

Aus der Klinik für Neurologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

## DISSERTATION

### **„Fast Track“ - Ultraschall bei akutem Schlaganfall**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Carolin Guthke  
aus Berlin

Datum der Promotion: 25. Juni 2017

# Inhaltsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....                                       | 2  |
| <b>1. Zusammenfassung</b> .....  | 4  |
| 1.1 Deutsch .....  | 4  |
| 1.2 Englisch.....  | 6  |
| <b>2. Einleitung</b> .....   | 8  |
| 2.1 Der Schlaganfall .....   | 8  |
| 2.1.1 Epidemiologie .....  | 8  |
| 2.1.2 Definition und Symptome .....                                      | 8  |
| 2.1.3 Ätiopathogenese .....  | 9  |
| 2.1.4 Differentialdiagnosen .....  | 11 |
| 2.1.5 Akuttherapie.....  | 11 |
| 2.2 Akutdiagnostik beim Schlaganfall .....                               | 14 |
| 2.3 Rolle des Ultraschalls in der Schlaganfalldiagnostik .....           | 15 |
| 2.4 Zielsetzung der Arbeit.....  | 17 |
| <b>3. Methodik</b> .....   | 19 |
| 3.1 Studiendesign.....   | 19 |
| 3.2 Sonographie der Hirnbasisgefäße .....                                | 20 |
| 3.2.1 Grundlagen der Ultraschall Diagnostik .....                        | 20 |
| 3.2.2 Dopplersonographie .....   | 21 |
| 3.2.3 Farbkodierte Duplexsonographie.....                                | 22 |
| 3.2.4 Anatomie der hirnversorgenden Arterien .....                       | 22 |
| 3.2.5 Durchführung eines transkraniellen Ultraschalls.....               | 24 |
| 3.2.6 Ultraschallkontrastmittel Sonovue®.....                            | 25 |
| 3.2.7 Unerwünschte Wirkungen der Ultraschalluntersuchung .....           | 27 |
| 3.3 Goldstandard der Studie.....   | 27 |
| 3.4 Verwendete Ultraschallgeräte .....                                   | 28 |
| 3.5 Untersuchungsablauf.....   | 28 |
| 3.6 Mathematische und Statistische Auswertung .....                      | 31 |
| <b>4. Ergebnisse</b> .....   | 32 |
| 4.1 Studienkollektiv .....   | 32 |
| 4.1.1 Symptome der Patienten bei Aufnahme in der Rettungsstelle .....    | 32 |
| 4.1.2 Auswahl der Patienten für eine radiologische Gefäßbildgebung.....  | 34 |
| 4.2 Untersuchungszeiten in der Rettungsstelle .....                      | 36 |
| 4.2.1 Untersuchungszeiten des DEGUM III-Untersuchers.....                | 36 |
| 4.2.2 Untersuchungszeiten des DEGUM I-Untersuchers.....                  | 37 |
| 4.2.3 Vergleich der Untersuchungszeiten .....                            | 38 |
| 4.2.4 Vergleich der beiden Patientenkollektive .....                     | 39 |
| 4.3 Befunde der Ultraschalluntersuchung.....                             | 41 |
| 4.3.1 Unvollständige Sonographien .....                                  | 41 |
| 4.3.2 Extrakranielle Gefäße über den cervikalen Schallzugang.....        | 41 |
| 4.3.3 Intrakranielle Gefäße über den transtemporalen Schallzugang .....  | 42 |
| 4.3.4 Intrakranielle Gefäße über den transforaminalen Schallzugang ..... | 43 |
| 4.3.5 Zusammenfassung der Ultraschallbefunde.....                        | 43 |
| 4.4 Befunde des Goldstandards (CTA und TOF-MRA) .....                    | 44 |
| 4.4.1 Extrakranielle Gefäße .....  | 44 |
| 4.4.2 Intrakranielle Gefäße .....  | 45 |

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| 4.4.3     | Zusammenfassung der angiographischen Befunde .....                | 46        |
| 4.5       | Sensitivitäts- und Spezifitätsanalyse .....                       | 46        |
| 4.5.1     | Extrakranielle Gefäße .....                                       | 47        |
| 4.5.2     | Intrakranielle Gefäße .....                                       | 47        |
| 4.6       | Fehlerquoten der beiden Untersucher (DEGUM I vs. DEGUM III) ..... | 49        |
| <b>5.</b> | <b>Diskussion</b> .....   | <b>51</b> |
| 5.1       | Anwendbarkeit eines Gefäßultraschalls in der Akutsituation .....  | 51        |
| 5.2       | Das Studienkollektiv .....  | 52        |
| 5.3       | Bedeutung des Gefäßstatus für die Therapieentscheidung.....       | 52        |
| 5.4       | Einfluss der Untersucherabhängigkeit.....                         | 53        |
| 5.5       | Die Notwendigkeit von Ultraschallkontrastmittel.....              | 55        |
| 5.6       | Diagnostische Genauigkeit des Fast Track-Ultraschalls.....        | 56        |
| 5.7       | Limitationen der Studie.....                                      | 58        |
| 5.8       | Klinische Relevanz und Ausblick.....                              | 59        |
|           | <b>Literaturverzeichnis</b> .....                                 | <b>61</b> |
|           | <b>Eidesstattliche Versicherung</b> .....                         | <b>68</b> |
|           | <b>Lebenslauf</b> .....   | <b>69</b> |
|           | <b>Danksagung</b> .....   | <b>70</b> |

