem zunächst die A. femoralis punktiert wurde. Danach wurde der Katheter bis zur Stenose vorgeschoben und der Führungsdraht atraumatisch mit der Seldingertechnik durch den verengten Bereich vorgeführt. Anschließend wurde der Ballon, der im allgemeinen 6 mm x 2 cm maß, in der Stenose plaziert und dann mit maximal 8 atm. 1-3 mal über eine Dauer von 10-40 sek. dilatiert. Bei 7 Patienten wurde zusätzlich noch intrastenotisch ein 6 mm x 2 cm Strecker-Stent eingebracht.

Im Anschluß daran folgte eine angiographische Inspektion der dilatierten Stelle.

3 Ergebnisse

3.1 *Klinische Charakteristika der PTA-Patienten*¹

3.1.1 Symptomatik der Patienten

Bei allen 18 Patienten, die in dieser Studie untersucht wurden, war aufgrund einer hochgradigen ACI-Stenose die Indikation zur PTA gestellt worden. 14 Patienten (77,8%) waren mit einer aktuellen, die ACI-Stenose betreffenden, neurologischen Symptomatik ins Krankenhaus aufgenommen worden. 4 Patienten (22,2%) dagegen waren innerhalb der letzten 3 Monate vor dem Aufnahmezeitpunkt asymptomatisch. Bei ihnen war die Erkrankung der ACI im Rahmen anderer Untersuchungen aufgefallen. In der gezielten Anamnese stellte sich dann aber heraus, daß sie alle bereits in der Vergangenheit Symptome aufgewiesen hatten, die der Gefäßerkrankung der ACI mit einiger Sicherheit zuzuschreiben waren.

Bei den aktuellen Symptomen handelte es sich in 11 Fällen (78,6%) um eine TIA in ihren unterschiedlichen Ausprägungsformen: Von passageren Sehstörungen im Sinne einer Amaurosis fugax berichteten 4 Patienten. 5 Patienten zeigten Symptome einer passageren Hemiparese, die bei *Pat.-Nr. 5* noch mit einer - ebenfalls passageren - Sprachstörung verbunden war. Von einer Hemihypästhesie war von 2 Patienten berichtet worden.

3 Patienten (23,1%) hatten dagegen einen akuten Insult mit persistierender Symptomatik erlitten. Bei *Pat.-Nr. 8* handelte es sich dabei um einen Zentralarterienverschluß im rechten Auge mit einem röhrenförmigen Restvisus, bei *Pat.-Nr. 12* um einen kompletten Re-Infarkt mit einer Gangataxie und einer rechtsseitigen N. facialis- Parese und bei *Pat.-Nr. 13* um einen progredienten Insult mit einer zunehmenden rechtsseitigen Hemiparese.

Faßt man alle - die ACI-Stenose betreffenden - neurologischen Symptome der Patienten zusammen, so waren diese wie folgt verteilt (s. *Abbildung 6*, S. 33):

¹Die klinischen Charakteristika der Patienten werden in dieser Arbeit im ERGEBNISTEIL besprochen, weil ihnen eine besondere Bedeutung für die Bewertung der TCD-Emboli-Detektion als mögliches Diagnostikum zukommt. Sie werden daher nicht wie sonst oft üblich im METHODENTEIL beschrieben.

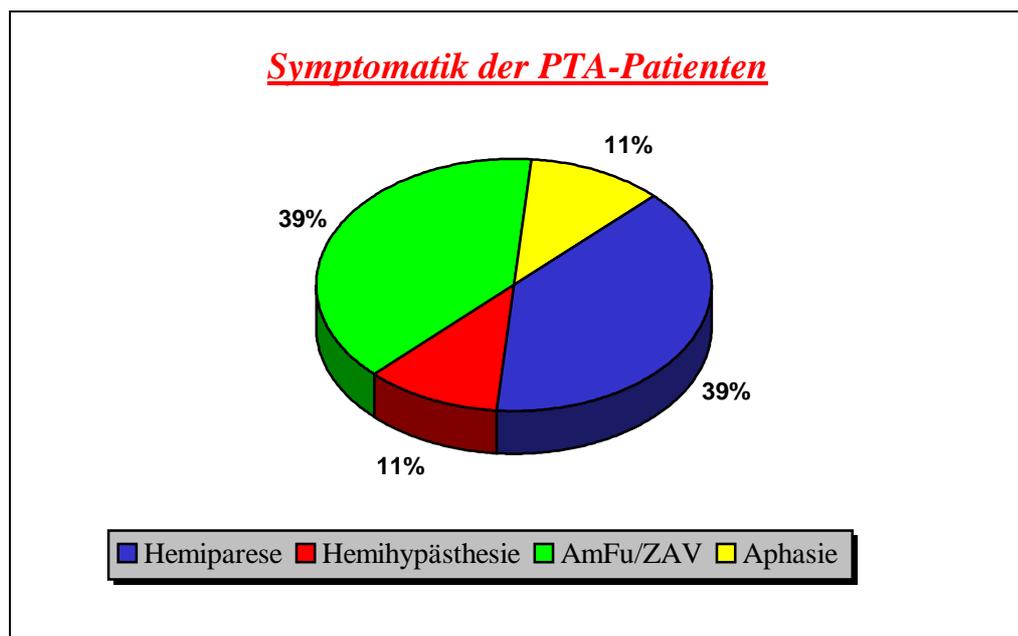


Abbildung 6: Verteilung der bei den PTA-Patienten aufgetretenen Symptome.
 Abkürzungen: **AmFu:** Amaurosis fugax, **ZAV:** Zentralarterienverschluß

Eine flüchtige oder persistierende Blindheit (Amaurosis fugax oder Zentralarterienverschluß) hatten 7 Patienten erlebt, über Sprachstörungen klagten 2 Patienten. Bei 9 Patienten war eine Halbseitensymptomatik aufgetreten, wobei es sich bei 2 Patienten lediglich um Sensibilitätsstörungen, bei 7 Patienten um Paresen – teils in Kombination mit Sensibilitätsstörungen - handelte.

3.1.2 Präinterventionelle Diagnostik

Wie bereits in KAPITEL 2.2.4 beschrieben, wurden die Patienten insbesondere auch auf mögliche Risikofaktoren hin untersucht. Die *Tabelle 4* (S. 34) faßt diese Ergebnisse zusammen. Ihr ist zu entnehmen, daß 6 Patienten (33,3%) unter einer manifesten *Hypertonie* mit Werten größer als 180/110 mmHg litten. 14 Patienten (77,8%) waren *Raucher*, bei denen der durchschnittliche Tageskonsum ca. 30 Zigaretten betrug. Bei 7 Patienten (38,9%) fand sich anamnestisch ein starker *Alkoholabusus* (leichter Alkoholgenuß, s. KAPITEL 1.2.3, wurde nicht als Risikofaktor gewertet). 4 Patienten (22,2%) waren an *Diabetes mellitus* Typ II erkrankt. Sie wiesen dabei Glucosewerte von 130 bis 205 mg /dl (Mittelwert (MW): 173 mg/dl) auf. Bei der Hälfte der Patienten (50%) waren kardiale Risikofaktoren bekannt. Von diesen litten alle an einer coronaren *Herzkrankheit* (KHK) mit pectanginösen Beschwerden in unregelmäßigen Abständen. 2 Patienten (*Pat.-Nr. 3* und *18*) hatten bereits einen Herzinfarkt erlebt, bei 3

Patienten (*Pat.-Nr. 3, 6 und 16*) wurde in der Vergangenheit ein aortocoronarer Venenbypass (ACVB) angelegt. *Pat.-Nr. 8* litt zusätzlich unter einer Tachyarrhythmia absoluta.

KLINISCHE DIAGNOSTIK:											
Pat. Nr./Alter /Geschl.	Symptomatik		Risikofaktoren								Medikamente vor der PTA
	Akut	Davor	RR	Zig. [n/d]	Alko- hol	Diab. Mel.	Herz- KH	BMI [kg/m ²]	Lipid- status	Fibrin- ogen	
1./ 68 / m	----	TIA	x	20	----	----	----	29,41	HLP IIa	x	300 mg ASS
2. / 64 / m	TIA	----	----	----	x	x	x	30,72	----	----	300 mg ASS
3. / 59 / m	TIA	TIA	----	20	----	----	x	21,30	----	----	200 mg ASS
4. / 53 / w	----	TIA	----	60	----	x	----	31,89	HDL, Tri	----	300 mg ASS
5. / 76 / w	TIA	TIA	----	----	----	----	x	17,01	----	----	300 mg ASS
6. / 63 / w	----	TIA	----	----	----	----	x	23,74	Tri	----	300 mg ASS
7. / 82 / w	TIA	TIA	x	----	----	----	x	20,90	----	----	24000 i. E. Heparin, 300 mg ASS
8. / 58 / m	Insult	TIA	----	20	x	----	x	37,45	HLP IIa	x	24000 i.E. Heparin 1200 mg Trental®
9. / 73 / m	TIA	----	x	20	----	----	----	29,06	HLP IV	----	15000 i.E.Heparin, 1200 mg Trental®
10./ 65/ m	TIA	----	x	40	x	----	----	22,09	LDL	----	250 mg ASS
11./ 68/ m	TIA	----	----	35	x	----	----	25,25	HLP IIa	----	250 mg ASS
12./ 62/ m	Insult	Insult	----	40	x	----	----	27,82	LDL, Chol	x	500 mg Tiklyd®
13./ 47/ w	Insult	----	----	20	x	x	----	16,23	Chol	x	24000 i. E.Heparin 300 mg ASS
14./ 72/ m	TIA	----	----	30	----	x	----	22,41	----	----	26000 i. E.Heparin
15./ 60/ m	TIA	----	----	20	----	----	x	26,93	Chol	----	100 mg ASS
16./ 70/ m	----	TIA	----	20	----	----	x	25,25	APL	----	100 mg ASS
17./ 63/ m	TIA	TIA	x	30	x	----	----	28,39	Chol, Tri	----	100 mg ASS
18./ 77/ w	TIA	TIA	x	15	----	----	x	31,63	Chol	----	300 mg ASS

Tabelle 4: Zusammenfassung der individuellen Symptomatik und Klinik unter besonderer Berücksichtigung vorliegender Risikofaktoren. Die Referenzwerte werden im Text angegeben.

Abkürzungen: **BMI:** Body-Mass-Index, **RR:** Hypertonie mit Werten >180/110 mmHg, **Herz-KH:** Herzerkrankung, **HLP:** Hyperlipoproteinämie, **Chol:** Cholesterin, **Tri:** Triglyceride, **APL:** Antiphospholipidsyndrom

Beim *Lipidstatus* wiesen 14 Patienten (77,8%) pathologische Werte auf, die bei 10 Patienten (55,6%) - entweder durch Kombination mehrerer pathologischer Werte oder aber durch einen außergewöhnlich hohen Einzelwert - als manifester Risikofaktor gewertet wurden. In 6 Fällen (33,3%) waren erhöhte Cholesterinkonzentrationen mit Werten von 253-337 mg/dl (MW: 293,8 mg/dl, obere Referenzgrenze: 240 mg/dl), ebenfalls in 6 Fällen (33,3%) erhöhte Triglyceridkonzentrationen mit Werten von 188-331mg/dl (MW: 248,7 mg/dl, obere Referenzgrenze: 180 mg/dl) und in 5 Fällen (38,5% der verfügbaren Daten) eine Erhöhung

der LDL-Fraktion mit Werten von 152-235 mg/dl (MW: 183 mg/dl, obere Referenzgrenze: 150 mg/dl) zu finden. 3 Patienten (23,1% der verfügbaren Werte) wiesen eine zu geringe Konzentration des protektiven HDL mit einer Streuung von 19-32,5 mg/dl (MW: 27,2mg/dl, untere Referenzgrenze: 35 mg/dl) auf. Auffällig war zudem, daß 2 Patienten (*Pat.-Nr. 1* und *8*) an einer Hyperlipoproteinämie Typ IIa, *Pat.-Nr. 9* an einer Hyperlipoproteinämie Typ 4 und *Pat.-Nr. 16* an einem Antiphospholipidsyndrom erkrankt waren.

Ob eine *Adipositas* im Sinne eines Risikofaktors vorlag, wurde mit Hilfe des Body-Mass-Index (BMI) bestimmt. Dessen Mittelwert lag in diesem Kollektiv mit 25,93 kg/m² (Standardabweichung (SA): 5,46) im Normbereich, wobei sich allerdings eine erhebliche Streuung zwischen den Extremwerten von 16,23 bis 37,45 kg/m² ergab. 8 Patienten (44,4%) überschritten dabei den Grenzwert von 27,3 kg/m² für Frauen bzw. 27,8 kg/m² für Männer, ab denen der BMI als Risikofaktor angesehen wird [12].

Bei den hämorrheologischen Risikofaktoren war auffällig, daß keiner der 18 Patienten einen erhöhten *Hämatokrit* (Referenzwert: Männer:40-52 % bzw. Frauen:35-47 %) aufwies. Dagegen wurde bei 4 Patienten (22,2%) die obere Referenzgrenze *der Fibrinogenkonzentration* von 450 mg/dl überschritten (MW: 520,8mg/dl). Bei *Pat.-Nr. 1* wurden Konzentrationen bis zu 570 mg/dl, bei *Pat.-Nr. 12* bis zu 632 mg/dl und bei *Pat.-Nr. 13* sogar bis zu 691 mg/dl gemessen.

Die gerinnungshemmende *Medikation* bestand *präoperativ* bei 13 Patienten aus 100-300 mg ASS täglich (s. *Tabelle*). Ein Patient (*Pat.-Nr. 12*) wurde mit 500 mg Tiklyd® behandelt. 4 Patienten (*Pat.-Nr. 7-9,13*) wurden über 24 Stunden vollheparinisiert, wobei dieses bei 2 Patienten zusätzlich zu 300 mg ASS, bei 2 Patienten zusätzlich zu 1200 mg Trental® geschah. 1 Patient (*Pat.-Nr. 14*) wurde ohne weitere Antikoagulantien über 24 Stunden vollheparinisiert.

Neben diesen klinisch-anamnestischen Angaben der Patienten wurde *präoperativ* insbesondere eine ausführliche bildgebende Diagnostik der extra- und intracraniellen Gefäße und des Gehirns durchgeführt. In der folgenden *Tabelle 5* (S. 36) sind diese Ergebnisse zusammengefaßt. Die angiographische Berechnung der *Stenoserraten* - in Anlehnung an die NASCET-Studie [69] (s. KAPITEL 2.2.4) - ergab für das Patientenkollektiv *ACI-Stenoserraten* zwischen 70% und 90%. Bei 4 Patienten war die ACI, die durch die PTA dilatiert werden sollte, zu $\geq 70\%$, bei 5 Patienten zu $\geq 80\%$ und bei 6 Patienten zu $\geq 80-90\%$ stenosiert. 3 Patienten hatten eine mindestens 90%ige Einengung des ACI-Lumens. Damit war bei allen die Bedingung einer hochgradigen Stenose erfüllt. In 10 Fällen (55,6%) handelte es sich dabei um die rechte, in 8 Fällen um die linke ACI.

BILDGEBENDE DIAGNOSTIK:								
Pat Nr.	Angiographie der ACI-Stenose				Duplex - u. Dopplersonographie der ACI	Infarkttypologie im CCT		
	Sten° [%]	Seite	Lokal.d. Stenose	Sonstiges		TI	GZI	Sonstiges
1.	90	rechts	CG	Kalkspangenbildende Stenose, ACI-Okkl. li	V _{max} : 300-400 cm/s im stenotischen Bereich	----	----	----
2.	80	links	ACI-Abgang	poststen. Pseudoaneurysma, AV-Hypoplasie links	inhomogene arteriosklerotische Plaques	----	ACM/ACP	----
3.	90	rechts	distal d. CG	ACI-Okkl. links, AV-Okkl. links	unregelmäßige Plaques	----	----	kleiner Ponsinfarkt rechts
4.	80-90	links	CG	ACI-Okkl. rechts ACE bds. stenotisch	arteriosklerotische Plaques	ACM	----	kleiner TI
5.	80-90	links	ACI-Abgang	ACI rechts 60% stenotiert	V _{max} : >300 cm/s, echoarme inhomog. Plaques	ACM	----	TI groß, Siphon bds. verkalkt
6.	70	rechts	ACI-Abgang	ACI links 80% u. AV bds. gering stenotiert	atheromatöse Wandverdickung	----	----	----
7.	70	links	CG	sehr unregelmäßige, stark verkalkte Stenose	V _{max} : 250 cm/s	----	----	----
8.	80	rechts	ACI-Abgang	sehr unregelmäßige Stenose	V _{max} : >280 cm/s atheromatöse Wandverdickung	----	----	----
9.	80	links	ACI-Abgang	schlitzförmige Stenose	V _{max} : >250 cm/s	----	----	arterioskler. Encephalopath.
10.	80	rechts	ACI-Abgang	kurzstreckig, sanduhrartig	echogene Plaques, V _{max} : 210 cm/s	----	ACM/ACA	----
11.	90	rechts	ACI-Abgang	ACI-Okkl. links	V _{max} : >370 cm/s, echoreiche+ -arme Stenose	----	ACM/ACA	----
12.	80-90	rechts	ACI-Abgang	ACI-Okkl. links, mittelgradige AV-Stenosen bds.	V _{max} : 360 cm/s, ACE bds. Plaques+Stenose	ACM + ACA	----	2 alte, große TI, neue Ischämiez. d. Capsula int.
13.	80-90	links	ACI-Abgang	ulzeröse Plaques, hochgrad. AV-Stenose links	V _{max} : >300 cm/s, langstreckige Stenose, arteriosklerotische Plaques	ACM	----	malazischer Defekt links parietooccipital
14.	80	rechts	distal	lange Tandemstenose mit Siphonstenose	V _{max} : 140 cm/s, Plaques im Bulbus	----	----	Lakunäre Infarktareale
15.	80-90	rechts	ACI-Abgang	A.comm. ant. -Aneurysma links	V _{max} : >200 cm/s, echoreiche Plaques, AV-Hypoplasie rechts	----	----	----
16.	70	rechts	ACI-Abgang	ACI-Okkl. links,	V _{max} : 290 cm/s, poststen. starke Ström.abnahme	----	----	----
17.	70	rechts	ACI-Abgang	filiforme Stenose, linke ACI mit 50%- Stenose	V _{max} : 200 cm/s, spangenförmige Plaques	----	----	----
18.	80-90	links	Bulbusmitte	A.comm. ant. -Aneurysma links	V _{max} : 400 cm/s mit unregelmäß. Plaques. AV-Okkl. rechts, AV-Stenose links	----	ACM/ACP	kleinerer GZI u. Endstromläsion im Marklager

Tabelle 5: Zusammenfassung der bildgebenden, v.a. die ACI-Stenose betreffenden Diagnostik. Falls nicht besonders vermerkt beziehen sich alle Angaben auf die PTA-Seite.

Abkürzungen: Sten°: Stenosegrad der ACI, CG: Carotisgabel, Okkl.: Verschluss, AV: A. vertebralis, ACE: A. carotis externa, TI: Territorialinfarkt, GZI: Grenzzoneninfarkt, V_{max}: maximale Strömungsgeschwindigkeit.

Neben dieser Stenosierung kam es bei 8 Patienten zu einer weiteren Behinderung der arteriellen Hirnversorgung: Von diesen war bei 6 Patienten zusätzlich noch eine Okklusion der *contralateralen* ACI zu finden. Unter ihnen war der *Pat.-Nr. 16* aus der 70%-ACI-Stenose-Gruppe und die *Pat.-Nr. 4* und *12* aus der 80-90%-ACI-Stenose-Gruppe. Letzterer (*Pat.-Nr. 12*) wies zusätzlich noch eine mittelgradige, beidseitige AV-Stenose auf. Aus der Gruppe der Patienten, die eine 90%-ACI-Stenose hatten, war bei allen 3 Patienten (*Pat.-Nr. 1, 3* und *11*)(100%) zusätzlich noch eine komplett verschlossene *contralaterale* ACI zu finden. Bei 2

der 8 Patienten (*Pat.-Nr. 2* und *13*) war dagegen die arterielle Versorgung des Gehirns durch eine ipsilaterale Hypoplasie bzw. hochgradige Stenosierung der AV eingeschränkt.

In der *extracraniellen Duplexsonographie* waren im Bereich der stenotischen ACI in 11 Fällen (61,1%) arteriosklerotische Plaques zu finden. Nimmt man die Befunde der Angiographie hinzu, so waren bei 15 Patienten (72,2%) im Stenosebereich hohe Kalkanteile bzw. arteriosklerotische Plaques zu finden. Im Bereich des stenosierten Lumens fanden sich dopplersonographisch maximale systolische Strömungsgeschwindigkeiten von 140 cm/s bis 400 cm/s. Bei 10 Patienten wurden 250 cm/s und bei 5 Patienten 300 cm/s überschritten. 2 Patienten (*Pat.-Nr. 1* und *18*) zeigten sogar Maximalgeschwindigkeiten von 400 cm/s. Als Nebenbefund wurde bei *Pat.-Nr. 14* eine ipsilaterale Siphonstenose im Sinne einer Tandem-Stenose und bei *Pat.-Nr. 15* und *18* ein asymptomatisches A. communicans anterior-Aneurysma diagnostiziert, das bei *Pat.-Nr. 15* 2 Wochen nach der PTA spiralembolisiert wurde.

Im *CCT* wurden von den Neuroradiologen präoperativ bei 8 Patienten ischämische Areale im Sinne eines Hirninfarkts diagnostiziert. Von der Typologie wurden diese bei 4 Patienten als *Territorialinfarkt* eingestuft, der in allen Fällen im ACM-Stromgebiet lokalisiert war. Bei *Pat.-Nr. 4* hatte das Infarktareal lediglich eine kleine Ausdehnung, bei den *Pat.-Nr. 5, 12* und *13* wurde dagegen ein große Ausdehnung des ACM-Stromgebiets erreicht. Bei *Pat.-Nr. 12* war zusätzlich noch ein Territorialinfarkt im ACA-Stromgebiet zu sehen.

