

## **2. Zerebrale Zirkulationszeit – gesunde Probanden**

### **2.1 Dopplersonographische Bestimmung der globalen zerebralen Zirkulationszeit bei gesunden Probanden**

Hoffmann O, Weih M, Schreiber SJ, Einhäupl KM, Valdueza JM. Measurement of cerebral circulation time by contrast-enhanced Doppler sonography. Cerebrovasc Dis. 2000 Mar-Apr;10(2):142-6.

In einer ersten Pilotstudie wurde die Möglichkeit der ultraschallgestützten Bestimmung einer globalen arteriovenösen Zirkulationszeit bei 25 jungen gesunden Probanden (mittleres Alter  $\pm$  Standardabweichung:  $30 \pm 8$  Jahre, Bereich: 23 – 55 Jahre) geprüft. Die Zirkulationszeit wurde dabei als Intervall des Anflutens eines peripher in eine antekubitale Vene intravenös injizierten Ultraschallkontrastmittelbolus (Levovist®, 2 ml, 300 mg / ml) zwischen extrakranieller ACI und VJI definiert. Die Ultraschallmessung erfolgte extrakraniell unilateral (nacheinanderfolgend rechts und links) mit einer handgehaltenen, üblicherweise für die transkraniale Untersuchung verwendeten 2 MHz Dopplersonde (DWL, Multidop X4), wobei das Flusssignal der ACI (oberhalb der Nulllinie) und der VJI (unterhalb der Nulllinie) gleichzeitig dargestellt wurden. Das Anfluten des Ultraschallkontrastmittels führte zu einer deutlichen, zeitversetzten Verstärkung der Signalintensität des Dopplerspektrums in beiden untersuchten Gefäßen. Die Auswertung der Bolusanflutung erfolgte offline bei einer zeitlichen Auflösung von 2 Hz, wobei ein Anstieg der mittleren Signalintensität um mehr als 5 dB über das Ausgangsniveau (entspricht der 95er Perzentile der normalen Dopplerintensitätsschwankungen) als Anflutungszeitpunkt definiert wurde. Von 50 Untersuchungen konnten 2 wegen eines Datenspeicherungsproblems, 4 bei nicht darstellbarem Signal der VJI und weitere 7 wegen eines Übersteuerungsartefaktes der ACI, der zu einer Überlagerung des venösen Signalanstiegs führte, nicht ausgewertet werden. Die verbleibenden 37 Messungen ergaben eine mittlere Zirkulationszeit von  $5,6 \pm 1,7$  Sekunden, wobei sich hinsichtlich des Geschlechts und im Rechts-Links-Seitenvergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten. Eine Altersabhängigkeit der Zirkulationszeit konnte nicht nachgewiesen werden.

Hoffmann O, Weih M, **Schreiber SJ**, Einhüpl KM, Valdueza JM. Measurement of cerebral circulation time by contrast-enhanced Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis.* 2000 Mar-Apr;10(2):142-6.

Hoffmann O, Weih M, **Schreiber SJ**, Einhüpl KM, Valdueza JM. Measurement of cerebral circulation time by contrast-enhanced Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis.* 2000 Mar-Apr;10(2):142-6.

Hoffmann O, Weih M, **Schreiber SJ**, Einhüpl KM, Valdueza JM. Measurement of cerebral circulation time by contrast-enhanced Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis.* 2000 Mar-Apr;10(2):142-6.

Hoffmann O, Weih M, **Schreiber SJ**, Einhüpl KM, Valdueza JM. Measurement of cerebral circulation time by contrast-enhanced Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis.* 2000 Mar-Apr;10(2):142-6.

Hoffmann O, Weih M, **Schreiber SJ**, Einhüpl KM, Valdueza JM. Measurement of cerebral circulation time by contrast-enhanced Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis.* 2000 Mar-Apr;10(2):142-6.

## **2.2 Dopplersonographische Bestimmung der globalen zerebralen Zirkulationszeit bei Probanden und Patienten mit einer zerebralen arteriovenösen Malformation (AVM)**

Schreiber SJ, Franke U, Doepp F, Staccioli E, Uludag K, Valdueza JM. Dopplersonographic measurement of global cerebral circulation time using echo contrast-enhanced ultrasound in normal individuals and patients with arteriovenous malformations. *Ultrasound Med Biol.* 2002 Apr;28(4):453-8.