## **Abkürzungsverzeichnis**

|         |   |
|---------|---|
| BA      | Arteria Basilaris   |
| bds     | beidseits   |
| cm      | Zentimeter  |
| CCA     | Arteria carotis communis                                  |
| CT      | Computertomographie                                       |
| CTA     | computertomographische Angiographie                       |
| DEGUM   | Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. |
| DSA     | digitale Subtraktionsangiographie                         |
| DW-MRT  | Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie            |
| h       | Stunde  |
| Hz      | Hertz   |
| ICA     | Arteria carotis interna                                   |
| MCA     | Arteria cerebri media                                     |
| MHz     | Megahertz   |
| Min.    | Minute  |
| mm      | Millimeter  |
| MRA     | Magnetresonanzangiographie                                |
| MRT     | Magnetresonanztomographie                                 |
| n       | Fallzahl  |
| NIHSS   | National Institutes of Health Stroke Scale                |
| PCA     | Arteria cerebri posterior                                 |
| TCCDS   | transkranielle farbkodierte Duplexsonographie             |
| TIA     | Transitorische ischämische Attacke                        |
| TOF-MRA | Time-of-Flight-Magnetresonanzangiographie                 |
| rtPA    | recombinant tissue-type plasminogen activator             |
| µm      | Mikrometer  |
| VA      | Arteria vertebralis                                       |
| VA-2    | Arteria vertebralis Segment 2                             |
| VA-4    | Arteria vertebralis Segment 4                             |

# **1 Zusammenfassung**

## **1.1 Deutsch**

*Einleitung:* Zur erfolgreichen Behandlung eines akuten Schlaganfalls sind valide Informationen über die Morphologie und Hämodynamik der zerebralen Gefäße entscheidend. Die über viele Jahre gültigen klinischen Leitlinien zur systemischen intravenösen Thrombolyse erforderten gemäß den zugrundeliegenden Studien keine vorherige Erfassung eines Gefäßstatus, weshalb die Lysetherapie auch bei Patienten mit ungünstigen Nutzen-Risiko-Relationen durchgeführt wurde. Die bahnbrechenden aktuellen Studien zur lokalen interventionellen Katheterthrombektomie nach Lysetherapie zeigen die Bedeutung der Kenntnis des Gefäßstatus – insbesondere hinsichtlich der interventionell zugänglichen proximalen hirnversorgenden Arterien. Eine kostengünstige, nebenwirkungsarme und bettseitig beliebig oft durchführbare Alternative zu den etablierten Verfahren digitale Subtraktionsangiographie (DSA), computertomographische Angiographie (CTA) und Magnetresonanzangiographie (MRA) stellt der zerebrale Gefäßultraschall dar. Die vorliegende Studie untersucht, ob der kombinierte extra- und intrakranielle zerebrale Gefäßultraschall basierend auf einem speziell entwickelten „Fast Track“-Protokoll schnelle und valide Informationen zum Gefäßstatus eines Schlaganfallpatienten in der Akutsituation erbringen kann.

*Methodik:* Dem Studienprotokoll entsprechend wurden die zerebralen Gefäßhauptstämme von akuten Schlaganfallpatienten mit der Frage nach hämodynamisch relevanten Pathologien unter Verzicht auf eine vaskuläre Feindiagnostik duplex-sonographisch untersucht. Um den Aspekt der Untersucherabhängigkeit zu analysieren, wurden die Untersuchungen von zwei unterschiedlichen Sonographen mit moderatem und hohem Erfahrungsniveau durchgeführt. Die Ergebnisse des Ultraschalls wurden mit denen der CTA bzw. MRA verglichen, die in der Studie als Goldstandard definiert waren.

*Ergebnisse:* Insgesamt wurden die Gefäßhauptstämme von 146 Schlaganfallpatienten in der Akutsituation duplex-sonographisch untersucht. Der Effekt der Untersucherabhängigkeit auf die Ergebnisse wurde in der vorliegenden Studie beobachtet, jedoch waren die Untersuchungszeiten mit gefestigter Routine bei beiden Untersuchern kurz genug, um den Gefäßultraschall gemäß dem „Fast Track“-Protokoll in

den Ablauf der Akutversorgung ohne Verzögerung der diagnostischen und therapeutischen Routineschritte integrieren zu können. Bezüglich der Gefäßpathologien im vorderen Strombahngebiet zeigte sich eine gute Konkordanz der Befunde mit einer Sensitivität von 84,4% und einer Spezifität von 99,3%. Die sonographische Detektion von hochgradigen Gefäßpathologien im hinteren Strombahngebiet ergab eine Sensitivität von 55,6% bei auch hier überzeugender Spezifität von 98,6%.