Bei den anderen 4 Patienten waren dagegen Infarktareale im Sinne eines *Grenzzoneninfarkts* auszumachen. Bei den *Pat.-Nr. 2* und *18* betraf dieser das Grenzgebiet zwischen der ACM und der PCA, bei den *Pat.-Nr. 10* und *11* das zwischen ACM und ACA. Alle hier aufgeführten Infarkte waren *ipsilateral* zur PTA-Seite lokalisiert. Eine Ausnahme bildete *Pat.-Nr. 12*, bei dem ausgedehnte, alte Territorialinfarkte *contralateral* zur rechten PTA-Seite - also auf der Seite der linken okkludierten ACI - lagen. Dagegen waren die neueren Ischämiezeichen in der Capsula interna *ipsilateral* lokalisiert. Als weitere Ischämiezeichen wurden bei *Pat.-Nr. 3* ein kleiner *ipsilateral* Ponsinfarkt und bei *Pat.-Nr. 14* *ipsilateral* eine Mikroangiopathie mit lakunären Infarktarealen diagnostiziert.

3.2 PTA der Patienten

Für alle 18 Patienten war nach Abschluß der präoperativen Diagnostik die Indikation zur PTA seitens der Neurologen und Neuroradiologen gestellt worden. Tatsächlich durchgeführt wurde die PTA bei 16 Patienten. *Pat.-Nr. 4* entschied sich unmittelbar vor dem Eingriff für die TEA als Operationsmethode und bei *Pat.-Nr. 16* wurde auf einen Eingriff an der ACI ganz verzichtet, da bei ihm zur gleichen Zeit ein nicht-verhornendes Plattenepithelcarcinom im Nasenrachenraum diagnostiziert wurde, zugleich aber eine aktuelle neurologische Symptomatik fehlte. Von den 16 PTA wurden in 7 Fällen (43,8%) ein Strecker-Stent in das ste-

nosierte Lumen eingebracht. Insgesamt war die PTA bei 14 Patienten (87,5%) mit einer Reststenoserate von $\leq 50\%$ erfolgreich. Bei *Pat.-Nr. 7* und *12* hingegen waren die Stenosen nicht wesentlich dilatiert worden, immerhin waren aber beim ersteren die Kalkspangen in der Stenose gesprengt worden.

An *perioperativen Zwischenfällen* traten bei *Pat.-Nr. 3* während der PTA komplikationslose Bradykardien auf, bei *Pat.-Nr. 8* kam es während der PTA zu Gefäßspasmen, die sich aber innerhalb kurzer Zeit zurückbildeten, und *Pat.-Nr. 15* berichtete nach der PTA über eine passagere Sehschwäche. Schwerwiegende Komplikationen traten dagegen bei 2 Patienten auf:

Bei *Pat.-Nr. 12* scheiterte der Versuch, den Stent und den Ballon-Dilatationskatheter in die Stenose nachzuführen, da diese stark verkalkt war. Der Stent mußte abgelöst und in der rechten A. Iliaca communis plziert werden. Es folgte ein erneutes Einführen des Ballon-Dilatationskatheter wobei eine 10 Sekunden dauernde Asystolie des Patienten ausgelöst wurde, die zum Abbruch der PTA zwang. In dieser Situation gelang es nicht, den Stent zu bergen. Am 1. postoperativen Tag zeigte sich klinisch eine fehlende Standfunktion des rechten Beins. In der Angiographie und Dopplersonographie zeigte sich daraufhin ein thrombotischer Verschluß der rechten A. Iliaca communis, der mit einem Bypass versorgt werden mußte. Am Entlassungstag war weiterhin kein Gehen möglich.

Bei *Pat.-Nr. 13* war zunächst eine PTA der linken AV, am Folgetag der linken ACI komplikationslos durchgeführt worden. Danach war der Patient wach und orientiert, hatte aber eine motorische Dysphasie und eine rechtsseitige brachiofaciale Parese. Nach Stabilisierung des Zustands folgte die Entlassung aus dem Krankenhaus. Eine Woche später traten dann plötzliches Erbrechen und Enuresis auf, die zu einer erneuten stationären Aufnahme im somnolenten Zustand, mit Nystagmus am rechten Auge, abgeschwächter Lichtreaktion und einem deutlichen rechtsseitigen Babinskireflex, führte. Im CCT waren zu diesem Zeitpunkt Infarkte im ACA und ACM-Stromgebiet zu finden, deren Ursache sonographisch in einem totalen ACI-Verschluß links und einem subtotalen Verschluß der rechten AV ohne Kollateralisierungen gesehen wurde. Im weiteren Verlauf kam es zu einer Mydriasis als Zeichen einer oberen Herniation, es folgte ein zentrales Herz-Kreislaufversagen mit Todesfolge. Die Todesursache war eine transtentorielle Herniation und ein primäres Hirnstammsyndrom nach multifokalem Hirninfarkt bei zeitgleichem Verschluß beider Stents, deren Ursache unklar blieb. Als einzige Risikofaktoren lagen eine passagere Hyperfibrinogenämie (691mg/dl), eine Exsikose und eine Thrombozytose vor.

3.3 TCD-Emboli-Detektion

3.3.1 Periinterventionelle TCD-Emboli-Detektion im Langzeitverlauf

Parallel zu der in KAPITEL 3.1 aufgeführten, präoperativen Diagnostik wurde im Rahmen dieser Studie bei allen PTA-Patienten ebenfalls präoperativ eine TCD-Emboli-Detektion durchgeführt, der sich postoperativ weitere 4 Untersuchungen anschlossen (näheres s. KAPITEL 2.2). In der folgenden *Tabelle 6* werden die wichtigsten dabei erhobenen Daten zusammengefasst. In den sich anschließenden *Abbildung 7* (S. 40) und *Abbildung 8* (S. 45) werden diese dann getrennt nach PTA-Seite und contralateraler Seite graphisch dargestellt:

TCD-EMBOLI-DETEKTION													
Pati- ent	MES auf der PTA-Seite							MES auf der contralateralen Seite					
	vor PTA	nach PTA				In- ten- sität [dB]	Stent	vor PTA	nach PTA				In- ten- sität [dB]
		1-6 h	6-30 h	30 Tage	90 Tage				1-6 h	6-30 h	30 Tage	90 Tage	
1.	---- ¹⁾	15*	8*	3*	3	15,6	----	----	0*	4*	0*	0	20,0
2.	2*	5*	1*	0	---- ¹⁾	----	x	0*	0*	0*	0	----	----
3.	1*	3*	0*	0	1	7,0	x	1*	3*	2*	0	0	----
4.	1*	---- ²⁾				----		3*	----				----
5.	---- ³⁾						----	----					
6.	0	1	2	1	0	7,7	----	0	0	1	0	0	8,0
7.	1	0	0	0	0	----	----	0	0	0	0	1	7,0
8.	5	---- ¹⁾	5	1	0	8,3	----	2	----	1	0	0	7,0
9.	7	4	4	1	0	13,0	x	3	0	2	2	2	8,5
10.	8	---- ¹⁾	4	---- ¹⁾	0	16,3	x	0	----	0	----	0	----
11.	5	---- ¹⁾	8	2	1	10,7	x	1	----	0	0	0	7,0
12.	8	6	---- ⁴⁾			8,4	----	1	0	----			12,0
13.	---- ¹⁾	13	7	---- ⁵⁾		18,6	x	----	0	0	----		----
14.	0	0	1	0	---- ¹⁾	7,0	----	1	0	0	0	----	9,0
15.	1	---- ¹⁾	4	2	1	12,9	----	0	----	0	0	0	----
16.	0	---- ²⁾						0	----				----
17.	2	---- ¹⁾	---- ¹⁾	---- ¹⁾	1	8,8	----	0	----	----	----	0	----
18.	16	---- ¹⁾	11	0	0	16,5	x	0	----	0	0	0	----
MW:	3,80	5,22	4,23	0,91	0,64	11,6	7	0,73	0,33	0,77	0,18	0,27	9,8

Tabelle 6: Bilaterale TCD-Emboli-Detektion mit Angabe der individuellen, in der ACM detektierten, MES-Anzahl in den 5 Untersuchungen und den durchschnittlichen Intensitäten [dB]. Alle Angaben beziehen sich auf einen 30 minütigen Untersuchungszeitraum.

¹⁾ nicht erhoben; ²⁾ PTA wurde nicht durchgeführt; ³⁾ Keine Schallfenster; ⁴⁾ wegen Komplikationen nicht erhoben;

⁵⁾ vor dem Untersuchungstermin gestorben (zu ⁴⁾ und ⁵⁾ schwere Komplikationen, s. Kapitel 3.2); * mit Single-Gate-TCD-Gerät detektiert

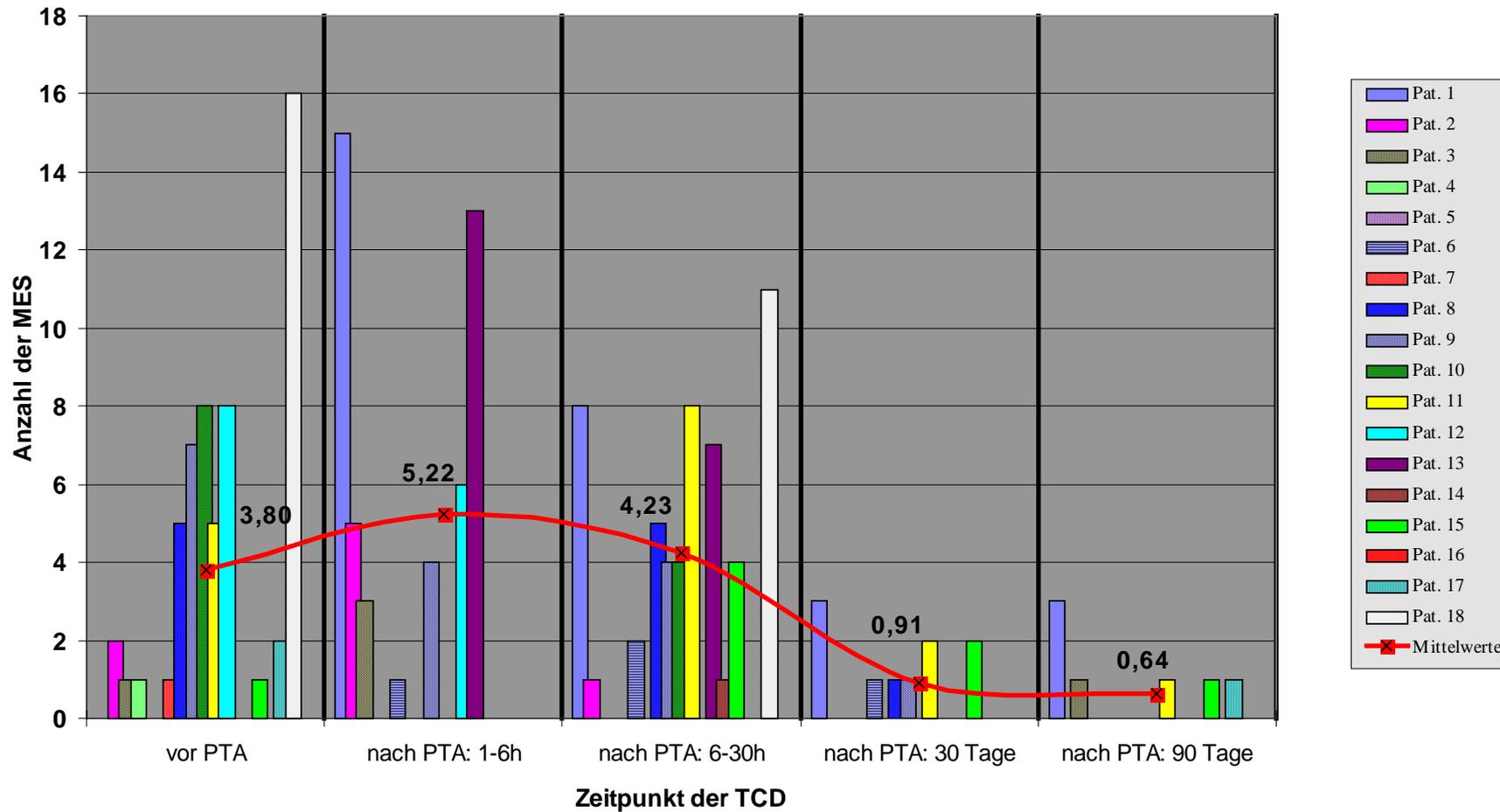


Abbildung 7: Ergebnisse der TCD-Emboli-Detektion in der ACM ipsilateral zur PTA-Seite. Individueller Verlauf anhand der farbigen Säulen ersichtlich. Der MES-MW ist als rote Linie dargestellt. Einzelheiten s. *Tabelle 6*.

Bei Betrachtung der Ergebnisse der **1. Untersuchung** anhand der *Tabelle 6* und *Abbildung 7* ("vor PTA") fällt auf, daß bei 12 Patienten (80% der 15 Untersuchten) vor der PTA mindestens ein Mikroembolus (MES) in der ACM detektiert wurde, die *ipsilateral* zur PTA-Seite lokalisiert war. Lediglich bei 3 Patienten (20%) konnten in der 30 minütigen Untersuchung keine MES entdeckt werden. Die größte Einzelgruppe bildeten 4 Patienten (26,7%), die jeweils 1 MES aufwiesen. Die restlichen 8 Patienten hatten zum Teil eine deutlich höhere MES-Anzahl: Bei jeweils 2 Patienten (13,3%) wurden 2 MES bzw. 5 MES gezählt, auf die beachtliche Anzahl von 7 MES kam präoperativ der *Pat.-Nr. 9* (6,7%). 8 MES zeigten die beiden *Pat.-Nr. 10* und *12* (13,3%) und bei dem *Pat.-Nr. 18* wurden zu diesem Zeitraum sogar 16 MES detektiert.

Insgesamt ergab sich damit für die Patienten vor dem operativen Eingriff eine durchschnittliche Anzahl von 3,80 MES. Eine Standardabweichung (SA) von 4,46 zeigte dabei eine recht große Streuung der Zahlen an. Das 50%-Perzentil lag bei 2,0 und das 75%-Perzentil bei 7,0 MES. Das Maximum wurde mit 16 MES erreicht.

Die **2. Untersuchung** wurde unmittelbar im Anschluß an die PTA innerhalb der ersten 6 Stunden durchgeführt. Ähnlich der Voruntersuchung wurden wiederum bei ca. $\frac{4}{5}$ der 9 untersuchten Patienten (77,8%) ein oder mehr MES detektiert, die in ihrer Anzahl wiederum einer großen Streuung unterlagen (SA: 5,43). So hatte jeweils ein Patient (je 11,1%) 1, 3, 4, 5 bzw. 6 MES in dieser Untersuchung. Die beiden *Pat.-Nr. 1* und *13* zeigten demgegenüber mit 15 bzw. 13 MES eine Anzahl, die erheblich über der der anderen Patienten lag. Bei etwas mehr als $\frac{1}{5}$ (22,2%) der Untersuchten konnten dagegen keine MES entdeckt werden.

Faßt man die Daten zusammen, so wurde bei 4 (44,4%) der hier untersuchten Patienten die jeweils höchste MES-Anzahl - während der *gesamten Studie* - in dieser Untersuchung detektiert. Der Durchschnitt lag mit 5,22 MES (SA: 5,43) um 37,4% über dem MW der *Voruntersuchung*. Zugleich stellte dieser MW auch das Maximum aller in den 5 Untersuchungen ermittelten Mittelwerte dar. Das 50%-Perzentil lag bei 4,0, das 75%-Perzentil bei 9,5 MES, das Maximum wurde mit 15 MES von *Pat.-Nr. 1* gebildet.

Bei 9 Patienten (50%) war diese 2. Untersuchung nicht möglich, wobei 3 Patienten - neben *Pat.-Nr. 5* nun auch *Pat.-Nr. 4* und *16* - auch für die kommenden TCD-Emboli-Detektionen nicht mehr zur Verfügung standen (s. KAPITEL 3.2).

Die Ergebnisse der **3. Untersuchung** (6-30 Stunden nach der PTA) ergaben ebenfalls eine nach wie vor sich auf hohem Niveau bewegende MES-Anzahl. Zwar sank der MW gegenüber der 2. *Untersuchung* um 19% auf 4,23 MES (SA: 3,47), lag damit aber immer noch um 11,3 % über dem der *Erstuntersuchung*. Das 50%-Perzentil lag bei 4,0, das 75%-Perzentil bei 7,5 MES. Wiederum 2 Patienten (15,4% der 13 Untersuchten) zeigten keine MES auf, bei ebenfalls 2 Patienten wurde 1 MES und bei einem Patienten 2 MES (7,7%) detektiert.

Bei 8 Patienten wurden mindestens 4 MES (61,6%) detektiert, wobei *Pat.-Nr. 13* auf 7 (7,7%), die beiden *Pat.-Nr. 1* und *11* auf 8 (15,4%) und *Pat.-Nr.18* sogar auf 11 MES (7,7%) kam.

Die Daten von 5 Patienten konnten hierbei nicht verwandt werden, wobei *Pat.-Nr. 12* ab diesem Termin nicht mehr zur Verfügung stand (s. KAPITEL 3.2).

Faßt man die Ergebnisse der zeitlich sehr eng beieinander liegenden 2. und 3. TCD-Emboli-Detektion zusammen, so erhält man für die 14 hier untersuchten Patienten eine durchschnittliche Anzahl von 5,0 MES (SA: 3,82, 50%-Perzentil: 4,0, 75%-Perzentil: 8,5). Der MW dieser perioperativen Untersuchungen liegt damit um 31,6% über dem der *Voruntersuchung* und ist somit deutlich erhöht.

Hinsichtlich der teils erheblichen Differenzen in den MES-Zahlen bei den Patienten gibt es einige interessante Beobachtungen: Bei den Patienten, die bereits *präoperativ* eine hohe MES-Zahl zeigten, wurden unmittelbar postoperativ in der 2. und 3. *Untersuchung* wiederum deutlich mehr MES detektiert als bei den Patienten mit einer geringen präoperativen MES-Anzahl. Sowohl für die 2. als auch für die 3. *Untersuchung* ist diese Korrelation signifikant ($r: 0,8441$, $p: 0,017$ bzw. $r: 0,6939$, $p: 0,018$). Faßt man die Zahlen der 2. und 3. *Untersuchung* zusammen, so ergibt sich sogar eine sehr signifikante Korrelation ($r: 0,8054$, p -Wert: $0,002$) zwischen den prä- und postoperativen MES-Zahlen bei den Patienten. Im Hinblick auf die PTA fällt auf, daß die Patienten, bei denen es periinterventionelle *Komplikationen* gegeben hat, in der 2. *Untersuchung* mit durchschnittlich 7,33 MES (SA: 5,13) einen höheren MW hatten als diejenigen, bei denen keine Komplikation aufgetreten waren (MW: 4,17, SA: 5,71). Allerdings waren diese Unterschiede nicht signifikant ($p: 0,2997$).

Der Einsatz eines *Stents* hatte keine - weder positive noch negative - signifikante Auswirkung auf die Zahl der postinterventionell detektierten MES (2. *Unters.* $p: 0,4606$; 3. *Unters.* $p: 0,5163$). Lediglich bei der *Intensität* der MES zeigte sich als Tendenz, daß die stentimplantierten Patienten zu leicht höheren Werten neigen. So war die Intensität aller *postoperativ* detektierten MES bei den Patienten mit Stent um durchschnittlich 39,6% höher als die derjenigen ohne Stent (MW mit Stent: 13,69dB, SA: 4,33; MW ohne Stent: 9,81dB, SA: 3,21), was einem p -Wert von 0,0999 entspricht. Beim Vergleich zu den dB-Werten in der 2. *Untersuchung*, also unmittelbar nach der PTA, ergab sich eine wesentlich größere Differenz der Intensitäten mit einem MW von 20,73 dB (SA:1,34) bei den Stentimplantierten zu einem MW von 11,17 dB (SA:6,23) derjenigen ohne Stent - was immerhin einer Differenz von 85,59% entspricht. Das Kriterium der Signifikanz wird jedoch dabei aufgrund der geringen Untersuchungszahl verfehlt ($p: 0,0833$).

Die folgende **4. Untersuchung** wurde 30 Tage postoperativ durchgeführt. Sie stellt gewissermaßen eine *Zäsur* zu den vorangegangenen Untersuchungen dar. Denn die Ergebnisse

zeigen eine deutliche Reduktion sowohl der individuellen als auch der - auf das Kollektiv bezogenen - mittleren Anzahl der MES. Insbesondere *Abbildung 7* (S. 40) verdeutlicht diese Entwicklung. So konnten bei immerhin 45,5% (5) der 11 untersuchten Patienten keine MES mehr festgestellt werden. Nimmt man die 3 Patienten (27,3%) mit 1 MES hinzu, so zeigten 72,7% (8) keine oder eine nur geringe mikroembolische Aktivität. Bei 2 Patienten (18,2%), *Pat.-Nr. 11* und *15*, fanden sich 2 MES und bei *Pat.-Nr. 1* (9,1%) fanden sich immerhin noch 3 MES, womit letzterer zugleich das Maximum dieser Untersuchung darstellte.

Der Gesamtdurchschnitt der *4. Untersuchung* lag bei 0,91 MES und damit um 76,1 % unter dem der *1. Untersuchung*. Neben der SA von 1,04 MES zeigte auch das 50%-Perzentil mit einem Wert von 1,0 und das 75%-Perzentil mit 2,0 MES eine nur noch geringe Streuung der individuellen Werte. Diese deutliche Reduktion des MW gegenüber den Vorwerten spiegelt sich auch im individuellen Vergleich wider: Mit einem p-Wert von 0,038 läßt sich bei dieser 4-Wochen-Kontrolle eine signifikante Reduktion der MES-Zahlen gegenüber den *präoperativen* Werten verzeichnen. Bei der noch deutlicher ausfallenden MW-Reduktion von 78,5% gegenüber der *3. Untersuchung* handelt es sich sogar um eine sehr signifikante Abnahme der MES-Anzahl, bei der der p-Wert 0,008 beträgt.