Aufbauend auf den Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe erfolgte eine Optimierung und Vereinfachung des Untersuchungsverfahrens mit dem Ziel, einen auch klinisch einsetzbaren Test zu etablieren. Hierbei wurde vor allem auf einen störungsunabhängigeren Ablauf und eine bessere zeitliche Auflösung Wert gelegt. Schließlich sollte die Zirkulationszeit bei ersten Patienten mit einer arteriovenösen Malformation (AVM), d.h. einer arteriovenösen „Kurzschlussverbindung“ unter Auslassung des Hirnparenchyms unter der Hypothese einer Verkürzung der Zirkulationszeit angewendet werden.

Zur Vermeidung der zuvor beobachteten Übersteuerungsartefakte wurde eine bilaterale Messung mit am Hals fixierten 2 MHz Doppler-Knopfsonden mit Darstellung jeweilig nur eines Gefäßes durchgeführt. Für die venöse Ableitung wurde die dominante Jugularvene aufgesucht und mit der kontralateralen ACI verglichen. Zur Standardisierung der Bolusapplikation wurde eine Infusionspumpe (4 ml Levovist®, 300 mg / ml, Bolusgeschwindigkeit: 3 ml / s) verwendet, durch eine Softwareänderung die zeitliche Auflösung auf 25 Hz angehoben sowie die Genauigkeit der Zeit-Intensitäts-Kurven durch Analyse der jeweiligen Maximalintensitätswerte jedes einzelnen Zeitpunktes verbessert. Bei allen Untersuchten wurde darüber hinaus der endexpiratorische CO<sub>2</sub>-Wert (ETCO<sub>2</sub>) und weitere Vitalparameter gemessen. Mit diesem Testablauf wurden 64 gesunde Probanden (mittleres Alter ± Standardabweichung: 45 ± 15 Jahre, Bereich: 23 – 79 Jahre) untersucht, deren Zeit-Intensitätskurven bei allen Untersuchten auswertbar waren. Als stabilster Parameter ergab sich der Umkehrpunkt einer durch Polynomglättung der Rohdaten ermittelten Kurve, der zur Berechnung aller weiteren Zirkulationszeiten verwendet wurde (Mittelwert: 7 ± 1,3 Sekunden, Bereich: 4,8 – 11,1 Sekunden). Die Durchführung einer kontrollierten Hyperventilation führte zu einer signifikanten Verlängerung der Zirkulationszeit. Eine Korrelation zu

Herzfrequenz, Blutdruck, Flussgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media (ACM), Alter oder Kreislaufzeit ergab sich nicht.

In einem zweiten Schritt wurden nun 9 Patienten (mittleres Alter  $\pm$  Standardabweichung:  $40 \pm 18$  Jahre, Bereich: 22 – 72 Jahre) mit einer durch Angiographie gesicherten, unbehandelten zerebralen AVM unterschiedlichen Schweregrades mit oben genannter Technik untersucht (Mittelwert:  $3 \pm 1,3$  Sekunden). Dabei erfolgte bei allen Patienten die venöse Ableitung der VJI auf der Seite der AVM. Im Gruppenvergleich mit den Kontrollen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied. AVM-Graduierung und AVM-Größe korrelierten nicht mit der gemessenen Zirkulationszeit. Unter Annahme eines cut-off Wertes von 4,4 Sekunden (Mittelwert <sub>Kontrollen</sub> – 2x Standardabweichung) ergeben die gemessenen Daten eine Sensitivität von 77% bei einer Spezifität von 100%.



**Schreiber SJ**, Franke U, Doepp F, Staccioli E, Uludag K, Valdueza JM. Dopplersonographic measurement of global cerebral circulation time using echo contrast-enhanced ultrasound in normal individuals and patients with arteriovenous malformations. *Ultrasound Med Biol.* 2002 Apr;28(4):453-8.

**Schreiber SJ**, Franke U, Doepp F, Staccioli E, Uludag K, Valdueza JM. Dopplersonographic measurement of global cerebral circulation time using echo contrast-enhanced ultrasound in normal individuals and patients with arteriovenous malformations. *Ultrasound Med Biol.* 2002 Apr;28(4):453-8.

**Schreiber SJ**, Franke U, Doepp F, Staccioli E, Uludag K, Valdueza JM. Dopplersonographic measurement of global cerebral circulation time using echo contrast-enhanced ultrasound in normal individuals and patients with arteriovenous malformations. *Ultrasound Med Biol.* 2002 Apr;28(4):453-8.