Im Vergleich zur *2. Untersuchung* nahm die Zahl der MES zwar im Mittel am stärksten ab (-82,57%), die Signifikanz wurde aber wiederum aufgrund der recht geringen Untersuchungsanzahl zu dem Zeitpunkt verfehlt (p: 0,068). Behilft man sich deshalb wieder mit dem MW der *2. und 3. Untersuchung*, so ergibt sich eine sehr signifikante MES-Reduktion mit einem p-Wert von 0,005.

Nicht verfügbar für die *4. Untersuchung* sind die Daten von 7 Patienten, von denen *Pat.-Nr. 13* zu den 4 bereits vorher nicht mehr zur Verfügung stehenden Patienten hinzu kam (s. KAPITEL 3.2).

Bei der **5. Untersuchung** 90 Tage postinterventionell blieb die Zahl der MES auf einem ähnlich niedrigen Niveau wie in der *4. Untersuchung* stehen, allerdings mit einer nochmaligen Abwärtstendenz. So zeigten von den 11 Patienten immerhin 5 (45,5%) noch einmal eine leichte Reduktion ihrer MES-Zahl zur vorangegangenen Untersuchung (bei allen um 1 MES, p: 0,142). Bei 6 Patienten (54,5%) konnte keine MES und bei 4 Patienten (36,4%) 1 MES gezählt werden. Die Gruppe mit 0 oder 1 MES machte zu diesem Zeitpunkt also bereits einen Anteil von 90,9% aller Untersuchten aus. Wiederum zeigte *Pat.-Nr. 1* mit 3 MES die höchste Anzahl. Insgesamt sank der MW somit noch einmal um 29,7% gegenüber der *30-Tage-Untersuchung* auf 0,64 MES (SA: 0,92), das 50%-Perzentil lag dabei bei 0, das 75%-Perzentil bei 1 MES. Die Streuung der individuellen Werte war somit sehr gering.

Besonders eindrucksvoll ist der Vergleich mit den anderen Untersuchungen. So ergab sich sowohl eine signifikante Reduktion der MES-Zahlen gegenüber der *Voruntersuchung* (p:

0,018) als auch gegenüber der 3. *Untersuchung* (p: 0,011). Immerhin zeigten 70% (7) bzw. 80% (8) der untersuchten Patienten in diesen beiden Untersuchungen eine größere Anzahl an MES, als in der 5. *Untersuchung*. Auch in der 2. *Untersuchung* zeigten 4 von 5 (80%) Patienten deutlich höhere Zahlen, die durchschnittlich 4,75 MES über denen der 5. *Untersuchung* lagen (p: 0,068). Eine sehr signifikante MES-Reduktion mit einem p-Wert von 0,008 wird wiederum im Vergleich zu den Mittelwerten aus der 2. und 3. *Untersuchung* beobachtet, zu denen immerhin 90% der Patienten (9) eine MES-Reduktion zeigten.

Die Auswirkung der postoperativen *medikamentösen* Thrombozytenaggregationshemmung ist bei der geringen Zahl der Patienten nur schwer zu ermitteln. Erschwerend kommt noch hinzu, daß die Medikation in 86,6% aus ASS bestand und nur 2 Patienten (*Pat.-Nr. 1* und *12*) 500 mg/d Ticlopidin erhielten, so daß hier keine Unterschiede bezüglich der TCD-Emboli-Detektionsergebnisse gemacht werden konnten. Von den mit ASS behandelten Patienten wurden 2 Patienten nicht wie sonst üblich mit 300 mg/d, sondern nur mit 100 mg/d (*Pat.-Nr. 14*) und mit 150 mg/d (*Pat.-Nr. 15*) behandelt. Bei letzterem *Pat.-Nr. 15* fiel dabei auf, daß er neben *Pat.-Nr. 1* zu der Gruppe mit überdurchschnittlich hohen MES-Zahlen in der 4. und 5. *Untersuchung* zählte.

3.3.2 TCD-Emboli-Detektion im Seitenvergleich

Da bei allen 5 Untersuchungen die TCD-Emboli-Detektionen bilateral durchgeführt wurden, stehen somit auch Werte für die - zur PTA-Seite contralateralen - ACM zur Verfügung. Deren Ergebnisse unterscheiden sich dabei deutlich von denen der ipsilateralen Seite:

In immerhin 44 aller 59 Untersuchungen (74,6%) wurden gar keine, in weiteren 6 Untersuchungen (10,2%) lediglich 1 MES detektiert. Damit machte der Anteil der Patienten mit keiner oder einer nur geringen mikroembolischen Aktivität 84,8% aus. Dabei schwankte der MES-MW während aller 5 Untersuchungszeitpunkte lediglich zwischen 0,18 und 0,77 MES. Standardabweichungen zwischen 0,60 (4. *Untersuchung*) und 1,24 MES (3. *Untersuchung*) zeigen dabei die geringe Streuung der Werte an. Das Maximum während aller 59 Untersuchungen lag bei 4 MES.

Erwartungsgemäß deutlich waren daher auch die Unterschiede zwischen der PTA- und der Nicht-PTA-Seite beim Vergleich der 1. bis 3. *Untersuchung*. So waren auf der PTA-Seite sowohl die Werte der *Voruntersuchung* (p: 0,012), als auch die der 2. (p:0,028) und die der 3. *Untersuchung* (p:0,007) signifikant höher als die auf der contralateralen Seite zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt. Anhand der folgenden *Abbildung 8* (vgl. *Abbildung 7*, S.40) wird diese deutliche Seitendifferenz zwischen der contralateralen und der ipsilateralen Seite noch einmal veranschaulicht:

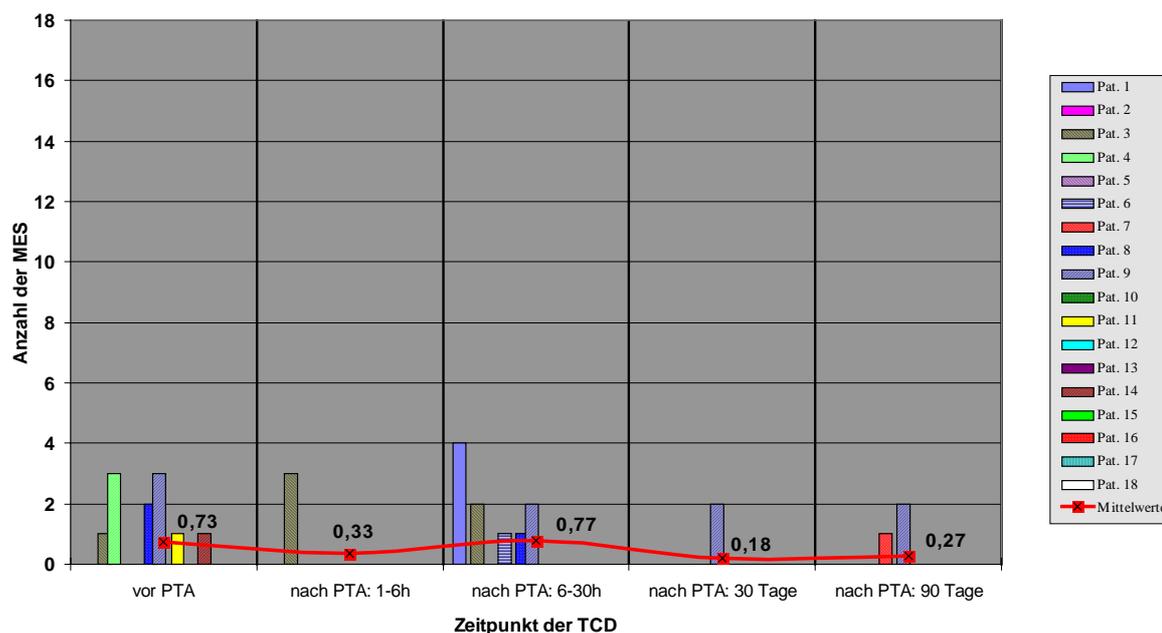


Abbildung 8: Ergebnisse der TCD-Emboli-Detektion in der ACM contralateral zur PTA-Seite. Individueller Verlauf anhand der farbigen Säulen ersichtlich. Der MES-MW ist als rote Linie dargestellt. Einzelheiten s. *Tabelle 6*.

Unterteilt man die Patienten in 2 Gruppen, wobei die 1. Gruppe jene Patienten umfaßt, bei denen entweder ≥ 2 MES in einer oder 1 MES in mehreren Untersuchungen detektiert wurden, und die 2. Gruppe die anderen 12 Patienten umfaßt, die keine (7) oder maximal 1 MES (5) in allen Untersuchungen zeigten, so fällt in der 1. Gruppe (5 Patienten) auf, daß bei 3 Patienten (60%) auf dieser contralateralen Seite eine komplette Okklusion der ACI diagnostiziert worden war (*Pat.-Nr. 1, 3 und 4*). Bei den beiden anderen *Pat.-Nr. 8 und 9* dieser Gruppe wurden dagegen in der Angiographie und im Duplex keine größeren Gefäßpathologien seitens der contralateralen ACI festgestellt. Bei *Pat.-Nr. 8* war allerdings eine schwere klinische Tachyarrhythmia absoluta mit Erweiterung der Herzhöhlen und eine Aortensklerose bekannt.

Bei den 5 Patienten aus der 2. Gruppe (maximal 1 MES in einer der Untersuchungen) war eine mehr oder weniger schwere pathologische Affektion der contralateralen ACI - angefangen von Plaques im Bulbusbereich (*Pat.-Nr. 7 und 14*), über eine 80%-Stenose (*Pat.-Nr. 6*) bis hin zu einer kompletten Okklusion (*Pat.-Nr. 11 und 12*) - bekannt.

Die Intensität der MES betrug auf der contralateralen Seite durchschnittlich 9,81 dB (SA: 4,44 dB), womit sie 18,4% unter der auf der ipsilateralen Seite lag (11,6 dB, SA: 4,10).

3.3.3 Emboli-Detektion vor dem Hintergrund der präinterventionellen Diagnostik

Neben einer Betrachtung der MES-Detektionszahlen im periinterventionellen Längsschnitt und im intraindividuellen Seitenvergleich bietet es sich an, die präinterventionell erhobenen TCD-Emboli-Detektionszahlen auch in Relation zu den restlichen, ebenfalls präinterventionell erhobenen diagnostischen Daten zu setzen. Dazu wurden die Ergebnisse aus KAPITEL 3.3.1 und die der präinterventionellen Diagnostik, insbesondere die des Labors und der bildgebenden Verfahren, einem Stichprobenvergleich bzw. einer Korrelationsanalyse unterzogen. Die folgende *Tabelle 7* und *Tabelle 8* (S. 48) fassen deren Ergebnisse zusammen:

ANZAHL UND INTENSITÄT DER MES IM STICHPROBENVERGLEICH:										
Gruppenvariable:	MES mit Variable	SA	MES ohne Variable	SA	p-Wert / Signifik.	Intensität mit Variable	SA	Intensität ohne Variable	SA	p-Wert / Signifik.
akute Symptomatik	4,67	4,60	0,33	0,58	0,0336 *	12,63	4,15	----	----	----
Infarkt im CCT	6,67	5,43	1,89	2,47	0,0268*	14,55	3,58	10,23	3,87	0,1099
Territorialinfarkt	4,50	4,95	3,69	4,59	0,6048	12,32	5,21	12,72	4,29	0,8831
Grenzzoneninfarkt	7,75	6,02	2,36	2,91	0,0399 *	16,04	1,94	10,93	3,95	0,0695
Stenose $\geq 80\%$	4,91	4,74	0,75	0,96	0,0634	13,15	4,11	8,50	----	0,2433
V_{\max} in Stenose ≥ 250 cm/s	6,17	5,78	2,75	3,59	0,4514	12,86	4,03	13,88	4,69	1,0000
V_{\max} in Stenose ≥ 300 cm/s	9,67	5,69	1,80	2,95	0,0498 *	13,90	3,78	12,34	5,18	0,8143
Stenose verkalkt o. unregelmäßig	8,50	4,87	6,63	3,56	0,4659	13,03	4,46	11,24	3,63	0,7688
Herzerkrankung	3,25	5,39	4,43	3,41	0,2642	13,64	5,14	12,12	4,00	0,6973
Hypertonie	6,80	5,97	2,30	2,75	0,0713	12,87	4,95	12,44	3,99	0,4606
path. Lipidstatus	5,78	4,84	0,83	0,75	0,0230 *	11,67	4,25	16,00	0,00	0,3778

Tabelle 7: Vergleichende Analyse der präoperativen MES-Anzahl und MES-Intensität im Hinblick auf das Vorliegen verschiedener Gruppenvariablen (MANN-WHITNEY-U-TEST). Intensität der MES in [dB].

Es fällt auf, daß die Patienten, die mit einer *aktuellen neurologischen Symptomatik* ins Krankenhaus aufgenommen wurden, eine signifikant höhere MES-Anzahl auf der ipsilateralen Seite mit durchschnittlich 4,67 MES aufwiesen als die Patienten, die *aktuell asymptomatisch* waren. Letztere kamen in der Voruntersuchung durchschnittlich nur auf 0,58 MES ($p:0,0336$). Ob es daneben auch signifikante Unterschiede in der MES-Intensität gab, entzog sich einer statistischen Berechnung, da bei allen 4 aktuell asymptomatischen Patienten entweder die Intensitätsmessung nicht verwertbar war (1 Patient) oder gar keine MES aufgetreten waren (3 Patienten). Somit bildet die Intensität von 12,63 dB bei den aktuell symptomatischen Patienten zugleich auch den präinterventionellen Gesamtdurchschnitt der Intensität. Die mittlere MES-Anzahl war ebenfalls bei den Patienten signifikant erhöht ($p:0,0268$), bei denen präoperativ *Infarktareale* im CCT diagnostiziert wurden. Aufgeteilt nach der Art des Insults ergab sich allerdings für den *Territorialinfarkt* keine ($p:0,6048$), für den *Grenzzoneninfarkt* dagegen eine signifikante Differenz zur Kontrollgruppe ($p:0,0399$). Die Intensität der MES war bei Vorliegen eines Infarkts im CCT im Mittel um ca. 4 dB höher als bei den Patienten ohne Infarktareale. Ebenfalls lag die Intensität bei denjenigen mit einem Grenzzoneninfarkt deutlich höher (MW: 16,04 zu 10,93 dB). In beiden Fällen waren die Intensitätsunterschiede jedoch nicht signifikant ($p: 0,1099$ bzw. $p: 0,0695$).

Im Vergleich zu den *Stenosedaten* fällt auf, daß die Patienten mit einer Stenose von *mindestens 80%* durchschnittlich 4,91 MES präoperativ zeigten, hingegen diejenigen mit einem Stenosegrad kleiner als 80% mit durchschnittlich 0,75 MES deutlich weniger MES aufwiesen ($p: 0,0634$). Entsprechend konnte auch bei den Patienten mit sehr hohen *Strömungsgeschwindigkeiten* im stenotischen Bereich von ≥ 300 cm/s eine signifikant höhere Anzahl an MES von durchschnittlich 9,67 MES gegenüber 1,80 MES in der Kontrollgruppe gemessen werden ($p: 0,0498$). Auch die Patienten, bei denen die Stenose starke Verkalkungen oder ein sehr unregelmäßiges Lumen aufwies, hatten durchschnittlich 2 MES mehr, als die anderen Patienten, allerdings waren diese Differenzen nicht signifikant. Bei der *Intensität* der Signale konnten dagegen sowohl bezüglich des Stenosegrades, der Strömungsgeschwindigkeiten als auch bezüglich der Verkalkung und Unregelmäßigkeit der Stenose keine signifikanten Differenzen der MES festgestellt werden. Allerdings waren die durchschnittlichen Intensitäten mit den Variablen *Stenose $\geq 80\%$* und *verkalkte, unregelmäßige Stenose* um 4,7 bzw. 1,8 dB höher als ohne sie.

Bei Betrachtung der Risikofaktoren Herzerkrankung, Hypertonie und pathologischer Lipidstatus ist auffällig, daß die *kardial* erkrankten Patienten keine signifikant höheren MES-Zahlen aufwiesen, dagegen die manifesten *Hypertoniker* durchschnittlich eine deutlich höhere MES-Anzahl (6,80 MES / 2,30 MES; $p: 0,0713$) zeigten. Bei den Patienten mit pathologischem *Lipidstatus* wurde sogar eine signifikant höhere Anzahl an MES präoperativ detek-

tiert (5,78 MES / 0,83 MES; p: 0,0230). Bei allen drei Gruppen gab es wiederum keine signifikanten Unterschiede bezüglich der *Intensität* der mikroembolischen Signale.

In der nebenstehenden *Tabelle 8* wurde mit den Werten einiger, bei den Patienten gemessenen bzw. berechneten Parametern eine Korrelationsanalyse zu der MES-Anzahl auf der PTA-Seite dieser Patienten durchgeführt.

Dabei zeigte die individuelle Anzahl der Risikofaktoren *Adipositas*, *Herzerkrankung*, *Nikotinabusus*, *Alkoholabusus*, *Hypertonie*, *Diabetes mellitus*, *pathologischer Lipidstatus* und *pathologisch erhöhtes Fibrinogen* bei den Patienten eine sehr signifikante Korrelation (r:0,7486, p:0,001) zu der Höhe der

präoperativ erhobenen MES-Zahlen. Auch wenn man versucht, die Risikofaktoren entsprechend der FRAMINGHAM-STUDIE [84] zu gewichten (dazu wurden die Risikofaktoren *Herzerkrankung* und *Hypertonie* 4 mal stärker und *Nikotin-*, *Alkoholabusus* und *Diabetes mellitus* 2 mal stärker als *Adipositas*, *pathologischer Lipidstatus* und *pathologisch erhöhtes Fibrinogen* gewichtet), ergab sich immer noch eine sehr signifikante Korrelation zu der Anzahl der präoperativ gezählten MES (r:0,6503, p: 0,009). Beim Vergleich einzelner Laborwerte mit der MES-Anzahl ergaben sich dagegen keine signifikanten Übereinstimmungen, allerdings zeigten erhöhte Cholesterin- und LDL-Werte eine Tendenz zu höheren MES-Zahlen (r: 0,4987, p: 0,058 bzw. r: 0,5070, p: 0,111). Beim HDL wurde eine inverse, eher protektive Beziehung zum thromboembolischen Geschehen durch einen negativen r-Wert angedeutet.

MES-ANZAHL IN DER KORRELATIONSANALYSE:			
Variable	r	p-Wert	Signifikanz
Risikofaktoren	0,7486	0,001	**
Risikofaktoren gewichtet	0,6503	0,009	**
Fibrinogen	0,0907	0,748	0
HK	0,3355	0,222	0
HDL	-0,0554	0,871	0
LDL	0,5070	0,111	0
Cholesterin	0,4987	0,058	0
Triglyceride	0,2756	0,320	0

Tabelle 8: Korrelationsberechnungen zwischen der präoperativen MES-Anzahl und verschiedenen Variablen.(SPEARMAN CORRELATION COEFFICIENTS).

3.4 Periinterventionelle Entwicklung der cerebrovaskulären Hämodynamik

Neben den bisher beschriebenen Daten zur TCD-Emboli-Detektion ergab sich durch die prospektiv-perioperative Ausrichtung der Studie die Möglichkeit auch die TCD-Werte, die Auskunft über die cerebrovaskuläre Hämodynamik und ihre perioperative Entwicklung geben, zu untersuchen. Hierbei handelt es sich um die prä- und postoperativen Werte der Parameter V_{sys} , V_{mean} und PI (*Gosling-Pulsatilitätsindex*).

Vergleicht man dabei die MW aller erhobenen Werte, so ergab sich bei der durchschnittlichen *systolischen Strömungsgeschwindigkeit* V_{sys} ein Anstieg von 79,82 cm/s präinterventionell auf 93,38 cm/s postinterventionell (SA: 19,77 bzw. 20,56 cm/s). Die durchschnittliche *individuelle* Zunahme von V_{sys} lag bei +19,9% (insgesamt: +15,3%), was mit einem p-Wert von 0,0329 eine signifikante Erhöhung bedeutet (s. *Abbildung 9, S. 50*). Diese deutliche Erhöhung war insbesondere postinterventionell in der 2. und 3. Untersuchung zu beobachten, in denen V_{sys} um +24,7% angestiegen war. Aber auch in den beiden folgenden Nachuntersuchungen lagen die Werte mit durchschnittlich +19,2% immer noch deutlich über den Werten vor der PTA. Präinterventionell wurden für V_{sys} Werte zwischen 47,46 cm/s und 111,30 cm/s gemessen, nach der PTA Werte zwischen 61,75 cm/s und 134,0 cm/s.

Auch die *intensitätsgewichtete Strömungsgeschwindigkeit* V_{mean} zeigte im Durchschnitt nach der PTA eine deutliche Zunahme. Sie stieg von 50,83 cm/s (SA: 12,43) auf 57,14 cm/s (SA: 13,85) nach der PTA an. Hier waren ebenfalls die *individuellen* postinterventionellen Werte mit durchschnittlich +20,1% (insgesamt: +11,6%) signifikant höher als die Vorwerte (p: 0,0499). Bei diesem Parameter streuten die Werte von 28,54 cm/s bis 71,93 cm/s prä- und von 33,95 cm/s bis 82,88 cm/s postoperativ. Die deutliche Erhöhung von V_{mean} in der 2. und 3. Untersuchung von +19,4% hielt auch in der 4. und 5. Untersuchung mit +20,1% noch an.

Bei den Werten des *PI* war im Verlaufe der PTA ebenfalls eine signifikante Erhöhung von durchschnittlich 0,93 (SA: 0,24) vor der PTA auf 1,02 (SA: 0,17) nach der PTA zu beobachten gewesen (p: 0,0409). Durchschnittlich betrug die individuelle Erhöhung des Index bei den Patienten 15,3% (insgesamt: 9,3%). Hier war allerdings auffällig, daß nach einem Anstieg des *PI* unmittelbar postinterventionell um +21,2% der langfristige PI-Anstieg in der 4. und 5. Untersuchung nur noch +6,3% betrug und damit fast wieder auf dem Vor-PTA-Ergebnis lag. Der Wertebereich, der vor der PTA zwischen 0,60 und 1,47 lag, stieg auf 0,74 bis 1,32 an.

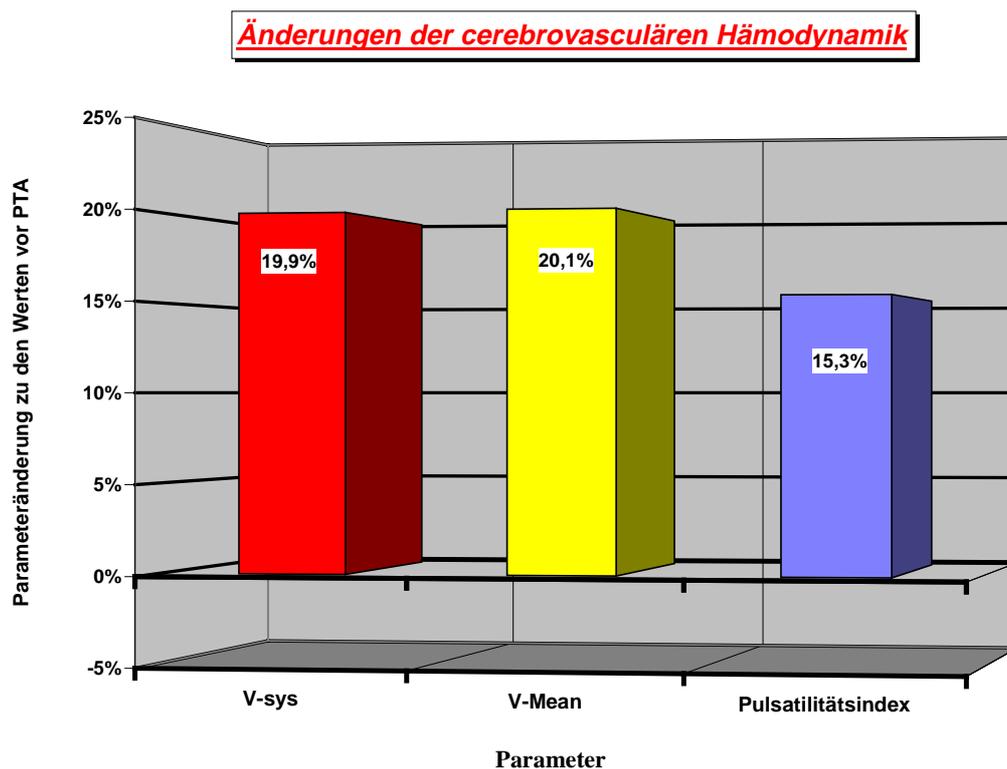


Abbildung 9: Durchschnittliche individuelle periinterventionelle Veränderung der cerebrovasculären Hämodynamik, dargestellt anhand der Parameter V_{sys} , V_{mean} und PI.

Bei der Frage, welche Patientengruppe hämodynamisch besonders deutlich von dem Eingriff profitiert hat, fallen insbesondere die Patienten mit einer $\geq 80\%$ -Stenose auf, war bei ihnen doch eine Zunahme von V_{mean} um durchschnittlich + 26% (SA: 27%) und von V_{sys} um +25% (SA: 28%) zu beobachten, die damit deutlich über den Werten des Gesamtkollektivs (+ 11,6 % bzw. +15,3%) lag. Der PI wies dagegen mit + 12% (SA: 15%) gegenüber +9,3% im Gesamtkollektiv lediglich einen geringe Differenz auf.

Betrachtet man die hämodynamische Entwicklung der *Stentimplantierten* im Vergleich zu den Patienten ohne Stent, so zeigten sich bei den Parametern V_{sys} und V_{mean} keine großen Differenzen: So nahm V_{sys} im Durchschnitt sowohl bei bei den Stentimplantierten als auch bei denjenigen ohne Stent um +20% (SA: 23% bzw. SA: 34%) zu, und V_{mean} nahm mit Stent um +21% (SA:24%) zu, was auch nur geringfügig über denen ohne Stent lag (+19%, SA:33%). Lediglich der PI zeigte eine recht deutliche Differenz, wobei dieser Index auffälligerweise bei den Stentimplantierten um lediglich +8% (SA:19%), dagegen bei den Patienten ohne Stent um immerhin + 21% (SA: 9%) zunahm.

3.5 Automatische Multi-Gate TCD-Emboli-Detektion

Die in dieser Arbeit benutzte *Multi-Gate-Technik* ist mit einem erheblichen technischen Mehraufwand verbunden. Eine Aufgabe dieser Arbeit sollte sein, Vergleiche mit der herkömmlichen *Single-Gate-Technik* zu ziehen und so zu einer Einschätzung zu gelangen, ob diese neue Technik - insbesondere die automatisierten TCD-Emboli-Detektion - auch wirklich die Vorteile mit sich bringt, die von ihr erwartet werden. Im Rahmen dieser Studie konnte dazu der Umstand genutzt werden, daß die ersten 10 TCD-Emboli-Detektionen noch mit einem konventionellen Single-Gate-Gerät durchgeführt wurden.

In der folgenden *Tabelle 9* wird dazu eine zusammenfassende Gegenüberstellung der Leistungen beider Systeme gemacht.

VERGLEICH DER FEHLERRATEN:				
Gerät:	Fehlerrate FP / HITS	FP / Unter- suchung	positive Prädiktion	Untersuch- ungen
Insgesamt	56,70%	11	0,35	59
Single-Gate	87,70%	33,44	0,12	10
Multi-Gate	50,20%	6,65	0,41	49

Tabelle 9: Vergleich des Single-Gate- und Multi-Gate-Geräts anhand der Fehlerraten in der automatischen Emboli-Detektion *Abkürzungen:* FP: Falschpositive HITS.

Die erste Spalte (*FP/HITS*) zeigt dabei den Anteil der Falsch-positiven HITS an der Gesamtzahl der vom Gerät als MES deklarierten HITS an [%]. Als *falsch-positiv* werden dabei diejenigen HITS bezeichnet, die vom Gerät als MES deklariert wurden, später aber von den Untersuchern, anhand der in *Tabelle 2* (S.22) aufgestellten Kriterien, wieder verworfen wurden. Die *Gesamtzahl* der HITS setzt sich aus der Summe *MES + falsch-positive HITS* zusammen. Es ergibt sich damit die Formel:

$$\text{Fehlerrate} = \frac{\text{Falsch - positive - HITS}}{\text{Gesamtzahl - aller - HITS}} [\%].$$

Der Anteil dieser falsch-positiven HITS lag beim konventionellen *Single-Gate-Gerät* bei 87,7 % aller HITS, während die Fehlerquote des *Multi-Gate-Geräts* lediglich 50,2 %, also mehr als 35 Prozentpunkte weniger, betrug.

Anhand der Aufzeichnungen war es auch möglich, neben der Höhe der Fehlerrate den *positiven Vorhersagewert* (predictive Value, pV) zu berechnen. Dieser ist bei einer vollautomatischen TCD-Emboli-Detektion von Interesse, da er die Zuverlässigkeit eines positiven Be-

fundes (hier also die eines als MES deklarierten HITS) angibt.

Anhand des Quotienten:

$$pV = \frac{[\textit{korrekt} - \textit{erkannte} - \textit{Emboli}]}{[\textit{korrekt} - \textit{erkannte} - \textit{Emboli}] + [\textit{falsch} - \textit{positive} - \textit{Emboli}]}$$

kann dieser wiederum für beide Geräte bestimmt werden. Beim konventionellen *Single-Gate-Gerät* lag so der prädiktive Wert eines als MES deklarierten HITS bei 0,12. Der prädiktive Wert beim Multi-Gate-TCD lag dagegen mit 0,41 schon wesentlich höher.

Ein Problem bei der Berechnung der Fehlerrate (falsch-positive HITS [%]) ist, daß es bei einer geringen Zahl an detektierten MES schnell zu einer Verzerrung der Ergebnisse kommt. Wenn beispielsweise das Gerät für die 30 Minuten lediglich 1 MES anzeigt, welches aber tatsächlich falsch positiv war, so ergibt sich für die Statistik ein Anteil von "100% falsch-positiver HITS" in dieser Untersuchung. In Wahrheit kann es sich in diesem Fall aber um eine sehr gute Artefaktdiskrimination des Systems handeln, wenn beispielsweise im Verlauf der Untersuchung zwar dieser eine Fehler unterlaufen ist, gleichzeitig aber zahlreiche HITS als richtig-negative HITS, also als Artefakt, erkannt und - vom Beobachter unbemerkt - bereits herausgefiltert wurden.

Nimmt man als Gegenbeispiel einen Patienten, bei dem 10 MES detektiert wurden, so macht in diesem Fall 1 falsch-positiver HITS (Artefakt) lediglich eine Fehlerrate von 10% für die Statistik aus, obwohl wiederum nur 1 Fehler unterlaufen ist. Dieser Sachverhalt kann somit zu der Annahme einer zu schlechten Artefaktdiskriminationsrate der TCD-Geräte mit zu hohen Fehlerraten führen. Aus diesem Grunde sollte eine weitere Frage bezüglich der automatischen Detektionsqualität gestellt werden: Wieviele *falsche "MES"* hätte das Gerät ohne Korrektur durch den Untersucher durchschnittlich *pro Untersuchung* angegeben?

Hier zeigt sich nämlich die wahre Zuverlässigkeit einer vollautomatischen Detektion. Das Ergebnis ergibt dabei eine deutlich bessere Leistung des Multi-Gate-Geräts im Vergleich zum Vorgänger (s. *Abbildung 10, S. 53*): Während bei der Detektion mit dem *Single-Gate-Gerät* in jeder Untersuchung durchschnittlich 33,44 HITS fälschlicherweise als MES vom Gerät ausgewiesen wurden, so waren es bei der Multi-Gate-TCD-Emboli-Detektion lediglich 6,65 falsch positive HITS. Diese Reduktion der Fehlerrate um 80,1% zeigt deutlich, daß es bei einer vollautomatischen, ohne Beobachter durchgeführten Multi-Gate-Untersuchung zu einer wesentlich geringeren Verfälschung der tatsächlichen Ergebnisse kommen würde als beim konventionellen Single-Gate-Gerät.

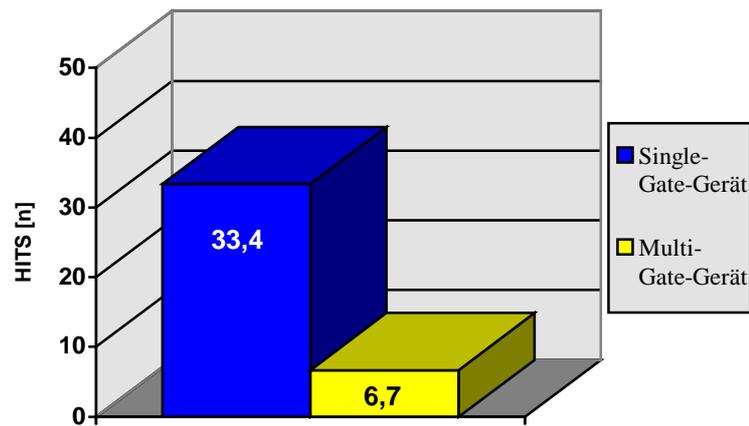


Abbildung 10: Durchschnittlich Anzahl der *falsch-positiven* HITS pro Untersuchung - aufgeteilt nach den TCD-Emboli-Detektions-Geräten

Darüber hinaus war bei den 49 Untersuchungen mit dem *Multi-Gate-Gerät* auch eine Berechnung der *Spezifität* möglich. Denn dieses Gerät gab zudem auch eine Gesamt-HITS-Zahl an, die neben den MES und falsch-positiven HITS auch die HITS beinhaltet, die bereits richtigerweise vom Gerät automatisch verworfenen wurden. Es ergibt sich somit folgende Formel:

$$\text{Spezifität: } \frac{\text{automatisch - verworfene - HITS}}{\text{Gesamtzahl - zu - verwerfender - HITS}}$$

Sie ergab für das Multi-Gate-Gerät einen Wert von 91,35 %.

Zur Beantwortung der Frage, welchen Nutzen der in Kapitel 2.1.2 beschriebene manuell meßbare Zeitversatz im "Raw Doppler" hat, ist insbesondere die Betrachtung der Offline verifizierten MES aufschlußreich. Es handelt sich dabei um die HITS, die online vom Gerät nicht als MES detektiert wurden, anschließend aber in der Offline-Analyse von den Untersuchern als Mikroemboli gewertet wurden. Von den 49 Untersuchungen mit dem Multi-Gate-Gerät wurden in 20 Untersuchungen insgesamt 53 HITS offline zu MES erklärt. Von diesen 53 MES half bei 33 die Kombination von akustischem Signal (während der Untersuchung vermerkt) und Zeitversatz, um diese als Mikroemboli zu charakterisieren. Bei 20 HITS war es dagegen möglich, ausschließlich mit Hilfe des Zeitversatzes eine Entscheidung zu fällen. Insgesamt ergab sich in dieser Studie ein durchschnittlich berechneter Zeitversatz aller gemessenen MES von 9,39 msek (Formel s. Kapitel 2.1.2). Der tatsächlich gemessene durchschnittliche Zeitversatz lag in den 49 Untersuchungen mit 5,48 msek um 41,6% unterhalb

des berechneten Werts. Betrachtet man die erst im offline-Verfahren zu Mikroemboli deklarierten HITS, so lag hier das Zeitintervall mit 4,42 msek um 52,9% (Wertebereich zwischen -87,1% und -33,0%) unterhalb des berechneten Zeitintervalls. Es fällt also auf, daß diese MES in allen Fällen schneller als vorausberechnet das 2. Meßvolumen erreicht hatten.

Im Unterschied dazu lag der tatsächliche Zeitversatz der bereits vom Gerät online detektierten MES zwischen -71,7% unterhalb und +43,7% oberhalb des berechneten Zeitintervalls, so daß es hier neben schnelleren auch langsamere MES vorkamen. Durchschnittlich waren aber auch diese MES mit 6,54 msek um -30,4% schneller im 2. Dopplerkanal registriert worden als es theoretisch anhand des V_{mean} vorausberechnet worden war.

4 Diskussion

4.1 TCD-Emboli-Detektion als Diagnostikum

Als SPENCER et al. [101] 1990 zum ersten Mal mikroembolische Signale mit Hilfe der TCD in der A. cerebri media entdeckten, die nicht von gasförmigen, sondern von korpuskulären Emboli herrührten, wurde für die TCD ein völlig neues diagnostisches Aufgabenfeld erschlossen. Eine große Faszination ging von der sonographischen Emboli-Detektion aus, gab sie doch die Möglichkeit, Thrombembolien - bekanntermaßen der Hauptmechanismus des ischämischen Hirninfarkts - nicht mehr lediglich nachträglich feststellen zu können, sondern den Vorgang der Embolisierung oder Teile davon direkt beobachten zu können. Ermutigt von Studien an Modellen [22,55,58,59,83,108], in denen nachgewiesen wurde, daß diese im Dopplerspektrum entdeckten MES tatsächlich das Korrelat von Mikroemboli darstellen können, wurden der TCD-Emboli-Detektion vielfältige Anwendungsgebiete vorausgesagt. Neben perioperativen Einsatzfeldern, wie beispielsweise der Emboli-Detektion während einer *Gefäß- oder Herzoperation*, boten sich auch andere diagnostische Untersuchungen an [22,54,58,82,83,100,101]. Hiermit hoffte man anhand kardialer oder vaskulärer Embolisationsquellen insbesondere *Risikopatienten* bezüglich eines Schlaganfalls identifizieren zu können und somit über eine Art "Frühwarnsystem" [101] zu verfügen, das in der Lage ist, bereits vor einer TIA, dem klassischen Warnzeichen eines drohenden ischämischen Hirninfarkts, solche Patienten zu selektieren [100]. Darüber hinaus erhoffte man sich auch Aufschlüsse über die protektive Wirkung von *Antikoagulantien* gegenüber cerebravaskulärer Thrombembolien zu erhalten.

Eine Aufgabe der vorliegenden Studie war daher zu klären, ob eine Bestimmung und Charakterisierung möglicher Risikopatienten anhand der präinterventionellen TCD-Emboli-Detektion möglich ist und welchen Wert ein solches "Frühwarnsystem" haben könnte.

Um die Ergebnisse dieser Arbeit beurteilen zu können, sollte aber zunächst geklärt werden, inwieweit das hier untersuchte Kollektiv mit denen anderen Studien vergleichbar ist. In der folgenden *Tabelle 10 (S. 56)* wird daher zunächst anhand einiger Kerndaten ein Überblick über Studien gegeben, bei denen ebenfalls eine operative Therapie der stenosierten A. carotis vorgesehen war.

Neben den Studien von MARKUS et al.[56] und SIEBLER et al.[95] gehört diese Studie zu denen mit einer recht geringen Patientenanzahl, was eine gewisse Limitation bei allen Betrachtungen sein wird. Ebenso erwähnenswert ist, daß lediglich Patienten mit einer hohen Stenoserate - ähnlich wie bei SIEBLER et al. - aufgenommen wurden und daß völlig asymptomatische Patienten ausgeschlossen blieben. Insgesamt aber war das hier untersuchte Pati-

entenkollektiv bezüglich der erlebten Symptomatik, Klinik und des Schweregrads der Gefäßerkrankung mit den Kollektiven der anderen Studien durchaus vergleichbar.

VERGLEICH DER PATIENTENKOLLEKTIVE:									
Arbeitsgruppe	Anzahl	Einriff	Alter	Stenose		TIA/AFu	Insult	asymptomatisch	Insult im CCT
				<70%	70-99%				
Georgiadis[32]	56	TEA	65	34%	66%	52%	37%	11%	39% ¹
Jansen [47]	130	TEA	64	12% ²	88% ³	63%		37%	k.A.
NASCET [69]	1212	TEA	66	52%	48%	61%	39%	0%	k.A.
Siebler [95]	14	TEA	58	0%	100%	71%	29%	0%	k.A.
v.-Zuilen [117]	41	TEA	63	7%	93%	66%	27%	7%	34%
Eckert [25]	58	PTA	60	0%	100%	50%	50%	0%	k.A.
Markus [56]	15	PTA	62	40%	60%	80%	20%	0%	30%
Diese Studie	18	PTA	66	0%	100%	83%	17%	0%	44%

Tabelle 10: Vergleich der Patientenkollektive in verschiedenen Studien, in denen ein operativer Einriff an der stenosierte A. carotis vorgesehen waren (TEA oder PTA).

Abkürzungen: k.A.: keine Angaben, AFu: Amaurosis fugax

Betrachtet man für die oben formulierte Fragestellung zunächst die Ergebnisse der präinterventionellen TCD-Emboli-Detektion (s. KAPITEL 3.3.1 und 3.3.3), so ergaben sich einige interessante Zusammenhänge.

Zunächst zeigen die Ergebnisse der Stichprobenvergleiche (s. Tabelle 7, S.46), daß Patienten, bei denen die Variablen *akute Symptomatik, Territorial- oder Grenzzoneninfarkt, Stenose $\geq 80\%$, hohe Strömungsgeschwindigkeiten im Bereich der Stenose* oder die Risikofaktoren *Hypertonie* bzw. *pathologischer Lipidstatus* vorhanden waren, eine deutlich erhöhte MES-Anzahl aufwiesen. In den Fällen, in denen jeweils einer dieser Risikofaktoren vorhanden war, lag die durchschnittliche präinterventionelle MES-Anzahl in allen Fällen mit >4 MES/30 min (8 MES/Stunde) deutlich - teilweise sogar signifikant - über den Werten der Patienten, bei denen jeweils dieser Faktor fehlte. Hier war die durchschnittliche MES-Anzahl *jedesmal* < 4 MES/30 min.

¹ durchgeführt bei 28 symptomatischen Patienten

² Stenose $<65\%$

³ Stenose 65-99%

Darüber hinaus ergab sich bei den Patienten eine sehr signifikante Korrelation der MES-Anzahl zum Vorhandensein bekannter *Schlaganfall-Risikofaktoren* (s. *Tabelle 8*, S. 48).

Diese Zusammenhänge decken sich dabei mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen. So kamen auch BABIKIAN et al. [3] und RIES et al. [77] zu dem Schluß, daß *asymptomatische* Patienten signifikant seltener MES aufweisen als *symptomatische* Patienten. SIEBLER et al. fanden in ihrer Studie [91] bei symptomatischen Patienten eine hohe MES-Anzahl von durchschnittlich 10,8 MES/Stunde, was dem Ergebnis der Patienten, die in der vorliegenden Studie eine aktuelle Symptomatik zeigten, mit einer Anzahl von 9,34 MES/Stunde (4,67/30min) sehr nahe kommt (*Tabelle 7*). Ebenfalls vergleichbar war die MES-Anzahl der *asymptomatischen* Patienten in jener Studie (0,49 MES/Stunde) und in der aktuellen Studie die MES-Anzahl der Patienten, deren Symptomatik schon mehr als 3 Monaten zurücklag (0,66 MES/Stunde).