**Schreiber SJ**, Franke U, Doepp F, Staccioli E, Uludag K, Valdueza JM. Dopplersonographic measurement of global cerebral circulation time using echo contrast-enhanced ultrasound in normal individuals and patients with arteriovenous malformations. *Ultrasound Med Biol.* 2002 Apr;28(4):453-8.

**Schreiber SJ**, Franke U, Doepp F, Staccioli E, Uludag K, Valdueza JM. Dopplersonographic measurement of global cerebral circulation time using echo contrast-enhanced ultrasound in normal individuals and patients with arteriovenous malformations. *Ultrasound Med Biol.* 2002 Apr;28(4):453-8.

**Schreiber SJ**, Franke U, Doepp F, Staccioli E, Uludag K, Valdueza JM. Dopplersonographic measurement of global cerebral circulation time using echo contrast-enhanced ultrasound in normal individuals and patients with arteriovenous malformations. *Ultrasound Med Biol.* 2002 Apr;28(4):453-8.

### **2.3 Duplexsonographische Bestimmung der globalen zerebralen Zirkulationszeit**

Schreiber SJ, Kauert A, Doepp F, Valdueza JM. Measurement of global cerebral circulation time using power duplex echo-contrast bolus tracking. Cerebrovasc Dis. 2003;15(1-2):129-32.

Im Hinblick auf die zunehmend zur Verfügung stehenden Duplexsonographiegeräte sowie einer im Vergleich zur Dopplersonographie deutlich leichteren Gefäßidentifikation sollte eine Erweiterung des Verfahrens mit Erarbeitung eines extrakraniellen duplexsonographischen Versuchsaufbaues zur Bestimmung der Zirkulationszeit erfolgen. Hierzu wurden 36 gefäßgesunde Probanden (mittleres Alter  $\pm$  Standardabweichung:  $40 \pm 18$  Jahre, Bereich: 22 – 72 Jahre) sowie ein Patient mit einer zerebralen AVM in die Studie eingeschlossen.

Für die Messung wurde ein handgehaltener konventioneller Linearschallkopf eines HDI 3000 Gerätes (ATL, USA) verwendet. Im Power-Farbdopplermodus wurden die gleichseitige ACI und VJI im Längsschnitt dargestellt und darauf folgend ein intravenöser Kontrastmittelbolus (5 ml Levovist®, 300 mg / ml) appliziert. Das durch einen Videorekorder aufgezeichnete Anfluten des Kontrastmittelbolus in beiden Gefäßen wurde dann in einem nächsten Schritt off-line analysiert. Mittels eines kommerziellen Softwarepaketes (Quanticon®, Echotech, Deutschland) erfolgte eine Videodigitalisierung und nach Festlegung eines dem Gefäßquerschnitt entsprechenden Analyseareals die Erstellung von Zeit-Intensitätskurven, wobei wiederum die Umkehrpunkte der Kurven als Anflutungszeitpunkt definiert wurden.

Alle Probanden konnten erfolgreich untersucht werden, die mittlere Zirkulationszeit betrug  $7,5 \pm 1,1$  Sekunden (Bereich: 5,3 – 10,1 Sekunden). Die Messung der Zirkulationszeit bei dem Patienten mit zerebraler AVM ergab 1,5 Sekunden.

**Schreiber SJ**, Kauert A, Doepp F, Valdueza JM. Measurement of global cerebral circulation time using power duplex echo-contrast bolus tracking. *Cerebrovasc Dis.* 2003;15(1-2):129-32.



**Schreiber SJ**, Kauert A, Doepp F, Valdueza JM. Measurement of global cerebral circulation time using power duplex echo-contrast bolus tracking. *Cerebrovasc Dis.* 2003;15(1-2):129-32.

**Schreiber SJ**, Kauert A, Doepp F, Valdueza JM. Measurement of global cerebral circulation time using power duplex echo-contrast bolus tracking. *Cerebrovasc Dis.* 2003;15(1-2):129-32.

**Schreiber SJ**, Kauert A, Doepp F, Valdueza JM. Measurement of global cerebral circulation time using power duplex echo-contrast bolus tracking. *Cerebrovasc Dis.* 2003;15(1-2):129-32.