Ebenso wie bei der Symptomatik fiel auf, daß die Patienten, bei denen *ischämische Infarkte* im CCT diagnostiziert worden waren, mit 6,67 MES/30 min präinterventionell signifikant mehr MES ($p: 0,0268$) aufwiesen als diejenigen ohne Infarkte (1,89 MES/30 min). Infolge der Erkenntnis, daß ein enger Zusammenhang zwischen ischämischen Hirninfarkten und Gefäßläsionen der ACI als Emboliquelle besteht (s. KAPITEL 1.3, S. 6), wurden bereits Studien durchgeführt, die diesen Zusammenhang anhand der TCD-Emboli-Detektion verifizieren sollten. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie decken sich dabei sowohl mit den Untersuchungen einer Studie von JANSEN et al. [46] als auch von GROSSET et al. [37]: So konnte in diesen Studien ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen *MES-Anzahl* und dem Auftreten ischämischer Infarkte im CCT nachgewiesen werden, wobei auffälligerweise GROSSET et al. bei den Patienten mit einem Hirninfarkt (CCT) auf eine ähnlich hohe MES-Anzahl (11,3 MES/Stunde) kamen wie die vorliegende Studie (13,3 MES/Stunde). Während in den erwähnten Studien die *Intensität* der MES außer acht gelassen wurde, ergaben sich in der vorliegenden Studie auch hier Unterschiede. Die Patienten mit einem ischämischen Infarkt zeigten dabei MES mit einer durchschnittlichen Intensität von 14,55 dB, während die Kontrollgruppe auf nur 10,23 dB kam ($p: 0,1099$).

Unterteilt nach den Infarktsubtypen war auffällig, daß insbesondere die Patienten mit einem *Grenzzoneninfarkt* signifikant mehr MES als die Kontrollgruppe aufwiesen, hingegen diejenigen mit einem *Territorialinfarkt* eine nur geringfügig erhöhte MES-Anzahl zeigten. Auch der hohe Anteil des Grenzzoneninfarkts (50%) an allen Infarktsubtypen war auffällig, da die Embolisation im allgemeinen für den *Territorialinfarkt*, aber nicht für den *Grenzzoneninfarkt* verantwortlich gemacht wird [80]. Es ist daher bemerkenswert, daß auch JANSEN et al. [46] ähnliche Beobachtungen machten: In ihrer Untersuchung kamen sogar überhaupt keine Territorialinfarkte, sondern lediglich lakunäre Infarkte und Grenzzoneninfarkte vor.

Auch andere Studien berichten von auffällig viele kleine Infarzierungen sowohl bei asymptomatischen (17-21% der Fälle) als auch bei symptomatischen Patienten mit einer Carotisstenose (12-48% der Fälle) im CCT [35,68]. JANSEN et al. schließen daraus, daß auch bei diesen beiden Infarktsubtypen eine thrombembolische Genese als mögliche Ursache in Frage kommt.

Unabhängig von diesem letzten, ungeklärtem Sachverhalt ist also in all diesen Studien eine große Übereinstimmung bezüglich der TCD-Emboli-Detektion als mögliches Diagnostikum zu bemerken. Insgesamt deutet vieles darauf hin, daß *die MES-Anzahl sowohl einen Hinweis für das individuelle, statistische Schlaganfallrisiko* der Patienten geben kann als auch in der Lage ist, bereits *eingetretene Komplikationen* (Symptomatik, Läsionen im CCT, Gefäßschäden, etc.) widerzuspiegeln.

Um dieses Potential der TCD-Emboli-Detektion nutzen zu können, braucht man allerdings Richtwerte, die möglichst in Form einer MES-Grenze Patienten selektieren helfen.

Auf der Suche nach einer solchen Grenze fällt auf, daß in den oben bereits dargelegten Zusammenhängen zwischen MES-Anzahl und Symptomatik bzw. Komplikationen der Patienten immer wieder die Grenze von 4 MES/ 30 min auftauchte.

Zu diesen Beobachtungen kommt interessanterweise noch folgende hinzu:

Es zeigte sich nämlich, daß sich die Patienten in dieser Untersuchung in 2 *große Gruppen* unterteilen ließen: Die eine Gruppe bildeten dabei die Patienten, bei denen 0 bis 2 MES/30 min (0-4/Stunde) detektiert wurden (60%); die andere bestand aus denjenigen mit 5 bis 16 MES/30 min (10-32/Stunde; 40%).

Sehr auffällig ist dabei, daß eine *mittlere Anzahl von 3-4 MES/30 min* bei den Patienten überhaupt nicht repräsentiert wurde. Sie zeigten also entweder eine ausgesprochen *niedrige* oder *hohe* mikroembolische Aktivität. Die Folge davon war, daß ein gleitender Übergang zwischen den Extremen von sehr niedrigen und sehr hohen MES-Zahlen völlig fehlte. Wiederum bildeten also 4 MES/ 30 min gewissermaßen die Grenze bei den Patienten.

Auch andere Autoren gingen bereits der Frage einer möglichen MES-Grenze und deren Aussage nach, wobei sich allerdings insbesondere in letzterem Punkt deutliche Differenzen ergeben. So zeigten SIEBLER et al. in einer Langzeitstudie [92] an 64 *asymptomatischen* Patienten mit einer hochgradigen ACI-Stenose, daß über $\frac{1}{3}$ derjenigen mit ≥ 2 MES/Stunde in den folgenden Monaten eine TIA oder einen ischämischen Infarkt erlitten. Sie folgerten daraus, daß eine Grenze von 2 MES/Stunde ausreicht, um Patienten mit einem signifikant erhöhten Risiko für einen ipsilateralen ischämischen Infarkt identifizieren zu können. In Anbetracht der Klinik und der individuellen Risikofaktoren der Patienten kann diese Beobachtung in der vorliegenden Studie durchaus nachvollzogen werden, denn immerhin 80% der untersuchten Patienten erreichten oder übertrafen diese Grenze von 2 MES/Stunde (1 MES/

30 min). Dieses Ergebnis bringt allerdings dem Untersucher keine wirklich neuen Informationen bezüglich der Patienten.

Anhand der oben aufgeführten Ergebnisse ist daher eher nach der Quintessenz der in der vorliegenden Studie auffälligen *2-Teilung* der MES-Zahlen zu fragen. Denn während eine Grenze von 2 MES/Stunde durchaus in der Lage ist im Sinne einer *"Screening-Methode"* insbesondere asymptotische Risikopatienten herauszufiltern, könnte die Bedeutung einer zweiten *MES-Grenze*, die ausgehend von den Befunden dieser Arbeit bei *3-4 MES / 30 min* (6-8 MES/ Stunde) liegt, eine andere sein:

Vor dem Hintergrund, daß alle Patienten mit einer MES-Anzahl oberhalb dieser Grenze akut symptomatisch waren, häufig neben einer hochgradig stenosierte ACI schon schwere ischämische Hirnläsionen aufwiesen und zusätzlich eben diese hohe mikroembolische Aktivität zeigten, könnte eine solche *Grenze* die Rolle einer *Entscheidungshilfe für oder wider einen Gefäßeingriff* übernehmen.

So könnte - insbesondere in solchen Fällen, in denen keine eindeutige Operationsindikation vorliegt - beispielsweise ein Überschreiten dieser Grenze die Entscheidung *für* einen Eingriff erleichtern. Zusätzlich bekäme der Operateur Aufschluß über die Dringlichkeit des Eingriffs, was insofern von Bedeutung ist, als es sich oft um einen Elektiveingriff handelt.

Es ist wahrscheinlich eher fraglich, ob sich die TCD-Emboli-Detektion als reine *"Screening-Methode"* möglicher Risikopatienten - wie es die Studie von SIEBLER [92] nahelegt - auf Dauer durchsetzen kann. Denn dem Aufwand einer solchen Untersuchung steht insbesondere die extracranielle Dopplersonographie als etablierte Routinediagnostik zur Feststellung möglicher Gefäßpathologien gegenüber. Mit ihr und einer ausführlichen klinischen Untersuchung ist die Identifikation möglicher Risikopatienten meines Erachtens nicht das Hauptproblem.

Hingegen könnte die Nutzung der TCD-Emboli-Detektion als eine *Entscheidungshilfe* für oder wider eine Operation durchaus einen wichtigen Stellenwert erreichen und somit zu einem Routinediagnostikum in Gefäßzentren werden.

4.2 TCD-Ergebnisse im Langzeitverlauf nach PTA

4.2.1 Periinterventionelle Entwicklung der MES-Anzahl

Zu Beginn der 90er Jahre konnte anhand der NASCET-STUDIE [70] und der ECST-STUDIE [26] gezeigt werden, daß eine TEA der stenosierten A. carotis zu einer deutlichen Verbesserung der Langzeitprognose hinsichtlich eines konsekutiven Hirninfarkts bei den Patienten führen kann (s. KAPITEL 1.4.1, S. 8). Vor dem Hintergrund eines deutlichen Zusammenhangs zwischen Gefäßpathologien und sekundären Thrombembolien einerseits und ischämischen Hirninfarkten andererseits (s. KAPITEL 1.2.1 und 1.3) lag es nahe, zu prüfen, ob sich dieser Nutzen der Operationsmethode auch in den Ergebnissen der TCD-Emboli-Detektion widerspiegelt.

In verschiedenen Studien wurden daher bereits von VAN-ZUILEN et al. [117], GEORGIADIS et al. [32], Siebler et al. [95] und Markus et al. [61] bei *TEA-Patienten* jeweils *prä- und postoperative* TCD-Emboli-Detektionen durchgeführt.

In diesen kommen die Autoren übereinstimmend zu dem Ergebnis, daß sich bei der TEA parallel zur statistischen Risikoreduktion [26,70] auch die MES-Anzahl gegenüber den präoperativen Werten deutlich erniedrigt. Daraus ziehen die verschiedenen Arbeitsgruppen wiederum zwei Schlüsse: Zum einen stellt diese postoperative Reduktion der MES-Anzahl den Beweis dar, daß die Stenose tatsächlich die Hauptquelle der detektierten Mikroemboli darstellt. Zum anderen sind die Ergebnisse ein weiterer Beweis für die Validität und Aussagekraft der TCD-Emboli-Detektion, da sie analog zu der durch die TEA erzielbare Schlaganfallrisiko-Reduktion verlaufen [95,117] (Ausführliche Besprechung s.u.).

Die hier dargelegten Zusammenhänge bilden sozusagen den Hintergrund für die Konzeption der vorliegenden Studie. Denn die PTA muß, um als eine Alternativmethode der TEA zu gelten, vergleichbare Ergebnisse wie sie aufweisen können. Die Frage war also, ob auch die PTA in der Lage ist, mit der Therapie einer Stenose die darin liegende Embolisationsquelle *dauerhaft* zu sanieren.

Die folgende *Tabelle 11* (S. 61) soll zunächst die TCD-Emboli-Detektionsergebnisse verschiedener Längsschnittstudien im Vergleich zu der aktuellen Studie zeigen.

Daraus geht hervor, daß mit Ausnahme der Studie von VAN-ZUILEN et al. [117] in keiner der 4 anderen Vergleichsstudien eine ähnlich ausführliche, postinterventionelle TCD-Emboli-Detektion innerhalb eines 90-Tage-Zeitraums durchgeführt wurde wie in der aktuellen Studie. In der einzigen bisher vorliegenden PTA-Studie von MARKUS et al. [56] fehlten - wie auch in vielen TEA-Studien - insbesondere eine langfristige 90-Tage-Kontrolle.

VERGLEICH DER TCD-EMBOLI-DETEKTIONSERGEBNISSE:						
Studie	Art des Eingriffs	vor OP	6h n. OP	48 h n. OP	30 Tage n. OP	90 Tage n. OP
van-Zuilen[117]	TEA	10,2	76,7	----	6,0	6,4
Georgiadis [32]	TEA	14,0	----	----	0	----
Siebler [95]	TEA	10,7	----	----	0,4	----
Markus [61]	TEA	8,9	----	----	5,7	----
Markus [56]	PTA	2,4	11,9	2,4	0,3	----
diese Studie	PTA	7,6	10,4	8,5	1,8	1,3
Durchschnitt		8,96	33,0	5,6	2,37	3,85

Tabelle 11: Vergleich der TCD-Emboli-Detektionsergebnisse verschiedener Studien *vor* und *nach* operativen Eingriffen an der ACI. **Beachte:** Angaben in *MES / Stunde*.

Vergleicht man zunächst die *präinterventionellen* Werte, so zeigt sich, daß die MES-Zahlen der vorliegende Studie nur geringfügig unterhalb des Durchschnitts von 8,96 MES/Stunde lagen. Dagegen fielen die Ergebnisse der anderen PTA-Studie von MARKUS et al. [56] mit durchschnittlich 2,4 MES/Stunde deutlich unterdurchschnittlich aus. Da die restlichen 5 Studien mit einer SA von 2,4 MES (SA insgesamt: 3,87 MES) in dieser Voruntersuchung recht eng beieinander lagen und auch in der Zusammensetzung des Patientenkollektivs ähnliche Eingangsbedingungen vorlagen, scheint ein Vergleich zwischen den Studien anhand absoluter Zahlen der TCD-Emboli-Detektion für den weiteren postoperativen Verlauf erlaubt zu sein.

Betrachtet man die deutliche *akut-postinterventionelle Erhöhung* der MES-Anzahl in der 2. und 3. Untersuchung auf 10,4 bzw. 8,5 MES/Stunde in der vorliegenden Studie, so fällt auf, daß dieses Phänomen auch in den Vergleichsstudien sowohl bei der TEA [117] als auch bei der PTA [56] beobachtet werden konnte. Im Rahmen der TEA wurde dieser frühe postoperative Anstieg der MES-Zahlen anhand von Tierstudien damit erklärt, daß sich innerhalb von nur 30 Minuten auf der operierten Gefäßinnenfläche eine Schicht aus Fibrin und Thrombozytenaggregationen bildet, die nachfolgend durch den arteriellen Blutstrom abgelöst werden und somit als Mikroemboli detektiert werden können [54,117].

Bei der PTA wird als Pathomechanismus vermutet, daß es durch die Ballondilatation zu einer Dehnung des Gefäßes mit einer oberflächlichen Desquamation von Intimapartikeln und zu einer Rißbildungen in den arteriosklerotischen Plaques kommt [8]. Diese gezielte Verletzung der Arterienwand führt dann, ähnlich wie bei der TEA, zu einer Thrombozytenaggre-

gation und Fibrinpolymerisierung [81]. Danach dauert es dann mehr als 24 Stunden, bis das beschädigte Endothel wieder dieselbe Thrombogenität aufweist wie vor der PTA [28]. Vor dem Hintergrund dieses Pathomechanismus entspricht daher ein *Anstieg der MES-Anzahl unmittelbar nach der PTA* sowohl in der aktuellen Studie als auch in der PTA-Studie von MARKUS et al. [56] exakt den Erwartungen und kann *somit als ein Indikator* der einsetzenden Intimareparation und einer damit verbundenen *Embolisation* von der fragilen Oberfläche angesehen werden.

Bemerkenswert ist in dem Zusammenhang, daß die akut-postoperative MES-Anzahl bei den TEA-Patienten in der Studie von VAN-ZUILEN et al. mit 76,7 MES/Stunde deutlich über der MES-Anzahl der PTA-Patienten in beiden vorliegenden Studien lag. Durch die geringe Fallzahl der Studien ist diese Beobachtung sicherlich nur sehr zurückhaltend zu bewerten, möglicherweise ist die deutliche Differenz aber doch ein Hinweis dafür, daß die intraoperative Gefäßverletzung bei der TEA ein größeres Ausmaß erreicht als bei der PTA.

Eine weitere - die PTA-Methodik betreffende - Frage war, ob die Implantierung von *Stents* in die stenosierte ACI einen Einfluß auf die postoperativen MES-Zahlen hat. Hintergrund dafür ist, daß auf der einen Seite in der Stentimplantierung eine Methode gesehen wird, die die Dissektions - und Restenosierungsraten drastisch senken kann und dadurch zu einer deutlich Verbesserung die PTA-Ergebnisse zu gelangen [113]. Auf der anderen Seite stand diesem deutlichen Nutzen in einer Stentung in unserer Studie die wohl schwerwiegendste Komplikation gegenüber: Bei *Pat.-Nr. 13* kam es zu einem Verschuß eben dieser implantierten Stents (näheres s. KAPITEL 3.2).

Nach Abschluß der Studie stellte sich in der anschließenden Datenanalyse dann heraus, daß bei den *7 stentimplantierten Patienten* weder positive noch negative signifikante Auswirkungen auf die *Zahl* der MES nachgewiesen werden konnten. Im Gegensatz dazu zeigte sich aber *ein Trend zu höheren Intensitäten* der bei den stentimplantierten Patienten detektierten MES. Diese Beobachtung ist insofern von Bedeutung, als anhand von Modellen gezeigt werden konnte, daß es einen direkten Zusammenhang zwischen Intensität der MES und Größe der Mikroemboli gibt [22,55,83]. Daher könnte diese Beobachtung möglicherweise ein Indiz dafür sein, daß besonders in der Phase, in der die oben beschriebene Reparatur der Intima vonstatten geht, die Drahtschlingen, die im Gefäßlumen einen Fremdkörper darstellen, die Thrombozytenaggregation noch verstärken und so eine Thrombenbildung zusätzlich begünstigen. In den Nischen der Drahtschlingen könnten diese Thromben zudem ein größeres Volumen bilden, bevor sie dann vom Blutstrom mitgerissen werden. In Anbetracht einer zunehmenden Nutzung von Stents erscheint es daher sinnvoll, in zukünftigen Studien der *MES-Intensität* eine besondere Aufmerksamkeit zu schenken.

Nach dieser akut-postoperativen Phase zeigte sich bei den Patienten in der vorliegenden Stu-

die bereits nach 30 Tagen eine deutliche Abnahme der MES-Anzahl, die signifikant unter den *präinterventionellen* und den *akut-postinterventionellen* Werten lag. In der 3-Monats-Kontrolle zeigte sich sogar ein nochmaliger Abwärtstrend der Zahlen. Diese deutliche *post-interventionelle Reduktion* der MES-Zahlen, die auch im 90-Tage-Intervall noch zu verzeichnen war, wird in der Studie von MARKUS et al. [56] zumindest für den 30-Tage-Zeitraum bestätigt. Das Ausmaß der langfristigen MES-Reduktion nach einer PTA zeigt sich insbesondere im Vergleich mit den TEA-Ergebnissen in der 90-Tage-Kontrolle bei VAN-ZUILEN et al. [117], in der die MES-Anzahl der TEA-Patienten (6,4 MES/Stunde) immer noch deutlich über den Werten der PTA-Patienten lagen (1,3 MES/Stunde, s. *Tabelle 11*). Folgt man noch einmal der Definition von Risikopatienten von SIEBLER et al. [92], so würde in der 90-Tage-Kontrolle nur noch 1 Patient als *Risikopatient* in der TCD-Emboli-Detektion eingestuft werden.

Faßt man die Ergebnisse der hier aufgeführten Studien zusammen, so findet sich eine deutliche Analogie der TCD-Ergebnisse beider Operationsverfahren mit einem kurzfristigen post-interventionellen Anstieg der MES-Zahlen und einem darauf folgenden deutlichen und dauerhaften Absinken der Zahlen. Die Daten der vorliegenden Studie legen somit den Schluß nahe, daß die *PTA in der Lage ist*, bei Patienten nicht nur eine hochgradige ACI-Stenose zu therapieren, sondern ähnlich der TEA damit auch *die Quelle mikroembolischer Aktivität dauerhaft zu beseitigen*.

Das in verschiedenen Studien aufgestellte Postulat, daß die MES-Anzahl Auskunft über das Schlaganfallrisiko geben kann [3,4,46,47,61,92] und daß somit im Falle der TEA eine Reduktion der MES-Anzahl das Sinken des statistische Schlaganfallrisiko widerspiegelt, müßte demnach auch für die PTA gelten. Wenn dieser Zusammenhang zutrifft, wäre wiederum mit der vorliegenden Studie ein Indiz erbracht, daß auch *die PTA grundsätzlich in der Lage ist, das Schlaganfallrisiko zu senken*. Damit wäre man dann der Beantwortung der fundamentalen, aber nach wie vor ungeklärten Frage, ob die PTA einen ähnlichen klinischen Nutzen wie die TEA erbringen kann [25], ein gutes Stück näher gekommen.

Es muß allerdings betont werden, daß diese hier angestellten Überlegungen bezüglich des klinischen Nutzens der PTA nur über den Umweg der TCD-Emboli-Detektion angestellt werden konnten. Sie setzen damit voraus, daß sowohl die TCD-Emboli-Detektionen in den TEA-Studien als auch in den PTA-Studien valide sind und daß mit ihrer Hilfe überhaupt eine Aussage über das Schlaganfallrisiko gemacht werden kann. Nimmt man die verhältnismäßig geringe Patientenzahl hinzu, so wird klar, daß die vorhandenen Studien lediglich eine Tendenz anzeigen können. Letztlich wird auch im Falle der PTA eine Klärung der Frage nach ihrem klinischen Nutzen nur anhand großer Multicenter-Studien - ähnlich der NASCET- und ECST-Studie - zu erbringen sein.

4.2.2 Cerebrovaskuläre Hämodynamik vor und nach der PTA

In diesem Kapitel soll nur kurz im Sinne eines *Nebenbefundes* auf die periinterventionelle Entwicklung der cerebrovaskulären Hämodynamik eingegangen werden, um dann wieder auf die TCD-Emboli-Detektion zurückzukommen. Dieses bietet sich insofern an, weil zum einen während der TCD-Emboli-Detektionen jeweils auch kontinuierlich Messungen der wichtigsten hämodynamischen Parameter durchgeführt wurden und zum anderen mit den 5 Untersuchungsterminen auch ein langfristiger Beobachtungszeitraum - angefangen mit der präinterventionellen Untersuchung bis hin zu der 90-Tage-Kontrolle - zur Verfügung stand. Zur TEA der A. carotis liegen bereits einige Studien vor, die eine Untersuchung der perioperativen Entwicklung der Hämodynamik zum Ziel hatten. Auch sie benutzten dazu als Methode die TCD, weil diese für die Beurteilung der intracraniellen Hämodynamik eine sehr sensitive Methode darstellt [47,112].

Für die TEA konnte in diesen Studien anhand des Parameters V_{mean} eine deutliche Verbesserung der Strömungsverhältnisse festgestellt werden. Über das genaue Ausmaß der Verbesserung herrscht dagegen Uneinigkeit. Während JANSEN et al. [47] und PADAYACHEE et al. [72] einen Anstieg der postoperativen V_{mean} um 50% gegenüber den präoperativen Werten verzeichnen konnten, geben TETICKOVIC et al. [112] je nach Gefäßstatus Veränderungen zwischen -3% bis + 19% an. Deutliche Differenzen zeigen sich auch in den absoluten Zahlen. Bei PADAYACHEE et al. betraf die Erhöhung sehr niedrige V_{mean} -Werte von 24 cm/s prä- und 36 cm/s postoperativ, bei TETICKOVIC et al. hingegen Werte von 52-59 cm/s prä- und 57-63 cm/s postoperativ.

Auch für die PTA konnte bereits mit der TCD der positive Effekt dieses Gefäßeingriffs auf die intracranielle Hämodynamik gezeigt werden. So stellten ECKERT et al. [24] bei 58 PTA-Patienten einen durchschnittlichen Anstieg der V_{mean} von 41 cm/s präinterventionell auf 48 cm/s postinterventionell (+ 17%) und des PI von 0,64 auf 0,86 (+41%) fest.

Betrachtet man nun zunächst die Werte von V_{mean} in der vorliegenden Studie, so zeigt der relative Anstieg dieses Parameters um +20,1% nach der PTA eine ähnliche Entwicklung wie in der Studie von ECKERT et al. und stützt somit deren Ergebnisse. Die absoluten Zahlen lagen mit 50,8 cm/s prä- und 57,1 cm/s postinterventionell ungefähr in dem Bereich, in dem sie sich auch bei TETICKOVIC et al. bewegten. Der sehr starke postinterventionelle Anstieg des PI um 34% in der Studie von ECKERT et al. konnte dagegen in der vorliegenden Studie nicht ganz nachvollzogen werden. So war sein Anstieg zwar unmittelbar nach der PTA mit +21,2% ebenfalls sehr deutlich, lag damit allerdings niedriger als in jener Vergleichsstudie. Insgesamt zeigte sich aber auch in dieser Studie eine deutliche Verbesserung der *Pulsatilität* nach durchgeführter PTA. Auffällig war, daß der Anstieg der Pulsatilität in den folgenden beiden Nachuntersuchungen mit nur noch +6,3% (4. und 5. Untersuchung) gegenüber den

präinterventionellen Werten wesentlich geringer ausfiel.

In den vorliegenden TEA-Studien wurde der *PI* als ein weiterer hämodynamischer Parameter gar nicht untersucht, so daß hier Vergleichszahlen fehlen.

Nimmt man die ebenfalls beobachtete signifikante Erhöhung der *systolischen Strömungsgeschwindigkeit* nach der PTA zu den beiden anderen Parametern V_{mean} und *PI* hinzu, so zeigt sich, daß *die PTA* in der vorliegenden Studie *zu einer deutlichen Verbesserung der cerebralen Hämodynamik führte*. Bei näherer Betrachtung der TCD-Ergebnisse (s. KAPITEL 3.4) scheinen dabei die Patienten mit einer besonders *hochgradigen Stenose von $\geq 80\%$* überdurchschnittlich stark von der PTA zu profitieren. Vor dem Hintergrund, daß Patienten mit besonders hochgradig stenosierten ACI auch überdurchschnittlich von einem operativen Eingriff hinsichtlich einer Verminderung ihres Schlaganfallrisikos profitieren [70], kann dieses Ergebnis als weiterer offensichtlicher Nutzen für die PTA gewertet werden.

Nicht geklärt werden konnte hingegen, warum in dieser Studie die *stentimplantierten* Patienten zu einer geringeren *PI-Zunahme (+8%)* als die restlichen PTA-Patienten (+21%) tendierten. Möglicherweise zeigt sich darin ein hämodynamischer Einfluß der Stents, indem es an den intraluminalen Drahtschlingen zu einer Strömungsmodulation des Blutes kommt.

Bei der weiteren Betrachtung der cerebrovaskulären Parameter fielen in der vorliegenden Studie in der *2. und 3. Untersuchung* bei 3 Patienten *PI-Werte* von zum Teil deutlich über 1,3 auf. In diesen Zusammenhang sei auf eine Fallstudie von SCHOSER et al. verwiesen, in der das *Hyperperfusionssyndrom* als eine zwar eher seltene, dann aber auch sehr ernste Komplikation der PTA beschrieben wird [87]. Typische diagnostische Merkmale sind dabei stark erhöhte Pulsatilitätsindizes und Strömungsgeschwindigkeiten. Auch wenn sich ein solcher Zwischenfall in der aktuellen Studie nicht ereignet hat und die *PI-Werte* deutlich unter denen in jener Arbeit (*PI: 1,7 und 2,2*) lagen, sollte diese mögliche Komplikation der PTA bei der Beurteilung der cerebrovaskulären Hämodynamik immer bedacht werden und eine – erwünschte - Verbesserung der hämodynamischen Parameter im Zuge der PTA von zu hohen, pathologischen Werten abgegrenzt werden.

4.3 TCD-Emboli-Detektion mit der Multi-Gate-TCD-Technik

4.3.1 Leistungsfähigkeit der automatischen TCD-Emboli-Detektion

Mit der zunehmenden Etablierung der TCD-Emboli-Detektion wurde schnell deutlich, daß eine wichtige Voraussetzung für eine breite, routinemäßige Anwendung die Entwicklung von automatischen Detektionssystemen sein würde [111]. Eine Ursache liegt darin, daß Mikroemboli in völlig unregelmäßigen Zeitintervallen auftreten können und daher ein langer Untersuchungszeitraum gewählt werden muß, um so falsch negative Ergebnisse möglichst zu vermeiden (In den verschiedenen Studien wurden Untersuchungszeiträume meistens zwischen 15 und 60 Minuten gewählt [115]). In den folgenden Jahren gelang die Entwicklung von automatisierten TCD-Emboli-Detektionssystemen, die solch lange Untersuchungszeiten ermöglichen sollten.

Ein von Anfang an bestehendes und nach wie vor nicht gelöstes Problem ist allerdings die hohe Störanfälligkeit dieser Systeme gegenüber Artefakten. Auch heute noch benötigen die zur Verfügung stehenden TCD-Emboli-Detektionssysteme einen erfahrenen Beobachter, der während der gesamten Untersuchungszeit zugegen ist und dabei die MES-Detektionsautomatik überwacht und gegebenenfalls korrigiert. De facto bedeutet dies, daß die automatischen Detektionssysteme nicht in der Lage sind, eine echte Zeitersparnis für den Untersucher zu bringen.

In der vorliegenden Studie sollte daher im Rahmen der PTA die *Multi-Gate-Technik* mit entsprechender Software *als eine neue Methode zur automatischen TCD-Emboli-Detektion* eingesetzt werden. Es sollte dabei geklärt werden, in wieweit sie die Vorstellung einer voll-automatisierten, aber dennoch ausreichend validen Emboli-Detektion erfüllen kann (s. KAPITEL 2.1.2, S. 21).

Wie auch schon in vorangegangenen Studien [11,30,63,94,116], in denen ebenfalls die Leistungsfähigkeit einer automatischen TCD-Emboli-Detektion untersucht werden sollte, gab es auch in der aktuellen Studie das Problem, eine Referenz benötigen zu müssen, die eine möglichst validen Bewertung der Ergebnisse der automatischen Emboli-Detektion zuläßt.

Diese Aufgabe sollte dabei - wie schon in den anderen Studien zuvor - die von den *Untersuchern* in einer ausgiebigen Offline-Analyse erzielten Ergebnissen übernehmen. Es steht dabei außer Frage, daß auch unter Zuhilfenahme aller möglichen Identifikationskriterien für Mikroemboli die Auswertung anhand der Dopplerkurven nie völlig fehlerfrei sein kann.

Immerhin konnte aber in einer früheren Multicenter-Studie gezeigt werden, daß diese Vorgehensweise bei einer definierten Intensitätsgrenze von 7 dB - wie sie auch in unserer Studie benutzt wurde - zufriedenstellende Ergebnisse mit einer hohen Übereinstimmung von 0,995

zwischen den Untersuchern ergibt und sich somit als Referenz eignet [54].

Als ein weitere Kontrolle wurde in der vorliegenden Studie in jeder Untersuchung auch eine zeitgleiche TCD-Emboli-Detektion der *contralateralen* Seite vorgenommen. Deren Ergebnisse zeigten dabei eine nur sehr gering ausfallende Streuung der MES-Zahlen (s. *Abbildung 8*, S. 45). Die konstant niedrige MES-Anzahl in allen 59 Untersuchungen und die völlige Unabhängigkeit von der PTA können dabei als ein weiteres Indiz im Sinne einer Kontrollgruppe für die Reliabilität der Detektionsergebnisse der Untersucher angesehen werden.

Insgesamt scheint somit diese Referenz, bestehend aus einer Kombination von automatischer TCD-Emboli-Detektion und anschließender Offline-Analyse der Untersucher, ein ausreichend reliables Ergebnis zu erbringen. Alle weiteren Berechnungen (Fehlerrate, Spezifität etc.) beziehen sich daher auf diese Referenzwerte.

In der Auswertung zeigte sich, daß das konventionelle *Single-Gate-Gerät* im klinischen Einsatz auf einen Anteil *falsch-positiver HITS* von knapp 88% aller von der Automatik angezeigten HITS kam. Dieser hohe Fehlergrad des Systems spiegelt sich auch in einer sehr niedrigen *positiven Prädiktion* von lediglich 0,12 wider, was bedeutet, daß in weniger als $\frac{1}{8}$ der Fälle ein vom Gerät angegebenes MES-Ergebnis auch tatsächlich zutraf. Noch aufschlußreicher ist die Berechnung der durchschnittlichen *Fehlerrate in jeder Untersuchung*. Das Ergebnis mit durchschnittlich 33 falsch-positiven HITS in *jeder* 30-minütigen Untersuchung verdeutlicht sehr anschaulich die dabei beobachtete hohe Fehlerquote. Es ist leicht nachvollziehbar, zu welchen starken Verzerrungen es in der TCD-Emboli-Detektion gekommen wäre, hätte sich die Untersucher lediglich auf die automatische Zählung des Single-Gate-Geräts verlassen.

Die Schlußfolgerung aus einer so hohen Fehlerrate ist demnach, daß die der Software zur Verfügung stehenden Kriterien *Dauer*, *Unidirektionalität* und die *Intensität* der HITS für eine auch in der klinischen Praxis genügend reliablen Artefaktdiskriminierung nicht ausreichend sind. Insbesondere muß die Dominanz der Intensitätsgrenzen in der konventionellen TCD-Emboli-Detektion kritisiert werden. MARKUS et al. weisen bereits in einer früheren Arbeit darauf hin, daß mit der Intensitätsmessung eine sichere Unterscheidung von Mikroemboli und Artefakten nur selten gelingt [58]. Hinzu kommen die bereits in KAPITEL 2.1.2 beschriebene Unsicherheit in der Wahl der richtigen Höhe solcher Intensitätsgrenzen und die sehr unterschiedlich ausfallende Messung der tatsächlichen HITS-Intensitäten.

Schließlich kommt daher der Untersucher bei diesen Systemen um das Kriterium des typischen *akustischen Geräusches* für die Bewertung eines HITS nicht herum. Da die Prüfung dieses akustischen Geräusches aber nur durch den Untersucher selbst durchgeführt werden kann, bleibt seine Abwesenheit während der Aufzeichnungszeit daher ausgeschlossen. Denn die Fälle, in denen MES schon rein *visuell* eindeutig zu diagnostizieren sind (s. *Abbildung 2*,

S. 21) und dadurch auf eine akustische Kontrolle für eine sichere Bewertung verzichtet werden könnte, bilden eher die Ausnahme (meistens nur sehr signalintensive MES).

Über die Möglichkeit, die *Multi-Gate-Technik* im Rahmen der TCD-Emboli-Detektion zu nutzen, berichteten GEORGIADIS et al. 1995 zum ersten Mal [30]. Ihre Ergebnisse zeigen, daß der *Zeitversatz* als neues Kriterium grundsätzlich geeignet ist, Mikroemboli und Artefakte zu identifizieren und zu differenzieren. Unter Zuhilfenahme dieses Kriteriums erreichte die Arbeitsgruppe bei der TCD-Emboli-Detektion immerhin eine Sensitivität und Spezifität von über 98%. Nachdem auch eine Studie von MOLLOY und MARKUS [63] ähnlich gute Ergebnisse zeigte, wurde die Hoffnung auf eine Verbesserung der automatischen TCD-Emboli-Detektionsergebnisse zunehmend in diese neue Methode gesetzt.

Von großer Bedeutung für diese Arbeit ist, daß in diesen beiden Studien lediglich die *grundsätzliche* Eignung des *Zeitversatzes* als neues Kriterium zur MES-Identifikation gezeigt werden konnte. Denn der entscheidende Unterschied zur aktuellen Studie bestand darin, daß die Resultate der Autoren durch eine *manuelle* HITS-Auswertung mit einer manuellen Ausmessung der Zeitintervalle erzielt wurden.

Ermutigt von den guten Ergebnissen lag es daher nahe, zu untersuchen, ob eine Software ebenfalls in der Lage sein würde, diesen *Zeitversatz* selbständig zu prüfen. Bemerkenswerterweise äußerten sich diesbezüglich schon bereits MOLLOY und MARKUS skeptisch und vermuteten, daß eine solche Automatik wahrscheinlich nur schwer die sehr guten Ergebnisse ihrer manuellen *Zeitversatzmessung* erreichen wird [63].

Die vorliegende Arbeit ist eine *erste Untersuchung*, die sich eingehend mit der Leistungsfähigkeit dieser neuen *Multi-Gate-Technik* in Kombination mit einer entsprechenden *Software* beschäftigt. Es wurde dazu bewußt der routinemäßige klinische Einsatz gewählt, um so zu einer möglichst realistischen Einschätzung der Ergebnisse einer solchen vollautomatischen TCD-Emboli-Detektion im *Multi-Gate-Verfahren* zu kommen.

Die dabei erhobenen Daten zeigen, daß auch beim *Multi-Gate-Gerät* teilweise noch erhebliche Fehlerraten auftraten und somit die von MOLLOY und MARKUS geäußerte Skepsis bezüglich der Leistungsfähigkeit der neuen Technik nicht ganz falsch war. Die Ergebnisse zeigen, daß auch beim *Multi-Gate-Gerät* noch durchschnittlich die Hälfte der als MES angezeigten HITS (50,2%) tatsächlich Artefakte und somit falsch positiv waren. Allerdings zeigt der direkte Vergleich mit dem *Single-Gate-Gerät*, daß diese Fehlerrate damit aber bereits um mehr als 35 Prozentpunkte unter der des *Single-Gate-Geräts* lag. Immerhin waren in 30% der Untersuchungen (15) sogar überhaupt keine Fehler aufgetreten (Fehlerrate 0%).

Auch beim *Multi-Gate-Gerät* ist der Quotient *Falsch-positive HITS pro Untersuchung* sehr aussagekräftig. Hier ergaben sich für das *Multi-Gate-Gerät* durchschnittlich lediglich 6,7

falsch-positive HITS/30 min. Dieses Ergebnis bedeutet eine fast 80%ige Reduktion der Fehlerrate gegenüber dem konventionellen Gerät und damit eine wesentliche Leistungssteigerung in der Artefaktdiskriminierung. Der prädiktive Wert stieg von 0,12 auf 0,41.

Insgesamt zeigt sich damit eine *deutliche Verbesserung der TCD-Emboli-Detektionsergebnisse beim Multi-Gate-Gerät*, ohne daß dieses dabei völlig überzeugen konnte. Auch eine 1997 veröffentlichte Multi-Gate Studie von Droste et al. [21] an 10 Patienten mit einer künstlichen Aortenklappe als Emboliequelle bestätigt diese Einschätzung. Obwohl in dieser Untersuchung lediglich hochintensive HITS von ≥ 12 dB verwandt wurden, betrug die Fehlerrate der Software immer noch 40,1%.

Der Hauptgrund für die nach wie vor relativ hohe Fehlerrate der automatischen Emboli-Detektion liegt - in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von MOLLOY und MARKUS [63] - in der häufig nur geringen Intensität der MES, die Mikroemboli aus der A. carotis im allgemeinen hervorrufen. Sie liegt oft nur knapp oberhalb der Intensitätsgrenze. Dadurch ist eine Differenzierung der MES anhand des Zeitversatzes oft selbst für den Beobachter nur sehr schwer möglich, da in vielen Fällen der Zeitversatz nur zu *erahnen* ist. Die Software ist in solchen Fällen zu einer Differenzierung sicherlich nicht mehr in der Lage. Folge davon ist, daß dadurch sowohl einige MES fälschlicherweise verworfen als auch eine noch viel größere Anzahl an HITS fälschlicherweise zu MES deklariert werden. Diese Unsicherheit, die in vielen Untersuchungen auftrat, war die größte Fehlerquelle bei der automatischen TCD-Emboli-Detektion mit dem Multi-Gate-Gerät. Da dieses Problem nicht so sehr an der Technik, sondern vielmehr an den Mikroemboli liegt, ist es fraglich, ob diese Fehlerquelle behoben werden kann.

Der Versuch, diese Ergebnisse in den Kontext anderer Studien einzuordnen, gestaltet sich schwierig. So war das erklärte Ziel dieser Studie, die Testung der automatischen TCD-Emboli-Detektion bezüglich der MES-Identifizierung und Artefaktdiskriminierung möglichst *realistisch* durchzuführen. Die Fehlerraten des Systems wurden daher so dokumentiert, als wäre die TCD-Emboli-Detektion gänzlich ohne Beobachter, also vollautomatisiert durchgeführt worden. In der Praxis bedeutete dies, daß alle falsch-positiven HITS, also auch solche, die während eines heftigen Hustens oder beim Sprechens des Patienten auftraten, mitregistriert und in die Statistik aufgenommen wurden.

Es verwundert daher nicht, daß CASTY [11] mit Hilfe eines Algorithmus selbst mit der *Single-Gate-Technik* eine ähnlich niedrige Fehlerrate (bis zu 6,3 falsch-positive HITS/30 min) erzielte, wie sie in der aktuellen Studie nur vom *Multi-Gate-Gerät* erreicht werden konnte (6,7 HITS/30 min), wenn man bedenkt, daß jener Autor alle Aufnahmen, auf denen Artefakte durch Sprechen, Husten oder Sondenbewegung aufgetreten waren, bereits vor der Untersuchung ausgesondert hatte. Dadurch entstanden zwar gute Ergebnisse, realistisch für den

klinischen Alltag erscheinen sie aber nicht.

Der Vergleich mit einer zweiten Studie von VAN-ZUILEN et al. [116], in der anhand von 10 Aufnahmen die Artefakterkennung von 3 verschiedenen TCD-Emboli-Detektionssystemen getestet wurde, gestaltet sich ebenfalls schwierig. Auch hier handelte es sich nicht um typisch klinische TCD-Untersuchungen, wurde hier doch ein künstlich zusammengestellter Mix an MES und typischen Artefakten wie beispielsweise das Verwackeln von Sonden, Sprechen und Schnarchen benutzt. In unserer Studie zeigte sich aber, daß ausgerechnet letztere Artefakte von beiden Geräten oft gut anhand ihrer deutlichen Bidirektionalität als solche erkannt und automatisch verworfen wurden. Dagegen bereiteten der Software ausgerechnet die weniger intensiven, beispielsweise von Turbulenzen im Blutstrom ausgelösten Artefakte wesentlich größere Schwierigkeiten, da diese fast nie bidirektional auftraten. Nur so ist zu erklären, warum in der Studie von VAN-ZUILEN et al. mit der Single-Gate-Technik bessere Ergebnisse (Falsch-Positiven-Rate nur 21-44%) erzielt wurden als in der aktuellen Studie mit dem Single-Gate- und Multi-Gate-Gerät.

Diese Schwierigkeiten eines direkten Vergleichs mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen zeigen die Notwendigkeit möglichst ähnlicher Untersuchungsbedingungen. Nachträglich scheint daher insbesondere der Vergleich zwischen Single-Gate-Gerät und Multi-Gate-Gerät *innerhalb einer Studie* unter gleichen Bedingungen für eine Bewertung besser geeignet zu sein. Im Gegensatz zum Vergleich mit anderen Studien konnte hier die aktuelle Studie, wie bereits oben aufgeführt, eine deutlichen Verbesserung der Detektionsqualität beim Multi-Gate-Gerät zeigen.

Zugleich machen die Ergebnisse aber auch deutlich, daß selbst beim Multi-Gate-Gerät in der Praxis eine Offline-Analyse nach wie vor von einem Untersucher durchgeführt werden muß, denn eine Fehlerrate von 6,7 MES/30 min ist bei den geringen MES-Zahlen immer noch zu hoch, um die Emboli-Detektion völlig selbständig und untersucherunabhängig durchführen zu können.

Aus diesen Gründen wird der größten Nutzen der Multi-Gate-Technik wohl eher darin bestehen, mit Hilfe dieser Technik die TCD-Emboli-Detektionen zukünftig *ohne* die Anwesenheit eines Untersuchers *während* der Untersuchung durchführen zu können.

Die Erfahrungen im klinischen Alltag zeigten, daß nicht nur die verbesserte automatische Emboli-Detektion von Nutzen war, sondern vielmehr das neue Kriterium des *Zeitversatzes* einen enormen Vorteil darstellte, indem es die Notwendigkeit einer *akustischen* Kontrolle deutlich verringerte. So waren in den 49 Multi-Gate-Untersuchungen in den meisten Fällen der Zeitversatz für den Untersucher in der Offline Analyse entweder genau meßbar oder zumindest erkennbar. In der Konsequenz bedeutet dieses wiederum, daß eine *akustische Kontrolle* zur Bewertung der HITS in diesen Fällen nicht mehr zwingend notwendig gewesen

wäre. Es ist daher durchaus denkbar, daß mit Hilfe des Multi-Gate-Gerät nach der Sondenfixierung die eigentliche TCD-Emboli-Detektion *ohne Aufsicht* vonstatten geht und erst die spätere Offline Analyse wieder von dem Untersucher durchgeführt wird. Diese nimmt in der Mehrzahl der Fälle eine deutlich geringere Zeit in Anspruch, da die Software in der Lage ist, lediglich die gespeicherten MES und HITS auf dem Monitor noch einmal anzuzeigen. Für den Untersucher bedeutet diese Perspektive wiederum einen *wesentlichen Zeitgewinn*.

Dagegen wird sich wahrscheinlich die Hoffnung auf eine vollautomatische TCD-Emboli-Detektion, bei der nur noch das ausgezählte Ergebnis abzulesen ist, so schnell nicht erfüllen. Dies sollte vielleicht auch gar nicht das Ziel sein, denn in den Untersuchungen zeigte sich, daß in der Offline Analyse eine kritische *visuelle* Betrachtung der HITS-*”Morphologie”* auf dem Monitor den Untersucher sensibilisieren und ihn damit möglicherweise viel nachhaltiger als die reine MES-Anzahl auf einen Risikopatienten hinweisen kann.

Es soll allerdings nicht verschwiegen werden, daß auch die *akustische* Kontrolle, auf die wie oben ausgeführt möglicherweise verzichtet werden kann, durch den typischen, sehr intensiven Klangcharakter der MES ebenfalls den Untersucher nachhaltig zu sensibilisieren vermag.

Ein interessanter Nebenbefund bei den Messungen des Zeitversatzes war, daß die MES im Durchschnitt um 41,6% schneller im 2. Dopplerkanal detektiert wurden, als anhand der V_{me-an} berechnet worden war. Ein ähnliche Beobachtung haben auch schon GEORGIADIS et al. in ihrer Studie gemacht [30]. Ihre Vermutung, daß die Mehrzahl der Mikroemboli mit der systolischen Welle fortgetragen wird, kann deshalb hier bestätigt werden. In der Praxis bedeutete dies, daß einige der MES nur deswegen vom Gerät verworfen wurden, weil sie das untere Zeitintervall (-75% des berechneten Zeitversatzes) unterschritten hatten. Während die obere Zeitgrenze von +250% in keinem Fall voll ausgenutzt wurde, scheint dagegen also die untere Grenze für einige MES zu restriktiv ausgelegt worden zu sein. Daraus ergibt sich die Forderung, diese untere Grenze auf schätzungsweise -90% zu erweitern.

Ein mögliches Problem einer solchen Intervallvergrößerung könnte dabei allerdings ein in manchen Fällen sehr geringer Zeitversatz von Microemboli sein, der für die Software und den Untersucher eine noch diffizilere Identifizierung der HITS zur Folge hätte. Um dennoch zu einer Erweiterung des unteren Zeitversatzintervalls zu gelangen, könnte daher in Zukunft die Distanz zwischen beiden Kanälen von 5 mm - wie in dieser Arbeit - auf 10 mm erhöht werden. Durch die dadurch erhöhten Laufzeiten zwischen den Dopplerkanälen würde dann ein immer noch ausreichender Zeitversatz zur Verfügung stehen. Zu bedenken ist dabei allerdings, daß dieser Schritt zu einer Senkung der Sensitivität führt, da die Möglichkeit steigt, daß ein Mikroembolus noch vor Erreichen des 2. Dopplerkanals in einen Seitenast der Arterie wegtreibt und sich somit einer 2. Messung für die Bestimmung des Zeitversatzes ent-

zieht. Allerdings scheint diese Fehlerquelle recht gering zu sein, betrug sie doch sowohl bei Georgiadis et al. [30] als auch bei Molloy und Markus [63] lediglich 1,4% bei einem Kanalabstand von 10 mm.

4.3.2 TCD-Emboli-Detektion in der routinemäßigen Anwendung

Die Patienten wurden im Rahmen dieser Studie bis zu 5 mal mit der TCD untersucht. Insbesondere belasteten die zeitlich sehr eng zusammenliegenden ersten 3 Untersuchungstermine trotz der schmerzlosen und bequemen Art der Untersuchung (alle Patienten wurden im Liegen untersucht) einige Patienten sehr. Das Hauptproblem stellte dabei die lange Untersuchungsdauer dar. So war nach der TCD zum Auffinden der ACM zunächst eine sehr genaue Fixierung mit einer möglichst optimalen Einstellung der ACM für die folgende TCD-Emboli-Detektion nötig (s. KAPITEL 2.2.2, S.26). Dieser Vorgang, bilateral durchgeführt, konnte in Einzelfällen bis zu 30 Minuten dauern. Es fiel daher schwer, manchen Patienten zu erklären, daß die eigentliche Untersuchung noch folgen und noch einmal 30 Minuten dauern werde.

Auch die Länge des eigentlichen Untersuchungsgangs hatte seine Tücken: Während einige Patienten sichtlich ungeduldig in kurzen Abständen nach der verbleibenden Uhrzeit fragten, ergab sich bei anderen wiederum das entgegengesetzte Problem: Durch die liegende Position und die Ruhe der Untersuchung schiefen sie ein und begannen zu schnarchen, was ebenfalls zu erheblichen Störungen führen konnte. Meiner Ansicht nach ist es daher in der Mehrzahl der Fälle schwierig, die Untersuchungsdauer aus Gründen möglicher Sensitivitätssteigerungen wesentlich zu verlängern. Es fiel auf, daß manche Patienten insbesondere die 2. und 3. Untersuchung, die unmittelbar nach dem Eingriff und dazu noch auf der Intensivstation durchgeführt wurden, nur schwerlich über sich ergehen ließen. Den Autoren DEL-SETTE et al. [16] kann daher nur zugestimmt werden, daß 30 Minuten reine Untersuchungsdauer einen angemessenen Kompromiß zwischen möglichst validen Ergebnissen einerseits und der teilweise (verständlichen) niedrigen Compliance der Patienten andererseits darstellt. In den späteren Nachuntersuchungen, bei denen die Patienten das Krankenhaus bereits wieder verlassen hatten, war dagegen ihre Compliance in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle sehr gut. So hat zu diesen Untersuchungsterminen lediglich einer der Patienten (*Pat.-Nr. 2*) eine weitere Untersuchung abgelehnt.

Vergleicht man nachträglich die Arbeit am Single-Gate-Gerät mit der am Multi-Gate-Gerät, so ergeben sich auch im praktischen Umgang einige deutliche Unterschiede:

Der Umstand, daß insbesondere die akustische Kontrolle bei der HITS-Differenzierung als ein sehr spezifisches Charakteristikum [67] gilt und daher bei dem *Single-Gate-Gerät* eine

wichtige Rolle spielt, verlangt von dem Untersucher bei der TCD-Emboli-Detektion eine sehr konzentrierte Arbeitsweise. Nebengeräusche, ausgelöst durch Schnarchen, Husten und Muskelzuckungen an der Sondenaufgabe, sind für den Untersucher ein zusätzliches Problem, da bei diesen Störungen besonders leicht der Ton eines MES überhört werden kann. Artefakte, die durch Turbulenzen des Blutstroms oder plötzliche Arrhythmien - insbesondere die erste Systole nach einer kürzeren asystolischen Phase - verursacht wurden, ähneln oft in frappierender Art und Weise dem Klang eines MES. Hier ist eine Differenzierung solcher Signalinterferenzen ebenfalls häufig schwierig, so daß eine weitere Unsicherheit in der TCD-Emboli-Detektion verursacht wird [30]. Besondere Probleme gab es diesbezüglich im Verlauf der Studie immer wieder bei den Untersuchungen auf der *Intensivstation*, da hier Störungen im Rahmen der sehr hohen Betriebsamkeit eher die Regel als die Ausnahme waren.

Im klinischen Einsatz war daher ein nicht zu unterschätzender Vorteil der *Multi-Gate-Methode*, daß hier der Wert einer akustischen Kontrolle deutlich niedriger einzustufen ist. So kann ein ausreichend intensiver MES schon anhand seines sichtbaren Zeitversatzes identifiziert werden, was zu wesentlich eindeutigeren Entscheidungen führt. Dabei war für die Offline-Analyse der Bildschirmaufbau wie in *Abbildung 4*(S. 24) mit einer parallelen Darstellung der beiden Dopplerkanäle in Form von Dopplerkurven und in Form des "Raw-Dopplers" sehr hilfreich.

Es sei hier allerdings auch noch einmal das Problem der Zeitversatzdifferenzierung bei niedrig-intensiven MES erwähnt. So war es bei einer gewisse Anzahl an HITS nicht möglich, die *Zeitversatzmessung* sicher zu bestimmen. Daneben gab es einige wenige Fälle, in denen für den Untersucher selbst das *Erkennen* eines Zeitversatzes in der Offline-Analyse nicht sicher möglich war. Dieser Umstand machte daher in einigen Fällen das Kriterium des akustischen Signals wieder sehr wichtig.

4.3.3 Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sind damit *mögliche Einsatzfelder* der TCD-Emboli-Detektion besprochen und einige sich davon ableitende diagnostische Perspektiven aufgezeigt worden. Zugleich wurden die in der Multi-Gate-Technik liegenden Vorzüge deutlich gemacht. Durch die grundsätzliche Eignung der TCD-Emboli-Detektion - insbesondere in Kombination mit der Multi-Gate-Technik - als Diagnostikum in der Schlaganfallforschung bieten sich daher neben den hier besprochenen Anwendungen zukünftig noch weitere Aufgabengebiete an.

Hervorzuheben sind dabei insbesondere Auswirkungen von Medikamenten auf die Embolisationsraten. Vorhandene Studien liefern beispielsweise bezüglich der Wirkung von Antikoagulantien auf die MES-Anzahl sehr widersprüchliche Angaben: Während einige Studien einen deutlichen Einfluß einer entsprechenden Medikation sehen [55,61,93], wird dieser von anderen wiederum negiert [31,57,91,98,115]. So ist es ist durchaus denkbar, daß die TCD-Emboli-Detektion im Bereich der *periinterventionellen Therapie* eine große Hilfe für eine Optimierung der Medikation sein wird. Auch könnte ein routinemäßiger Einsatz über die *Dauer der Antikoagulation* entscheidene Auskünfte geben.

Näher untersucht werden sollte ebenfalls der in dieser Studie festgestellte Einfluß von *Stents* auf die Intensität von MES. Die zunehmende Nutzung von Stents im Rahmen der PTA rechtfertigt sicherlich weitere Untersuchungen in diesem Bereich.

Auch in der vorliegenden Arbeit tauchte bei einer *individuellen* Betrachtung der Ergebnisse immer wieder die Frage nach der *völligen Asymptomatik* und *fehlender klinischer Konsequenz* der MES auf. Dies ist umso erstaunlicher, als auch diese Studie in Übereinstimmung mit allen anderen TCD-Studien einen deutlichen *statistischen* Zusammenhang zwischen MES-Anzahl und Klinik und Komplikationen der Patienten zeigen konnte. Regelmäßig blieb selbst eine bei manchen Patienten enorme Anzahl *und* Intensität der MES - beispielsweise *Pat.-Nr. 1, 9, 10, 13, 16* und *18* - unmittelbar ohne irgendwelche neurologische Folgen. Diese Beobachtung der *asymptomatischen* Mikroemboli zieht sich dabei wie ein roter Faden durch die gesamte Literatur.

Über die Ursache kann dabei nach wie vor nur spekuliert werden. So gibt es Vermutungen, daß neben der *MES-Anzahl* noch weitere Faktoren vorhanden sein müssen - wie beispielsweise eine bestimmte Embolusgröße und -zusammensetzung und das Fehlen von ausreichenden Kollateralisierungsmöglichkeiten im Gehirn - damit neurologische Symptome entstehen [3]. Auch wird vermutet, daß das Gehirn über eine gewisse Reservekapazität verfügt, embolisches Material zu entfernen und erst nach ihrer Erschöpfung neurologische Sympto-

me auftreten [18,32]. DIETRICH et al. zeigten anhand eines Experiments mit Indiummarkierten Thrombozyten an Ratten, daß die vom Blutstrom mitgerissenen Emboli in den Hirnarterien, deren Durchmesser kleiner als ihr eigener ist, wie in einem Sieb hängen bleiben [18]. Mit Hilfe artifiziell ausgelöster, radioaktiv markierter Embolien konnten sie demonstrieren, daß diese Aggregationen bereits nach kurzer Zeit wieder weggeschwemmt waren. Sie sehen daher in dieser transienten Okklusion mit der raschen Entfernung des Materials eine Ursache, warum auch bei schweren Stenosen häufig keine Symptomatik zu finden ist oder warum oft nur flüchtige Erscheinungen wie die Amaurosis fugax oder die TIA auftreten. Möglicherweise stimmt auch die Vermutung von SPENCER et al., daß die TCD-Emboli-Detektion die "Stimme" der klinisch stummen, von asymptomatischen Mikroemboli verursachten Hirninfarkten darstellt [101].

Für den Untersucher ist trotz oder gerade wegen dieser vielen Erklärungsversuche die beobachtete Asymptomatik oft nur schwerlich nachzuvollziehen.

5 Zusammenfassung

Arteriosklerotische Läsionen extracranieller Gefäße sind für den Schlaganfall von hoher Bedeutung, da sie die Hauptursache für thromboembolische Ischämien sind. Große Hoffnung wird daher in die TCD-Emboli-Detektion gesetzt, weil sie den Vorgang der Embolisierung diagnostizierbar macht. Auf therapeutischer Seite wurde lange in der TEA die einzige Möglichkeit gesehen, diese Emboliequellen zu beseitigen und so das Schlaganfallrisiko präventiv zu senken. Seit einiger Zeit bietet sich nun die PTA als eine mögliche Alternative an.

In der vorliegenden Studie sollte daher neben dem therapeutischen Potential der PTA besonders der diagnostische Wert der TCD-Emboli-Detektion näher untersucht werden, wobei bei letzterer v.a. die neue Multi-Gate-Technik im Vordergrund stand. Dazu wurde an 18 symptomatischen PTA-Patienten eine prospektive TCD-Längsschnittstudie über einen Zeitraum von je 90 Tagen zur Detektion von Mikroemboli in der A. cerebri media durchgeführt.

Die darin erhobenen *präinterventionellen* Ergebnisse zeigten, daß die MES-Anzahl der Patienten dabei sowohl Hinweise für das individuelle, statistische Schlaganfallrisiko gibt als auch bereits eingetretene Komplikationen widerspiegelt. Darüber hinaus kann sie eine wertvolle Hilfe in der teils schwierigen Entscheidung für oder wider einen Gefäßeingriff sein. Die Grenze scheint dabei bei einer Anzahl von 3-4 MES/30 min zu liegen.

In der *frühen postinterventionellen* Phase zeigte sich dann zunächst ein deutlicher Anstieg der MES-Anzahl, was als Indikator einer Embolisation von der fragilen Oberfläche des interventionell verletzten Gefäßes anzusehen ist. Der Einsatz von Stents bei der PTA scheint keine signifikante Auswirkungen auf die Zahl, wohl aber auf die Größe der Mikroemboli im Sinne einer Volumenzunahme zu haben.

In der *späteren postinterventionellen* Phase kam es dann zu einer signifikanten Reduktion der MES-Anzahl deutlich unterhalb der Ausgangswerte. Damit konnte gezeigt werden, daß die PTA in der Lage ist, mit der Sanierung einer Stenose auch die Quelle mikroembolischer Aktivität *dauerhaft* zu beseitigen und möglicherweise so auch das Schlaganfallrisiko zu reduzieren. Desweiteren wurde im Zuge der PTA eine signifikante Verbesserung der cerebralen Hämodynamik beobachtet.

Die *Multi-Gate-Technik* zeigte gegenüber der Single-Gate-Technik eine deutliche Verbesserung der automatischen Emboli-Detektion. Auch wenn eine vollautomatische Detektion wegen immer noch zu hoher Fehlerraten auch zukünftig nicht realistisch zu sein scheint, bringt diese neue Technik durch eine einfachere und v.a. zuverlässigere Revision der automatischen Detektionsergebnisse für den Untersucher doch erhebliche Vorteile.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Aaslid,R; Markwalder,TM; Nornes,H: Noninvasive transcranial Doppler Ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg*,1982; 57: S.769-774
- [2] Abbott,RD; Yin Yin,MA; Reed,DM, Yano,K: Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med*,1986; 315: S.717-20
- [3] Babikian,VL; Hyde,C; Pochay,V; Winter,MR: Clinical correlates of high-intensity transient signals detected on transcranial Doppler sonography in patients with cerebrovascular disease. *Stroke*,1994; 25 (8): S.1570-1573
- [4] Babikian,VL; Wijman,C; Hyde,C; Cantelmo,NL; Winter,MR; Baker,E; Pochay,V: Cerebral microembolism and early recurrent cerebral or retinal ischemic events. *Stroke*,1997;28:1314-18
- [5] Berger,MP; Davis,D; Lolley,D; Rams,JA; Spencer,MP: Detection of subclinical microemboli in patients with prosthetic aortic valves (abstract). *J Cardiovasc Tech*,1990; 9: S.282f.
- [6] Brott,T; Tomsick,T; Feinberg,W; Johnson,C; Biller,J et al: Basline silent cerebral infarction in the asymptomatic carotid atherosclerosis study. *Stroke*,1994; 25: S.1122-1129
- [7] Brown, MM: Balloon angioplasty for cerebrovascular disease. *Neurol Res.*,1992; 14(suppl.): S.159-163
- [8] Brown,MM; Butler,P; Gibbs,J; Swash,M; Waterston,J: Feasibility of percutaneous transluminal angioplasty for carotid artery stenosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*,1990; 53: S.238-43
- [9] Brucher,R; Russell,D: Doppler settings and their influence on emboli detection (abstract). *Stroke*,1994; 23: S.739 (1)
- [10] Bull,JW,Royal Society of Medicine, Section of Neurology; Meeting 31 Oct. 1974. President's adress. The nervous system's blood vessels from Galen to Röntgen and after. *Proc R Soc Med*,1975; 68 (11): S.695-702
- [11] Casty,M: Automatische Erkennung von Mikroemboli in TCD-Signalen. *Ultraschall-Med*,1994; 15 (5): S.253-258
- [12] Classen,M; Diehl,V; Kochsiek,K: Innere Medizin. Urban & Schwarzenberg,1993; 2. Aufl.: S.673
- [13] Colditz,GA; Bonita,R; Stampfer,MJ; Willet,WC; Rosner,B; Speizer,FE; Hennekens,CH: Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *New Engl J Med*, 1988; 318: S.937-41
- [14] Consensus committee of the ninth international cerebral hemodynamics symposium: Basic identification criteria of Doppler microembolic signals. *Stroke*,1995; 26: S.1123
- [15] Davis,PH; Dambrosia,JM; Schoenberg,BS; Schoenberg,DG; Pitchard,A; Liliefeld,AM; Whisnant,JP: Risk factors for ischemic stroke: a prospective study in Rochester, Minnesota. *Ann Neurol*,1987; 22: S.319-327
- [16] Del Sette,M; Angeli,S; Stara,I; Finocchi,C; Grandolfo,C: Microembolic signals with serial transcranial Doppler monitoring in acute focal ischemic deficit. *Stroke*,1997; 28: S.1311-1313
- [17] Diener,HC: Zerebrale Durchblutungsstörungen. *Klinik der Gegenwart II*,1992;4: S.1-27
- [18] Dietrich,WD; Dewanjee,S; Prado,R; Watson,BD; Dewanjee,MK: Transient platelet accumulation in the rat brain after common carotid artery thrombosis. An ¹¹¹In-labeled platelet study. *Stroke*,1993; 24: S.1553-1540
- [19] Dorndorf, W; Marx, P: Stroke prevention. *International Symposium on Stroke Prevention 1992*. Karger, 1994: S. 144-148
- [20] Dotter, CT; Judkins, MP:Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction: Description of a new technique and a preliminary report of ist application. *Circulation* 1964; 30: S. 654-670

- [21] Droste,DW; Hagedorn,G; Nötzhold,A; Siemens,HJ; Sievers,HH; Kaps,M: Bigated transcranial Doppler for the detection of clinically silent circulating emboli in normal persons and patients with prosthetic cardiac valves. *Stroke*, 1997; 28: S. 588-592
- [22] Droste,DW; Markus,HS;Nassiri,D; Brown,MM: The effect of velocity on the appearance of embolic signals studied in transcranial Doppler models. *Stroke*,1994; 25: S.986-991
- [23] Dyken,ML: Carotid endarterectomy studies: a glimmering of science.*Stroke*,1986;17: S.355-58
- [24] Eckert,B; Thie,A; Valdueza,J; Zanella,F; Zeumer,H: Transcranial Doppler Sonographic monitoring during percutaneous transluminal angioplasty of the internal carotid artery. *Neuroradiology*,1997; 39: S.229-234
- [25] Eckert,B; Zanella,FE; Thie,A; Steinmetz,J; Zeumer,H: Angioplasty of the Internal Carotid Artery: Results. Complications and Follow-Up in 61 cases. *Cerebrovasc Dis*; 1996;6: S.97-105
- [26] European Carotid Surgery Trialists´Collaborative Group: MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet*,1991; 337: S.1235-1243
- [27] Evans,GW; Howard,G; Murros,KE; Rose,LA; Toole,JF: Cerebral infarction verified by cranial computed tomography and prognosis for survival following transient ischemic attack. *Stroke*, 1991; 22: S.431-436
- [28] Ferns,GAA; Stewart-Lee,AL; Anggard,EE: Arterial response to mechanical injury: balloon catheter de-endothelisation. *Artherosclerosis*,1992; 92: S.89-104
- [29] Fujioka,KA; Douville,CM,Chapt.2: Anatomy and freehand examination techniques. In: Newell,D.H; Aaslid,R(eds): *Transcranial Doppler*,Raven Press,Ltd., New York,1992: S.1-31
- [30] Georgiadis,D; Goeke,PhD; Hill,M; König,M; Nabavi,DG; Stögbauer,F; Zunker,P; Ringelstein,EB: A novel technique for identification of Doppler microembolic signals based on the coincidence method. In vitro and in vivo evaluation. *Stroke*,1996; 27: S. 683-686
- [31] Georgiadis,D; Grosset,D; Kelman,A; Fairchney,A; Lees,K: Prevalence and characteristics of intracranial microembolic signals in patients with different types of prosthetic cardiac valves. *Stroke*,1994; 25: S.587-592
- [32] Georgiadis,D; Grosset,D; Quin,RO; Nichol,JA; Bone,I; Lees,KR: Detection of intracranial emboli in patients with carotid disease. *Eur J Vasc Surg*,1994; 8: S.309-314
- [33] Gill,JS; Zezulka,AV; Shipley,MJ; Gill,SK; Beevers,DG: Stroke and alcohol consumption. *N Engl J Med*,1986; 315: S.1041-46
- [34] Gillispie, CC: *Dictionary of scientific Biography*. Charles Scribner´s Sons,New York: S.167f.
- [35] Grigg,MJ; Papadakis,K; Nikolaidis,AN; Al-Kutoubi,A; Williams,MA; Deacon,DFS; Sonecha,T; Eastcott,HHG: The sigificance of cerebral infarction and atrophy in patients with amaurosis fugax and transient ischemic attacks in relation to internal carotid artery. *J Vasc Surg*, 1988; 7: S.215-222
- [36] Grolimund,P: Transmission of ultrasound through the temoral bone. In: Aaslid,R. (ed): *Transcranial Doppler sonography*. Vienna: Springer-Verlag, 1986: S.10-21
- [37] Grosset,DG; Georgiadis,D; Abdullah,I; Bone,I; Lees,KR: Doppler emboli signals vary according to stroke subtype. *Stroke*,1994; 25: S.382-384
- [38] Grosset,DG; Georgiadis,D; Kelman,AW.;Lees,KR.: Quantification of ultrasound emboli signals in patients with cardiac and carotid disease. *Stroke*,1993; 24 (12): S.1922-1924
- [39] Grumme,T; Kolodziejczyk,D: *Komplikationen in der Neurochirurgie*, Band 2: Kraniale, zerebrale und neuropädiatrische Chirurgie. Blackwell-Wiss.-Verlag, 1995
- [40] Gruntzig, AR; Hopff,H: Percutane Rekanalisation chronischer arterieller Verschlüsse mit einem neuen Dilatationskatheter: Modifikation der Dotter-Technik. *Dtsch. Med Wochenschr*. 1974; 99: S.2502-2510
- [41] Gruntzig, AR; Senning, A; Seigenthaler WE: Non-operative dilation of coronary artery stenosis: Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*,1979; 301: S. 61-68
- [42] Hankey,GJ; Slattery,JM; Warlow,CP: The prognosis of hospital-referred transient ischaemic

- attacks. *J Neurol, Neurosurg Psychiatr*,1991; 54: S.793-802
- [43] Harrison,MJG; Pollock,S; Kendall,BE; Marshall,J: Effect of hematocrit on carotid stenosis and cerebral infarction. *Lancet*,1981; II: S.114-115.
- [44] Heymans,C: Origin and meaning of the name "carotis"; *Med Hist*. 11(2) 1967: S. 189f.
- [45] Hobson,RW; Weis,DG; Fields,WS; Goldstone,J; Moore,WS; Towne,JB; Wright,CB; and the Veterans Affairs Cooperative Study Group: Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*,1994; 25: S.221-227
- [46] Jansen,C; Ramos,LMP; van Heesewijk,JPM; Moll,FL; van Gijn,J; Ackerstaff,RGA: Impact of microembolism and hemodynamic changes in the brain during carotid endarterectomy. *Stroke*, 1994; 25: S.992-997
- [47] Jansen,C; Vriens,EM; Eikelboom,BC; Vermeulen,FEE; van Gijn,J; Ackerstaff,RGA: Carotid endarterectomy with transcranial Doppler and electroencephalographic monitoring. *Stroke*, 1993; 24: S.665-669
- [48] Khaffaf,N; Karnick,R; Winkler,WB; Valentin,A, Slany,J: Embolic stroke by compression maneuver during transcranial Doppler sonography. *Stroke*,1994; 25: S.1056f.
- [49] Koudstaal, PJ, Algra,A; van Gijn,K; Kappelle,LJ; Pop,GAM, van Latum,JC; van Swieten,JC: Predictors of major vascular events in patients with a transient ischemic attack or non-disabling stroke. Abstractband 65. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Kurzfassung der Vorträge und Poster, 1992: S.45.
- [50] Krul,JMJ; van Gijn,J; Ackerstaff,RGA, Eikelboom,BC; Theodorides,T; Vermeulen,FEE: Site and pathogenesis of infarcts associated with carotid endarterectomy.*Stroke*,1989;20: S.324-328
- [51] Kurtzke,J: Epidemiology of cerebrovascular disease. In: Mc Dowell,F; Caplan,LR (eds): Cerebrovascular Survey Report for the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke,1985.
- [52] Leksell,L: Echo-encephalography. *Acta scand*, 1956; 110: S.301-315
- [53] Markus,HS; Ackerstaff,R; Babikian,V; Bladin,C; Droste,D; Grosset,D; Levi,C; Russell,D; Siebler,M; Tegeler,C: Intercenter Agreement in Reading Doppler Embolic Signals- A Multicenter International Study. *Stroke*,1997; 28: S.1307-1310
- [54] Markus,HS; Bland,M; Rose, G; Sitzer, M; Siebler,M: How good is intercenter agreement in the identification of embolic signals in a carotid artery disease? *Stroke*,1996; 27: S.1249-1252
- [55] Markus,HS; Brown,MM: Differentiation between different pathological cerebral embolic materials using transcranial Doppler in an in vitro model. *Stroke*,1993; 24: S.1-5
- [56] Markus,HS; Clifton,A; Buckenham,T; Brown,MM: Carotid angioplasty. Detection of embolic signals during and after the procedure. *Stroke*,1994; 25(12): S.2403-2406
- [57] Markus,HS; Harrison,MJ: Microembolic signal detecting using ultrasound. *Stroke*,1995; 9: S.1517-19
- [58] Markus,HS; Loh,A; Brown,MM: Computerized detection of cerebral emboli and discrimination from artifact using Doppler ultrasound. *Stroke*,1993; 24: S.1667-1672
- [59] Markus,HS; Loh,A; Brown,MM: Detection of circulating cerebral emboli using Doppler ultrasound in a sheep model. *J Neurol Sci*,1994; 122: S.117-124
- [60] Markus,HS; Molloy,J: Use of a decibel threshold in detecting Doppler embolic signals. *Stroke*, 1997; 28: S.692-695
- [61] Markus,HS; Thomson,ND; Bown,MM: Asymptomatic cerebral embolic signals in symptomatic and asymptomatic carotid artery disease. *Brain*,1995; 118: S.1005-1011
- [62] Matsumoto,N; Whisnant, JP; Kurland,LT et al.: Natural history of stroke in Rochester, Minnesota, 1955 - 1969: An extension of a previous study 1945 through 1954. *Stroke*,1973;4: S.20
- [63] Molloy, J; Markus, H.: Multigate Doppler ultrasound in the detection of emboli in a flow model and embolic signals in patients. *Stroke*,1996; 27 (9): S.1548-1552
- [64] Monro,A: Observations of the structure and functions of the nervous system. Edinburgh 1783
- [65] Moore,DJ; Miles,RD, Gooley,NA; Sumner,DS: Noninvasive assessment of stroke in asymptomatic

- matic and nonhemispheric patients with suspected carotid disease. Five year follow up of 294 unoperated and 81 operated patients. *Ann. Surg.*,1985; 202: S.491
- [66] Nabavi, DG: Detection of microembolic signals in patients with cerebral artery stenosis by means of a bigate probe. A pilot study. *Stroke*,1996; 27: S.1347-1349
- [67] Nicholls,SC; Glickerman, DJ; Lam, AM; Cerebral embolization: TCD monitoring in the swine model. *Stroke*, 1992; 23: S. 473
- [68] Norris,JW; Zhu,CZ: Silent stroke and carotid stenosis. *Stroke*,1992; 23: S.483-485
- [69] North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) steering committee: Methods, patient characteristics, and progress. *Stroke*,1991; 22: S.711-720
- [70] North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade stenosis. *N Engl J Med*,1991; 325: S.445-453
- [71] O'Leary,DH; Anderson,KM; Wolf,PA, et al.: Cholesterol and carotid atherosclerosis in older persons: the Framingham Study. *Ann Epidemiol*,1992; 2: S.147
- [72] Padayachee,TS; Gosling,RG; Bishop,CC; Burnand,K; Browse,NL: Monitoring MCA blood velocity during carotid endarterectomy. *Br J Surg*,1986; 73: S.98-100
- [73] Pugsley,W: The use of Doppler ultrasound in the assessment of microemboli during cardiac surgery. *Perfusion*,1986; 4: S.115-122
- [74] Pujia,A; Rubba,P; Spencer,MP: Prevalence of extracranial carotid artery disease detectable by echo-Doppler in an elderly population. *Stroke*,1992; 23: S.818-822
- [75] Quest,D: Stroke: A selective History. *Neurosurgery*,1990; 27 (3): S.440-445
- [76] Quizilbash,N; Duffy,SW; Warlow,C; Mann,J: Lipids are risk factors for ischaemic stroke-overview and review. *Cerebrovasc Dis*,1992; 2: S.147
- [77] Ries,S; Schminke,U; Daffertshofer,M; Schindlmayr,C; Hennerici,M: High intensity transient signals and carotid artery disease. *Cerebrovasc Dis*,1995; 5: S.124-127
- [78] Ringelstein,EB: Ischämische Insulte im Karotisstromgebiet. In: Kunze, Klaus: *Lehrbuch der Neurologie*. Thieme, 1992: S. 452-462
- [79] Ringelstein,EB; Mauckner,A et al.: Effects of enzymatic blood defibrination in subcortical arteriosclerotic encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51: S.1051-1057.
- [80] Ringelstein,EB; Zeumer,H; Schneider,R: Der Beitrag der zerebralen Computertomographie zur Differentialtypologie und Differentialtherapie des ischämischen Großhirninfarktes. *Fortschr Neurol Psychiatr*,1985; 53: S.315-336
- [81] Roeren,T: Problem der Restenosierung nach perkutaner Angioplastie. In: Günther,R.W; Thele,M.: *Interventionelle Radiologie*. Thieme, 1996; 2. Aufl.: S. 123-126
- [82] Russell,D: The detection of Cerebral Emboli. In: Newell,D.H; Aaslid,R (eds): *Transcranial Doppler*,Raven Press,Ltd., New York,1992: S.207-213
- [83] Russell,D; Madden,KP;Clark,WM, Sandset, PM; Zivin; JA: Detection of arterial emboli using Doppler ultrasound in rabbits. *Stroke*,1991; 22: S.253-258
- [84] Sacco,R.L.; Chapter 4: Ischemic Stroke in: Gorelick, Alter: *Handbook of neuroepidemiology*; Marcel Dekker Inc.; 1994
- [85] Sagan,C: *Unser Kosmos*. Droemer Knaur 1982: S. 265
- [86] Satomura,S: Study of the flow patterns in peripheral arteries by ultrasonics. *J.Acoust. Soc. Jpn*, 15: S.151-158
- [87] Schoser,BGH; Heesen,C; Eckert,B; Thie,A: Cerebral hyperperfusion injury after percutaneous transluminal angioplasty of extracranial arteries. *J Neurol*,1997; 244: S.101-104
- [88] Shakespeare,W: The second part of Henry IV, act 1; scene 2; lines 122-133; 1596/98
- [89] Shaper,AG; Philips,AN; Pocock,SJ; Walker,M; Macfarlane,PW: Risk factors for stroke in middle aged British men. *BJM*,1991; 302: S.1111-1115
- [90] Shinton,R; Beevers,G: Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *Br Med J*,1989; 298: S.789-794

- [91] Siebler,M; Kleinschmidt,A; Sitzer,M; Steinmetz,H; Freund,HJ: Cerebral microembolism in symptomatic and asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. *Neurology*, 1994; 44(4): S.615-618
- [92] Siebler,M; Nachtmann,A; Sitzer,M; Rose,G; Kleinschmidt,A; Rademacher,J; Steinmetz,H: Cerebral microembolism and the risk of ischemia in asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis, *Stroke*; 1995; 26, S. 2184-2186
- [93] Siebler,M; Nachtmann,A; Sitzer,M; Steinmetz,H: Anticoagulation monitoring and cerebral microemboli detection. *Lancet*, 1994; 344: S. 555 (Letter)
- [94] Siebler,M; Rose,G; Sitzer, M; Bender, A; Steinmetz,H: Real-time identification of cerebral microemboli with US feature detection by a neural network. *Radiology*,1994; 192: S.739-742
- [95] Siebler,M; Sitzer,M; Rose,D; Bendfeldt,D; Steinmetz,H: Silent cerebral embolism caused by neurologically symptomatic high-grade carotid stenosis: Event rates before and after carotid endarterectomy. *Brain*,1993; 116: S.1005-1015
- [96] Siebler,M; Sitzer,M; Steinmetz,H: Detection of intracranial emboli in patients with symptomatic extracranial carotid artery disease. *Stroke*,1992; 23: S.1652-1654
- [97] Singer,C: Vesalius on the Human Brain. London, Oxford University Press 1952
- [98] Sitzer,M; Muller,W; Siebler,M; Hort,W; Steinmetz,H: Plaque ulceration and lumen thrombus are the main sources of cerebral microemboli in high-grade internal carotid artery stenosis. *Stroke*,1995; 26: S.1231-1233
- [99] Sliwka,U; Job,FP; Wissuwa,D; Diehl,R; Flachskamp,FA; Hanrath,P; Noth,J: Occurrence of transcranial Doppler high-intensity signals in patients with potential cardiac sources of embolism-a prospective study. *Stroke*,1995; 26: S.2067-2070
- [100] Spencer,MP: Detection of cerebral arterial emboli. In: Newell,D.H; Aaslid,R (eds): *Transcranial Doppler*, Raven Press,Ltd., New York,1992: S.215-230
- [101] Spencer,MP; Thomas,G.I; Nicholls,S.C; Sauvage,L.R: Detection of middle cerebral emboli during carotid endarterectomy using transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke*,1990; 21: S.415-423
- [102] Spencer,MP: Transcranial Doppler Monitoring and causes of stroke from carotid endarterectomy. *Stroke*,1997; 28 (4): S.685-691
- [103] Spencer,MP; Campell,SD: Bubbles in the blood during hyperbaric decompression. *Proc Int Union Physiol Sci* 1968;7: S.412
- [104] Spencer,MP; Lawrence,GH; Thomas,GI; Sauvage,LR: The use of ultrasonic in the determination of arterial aeroembolism during open-heart surgery. *Ann Thorac Surg* 1969;8: S.489-497
- [105] Statistisches Bundesamt: Arbeitstabelle 95 VII-D (R6DA-2.7), 1997
- [106] Statistisches Bundesamt: Gesundheitswesen,FS12,R.4.Metzler-Poeschel, Stuttgart,1995
- [107] Streifler, JY, Fox, AJ; Wong,CJ; Barnett,HJM: Importance of "silent" brain infarctions in TIA patients with high grade carotid stenosis: results from NASCET. *Neurology*,1992; 42: S.204

- [108] Stump,DA; Tegeler,CH;Hager,R; Culler,R; Entine,G: In vivo emboli detection: CW Doppler monitoring and B-mode imaging of gaseous and solid material. *Stroke*, 1992; 23: S.474
- [109] Sundt,TM; Sandok,BA; Whisnant,JP: Carotid endarterectomy: complications and preoperative assessment of risk. *Mayo Clin Proc.*,1975; 50: S.301-306
- [110] Taylor,LM; Porter,JM: Carotid endarterectomy in *Basic Data Underlying Clinical Decision Making in Vascular Surgery*, compiled from *Annals of Vascular Surgery*, 1994
- [111] Tegeler,C: High-intensity transient signals detected by Doppler ultrasonography: searching for answers. *Cerebrovasc Dis*,1994; 4: S.379-382
- [112] Teticovic,E; Miksic,K: Transcranial Doppler ultrasound in carotid endarterectomy. *Nervenarzt*; 1992;63: S. 347-351
- [113] Theron,JG; Payelle,GG; Coskun,O; Huet,HF; Guimaraens,L: Carotid Artery Stenoses: Treatment with Protected Balloon Angioplasty and Stent Placement. *Neuroradiology*,1996; 201: S.627-636
- [114] Timsit,SG; Sacco,RL; Mohr,JP; Foulkes,MA; Tatemichi,TK; Wolf,PA; Price,TR; Hier,DB: Brain infarction severity differs according to cardiac or arterial embolic source. *Neurology*, 1993; 43: S. 728-733
- [115] Tong,DC; Albers,GW: Transcranial Doppler-detected microemboli in patients with acute stroke. *Stroke*,1995; 26: S.1588-1592
- [116] Van-Zuilen,EV; Mess,W; Jansen,C; Van der Tweel,I; Van-Gijn,J; Ackerstaff,R: Automatic embolus detection compared with human experts. A Doppler ultrasound study. *Stroke*, 1996; 27: S.1840-1843
- [117] Van-Zuilen,EV; Moll,FL; Vermeulen,FE; Mauser,HW; Van-Gijn,J; Ackerstaff,RG: Detection of cerebral microemboli by means of transcranial Doppler monitoring before and after carotid endarterectomy. *Stroke*, 1995; 26: S.210-213
- [118] Vorwerk,D; Zollikofer,C: Endovaskuläre Prothesen. In: Günther,R.W; Thele,M.: *Interventionelle Radiologie*. Thieme, 1996; 2. Auflage
- [119] Wepfer,JJ: *Observationes anatomicae, cadveribus eorum, quos sustulit apoplexia, cum exercitatione de ejus loco affecto*. Schaffhausen 1658
- [120] Whisnant,JP; Homer,D; Ingall,TJ; Baker,HL; OFallon,WM; Wievers,DO: Duration of cigarette smoking is the strongest predictor of severe extracranial carotid artery arteriosclerosis. *Stroke*,1990; 21: S.707-14
- [121] Widder,B: *Doppler- und Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien*. Springer,1995; 4.Aufl.
- [122] Wiebers, DO, Meissner, I: Epidemiology of stroke. *Neurosurg.* 3(1990): S.39-45
- [123] Willis, T: *Cerebri anatome: cui accessit nervorum descriptio et usus*, Londini 1664
- [124] Wolf,P.A; D'Agostino,RB, Odell,P; Belanger,AJ; Hodges,D; Kannel,WB: Alcohol consumption as a risk factor for stroke: the Framingham Study. *Ann Neurol*,1988; 24: S.177

7 Danksagung

Besonderer Dank gebührt Herrn Professor Dr. med. A. Thie, der mir das Thema der Dissertation überließ und mich in die theoretischen und praktischen Grundlagen der transcraniellen Dopplersonographie und der TCD-Emboli-Detektion einwies. Seine kontinuierliche Betreuung und seine konstruktiven Anregungen über den gesamten Zeitraum der Arbeit waren mir eine große Hilfe und trugen wesentlich zum Gelingen des Projektes bei.

Ausdrücklich danken möchte ich auch Herrn Dr. med. B. Schoser für seine vorzügliche Betreuung. Er stand mir jederzeit auch bei noch so großer Hektik mit seinem Rat zur Seite. Unverzichtbar war seine Hilfe v.a. in organisatorischen und technischen Belangen in der Zeit der TCD-Emboli-Detektionen, aber auch in der folgenden Zeit der Auswertung und der Diskussion der Arbeit.

Nicht zu vergessen ist die Intensivstation der Neurologischen Klinik des UKE, die mich trotz des zeitlichen und auch räumlichen Untersuchungsaufwandes immer unterstützte und so zum Gelingen der Arbeit beitrug.

Zum Schluß möchte ich die Gelegenheit nutzen, mich auch bei meinen Eltern zu bedanken, ohne deren Unterstützung nicht nur diese Arbeit, sondern auch das Studium der Medizin wohl kaum möglich gewesen wäre.

8 Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Ingmar Nowak
 Staatsangehörigkeit: Deutsch
 Geburtsdatum: 07.09.70
 Geburtsort: Marl

Ausbildung

Gymnasium St. Ursula Dorsten	08.81-05.90
Zivildienst in der Chirurgie und Altenpflege Dorsten	08.90-03.92
Medizinstudium an der Universität Marburg Marburg a. d. Lahn	04.92-03.95
Ärztliche Vorprüfung Marburg a. d. Lahn	04.94
1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Marburg a.d. Lahn	03.95
Wechsel zur Universität Hamburg und Fortsetzung des Medizinstudiums Hamburg	03.95
2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Hamburg	03.97
Praktisches Jahr, davon bei	10.97-10.98
PROF. DR. R. BELL am Mount Sinai-Hospital in Toronto / Kanada Musculoskeletal Oncology Unit, University of Toronto	
sowie PROF. DR. U. METZGER am Stadtpital Triemli in Zürich / Schweiz - Chirurgie Chirurgische Klinik, Lehrkrankenhaus der Universität Zürich	
PROF. DR. K. KUNZE am UKE in Hamburg - Wahlfach Neurologie Neurologische Klinik des Univ.-Krankenhaus Hamburg-Eppendorf	
3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Hamburg	11.98
Arzt i.P. an der Klinik für Allgemeine Innere Medizin bei PROF. DR. U.R. FÖLSCH Klinikum der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel	seit 01.99