*Schlussfolgerung:* Die vorliegende Studie zeigt, dass ein Gefäßultraschall auf der Grundlage eines speziell entwickelten „Fast Track“-Protokolls in der Akutsituation auch mit unterschiedlicher Expertise des Untersuchers durchführbar ist und im direkten Vergleich mit den Goldstandardverfahren valide Informationen insbesondere zum Gefäßstatus des vorderen Strombahngebietes liefert. Die Limitationen des Verfahrens hinsichtlich der Sensitivität zeigten sich allerdings bei der Beurteilung des hinteren Strombahngebietes.

## 1.2 Englisch

*Background:* For successful treatment of acute stroke valid information about the morphology and hemodynamics of cerebral vessels are crucial. The for many years applied clinical guidelines for systemic intravenous thrombolysis required no prior detection of the vascular status in accordance with the underlying studies. Subsequently the thrombolysis was also performed in patients with unfavorable risk-benefit relations. The current pioneering studies on the interventional catheter thrombectomy after systemic thrombolysis show the importance of knowing the vascular status - especially the interventional accessible proximal brain-supplying arteries. An economical and bedside feasible alternative to the established diagnostic modalities digital subtraction angiography (DSA), computed tomography angiography (CTA) and magnetic resonance angiography (MRA) represents the cerebral ultrasound. The current study analyses if a cerebral duplex ultrasound can obtain a fast and reliable vessel status of brain supplying arteries of acute stroke patients by using a “fast track” ultrasound approach in the emergency room.

*Methods:* According to the study protocol the cerebral vascular main stems of acute stroke patients were sonographically examined regarding the question of hemodynamically significant pathologies waiving vascular fine diagnosis. The investigations were performed by sonographers with two different levels of experience (high and moderate). The results of ultrasound were compared with those of the CTA or MRA defined as the gold standard.

*Results:* 146 patients with acute stroke symptoms were prospectively enrolled in the study. The impact of the level of experience could be observed, however, the examination times of all sonographers were with established study-routine short enough to integrate a cerebral vascular ultrasound according to the study protocol in the course of acute care without a delay of diagnostic and therapeutic routine steps. Regarding the high-grade vascular pathologies in the anterior cerebral circulation ultrasound had a sensitivity of 84.4% and a specificity of 99.3%. The sonographic detection of pathologies in the posterior cerebral circulation reached a sensitivity of 55,6% and a specificity of 98,6%.

*Conclusion:* The present study shows that a vascular ultrasound based on a specially developed “fast track”- protocol is feasible in the acute situation, even by a moderately experienced sonographer. The fast track-ultrasound provides valid information of the vascular status, especially concerning

## Zusammenfassung

to high-grade pathologies of the anterior cerebral circulation. Limitations of sonographic sensitivity were seen by assessing the posterior cerebral circulation.



## **2 Einleitung**

### **2.1 Der Schlaganfall**

#### **2.1.1 *Epidemiologie***

Der Schlaganfall ist weltweit eine der führenden Ursachen für Morbidität und Mortalität. Nach im Rahmen der „Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2010“ erhobenen Daten lag die globale Inzidenz im Jahr 2010 bei 16,9 Millionen Neuerkrankungen und die Zahl der Schlaganfälle mit Todesfolge bei geschätzten 5,9 Millionen. Damit ist der Schlaganfall die weltweit zweithäufigste Todesursache nach der koronaren Herzkrankheit. Während die Inzidenzrate in den hochentwickelten Ländern in den letzten zwei Dekaden gesunken ist, kam es in den Entwicklungs- und Schwellenländern zu einem Anstieg der Neuerkrankungen, sodass insgesamt weltweit eine Zunahme der Schlaganfälle zu verzeichnen ist<sup>1</sup>.

Die altersstandardisierten Inzidenzraten des Schlaganfalls sind in der männlichen Bevölkerung höher. Aufgrund der höheren Lebenserwartung liegt jedoch der absolute Anteil der weiblichen über dem der männlichen Patienten<sup>2</sup>.

Der Schlaganfall tritt vor allem im höheren Lebensalter auf. Der Altersgipfel für einen zerebralen Insult liegt jenseits des 80. Lebensjahres<sup>3</sup>. Der demographische Wandel mit einer immer älter werdenden Bevölkerung wird in den nächsten Jahrzehnten trotz sinkender Neuerkrankungsrate in den Industrieländern zu einem Anstieg der absoluten Zahlen an Schlaganfallpatienten führen.

Der Schlaganfall ist einer der häufigsten Gründe für eine erworbene und dauerhafte Behinderung bei Erwachsenen. Von den die Akutphase überlebenden Patienten bleibt rund die Hälfte dauerhaft pflegebedürftig<sup>4</sup>. Dies führt neben den individuellen Schicksalen zu enormen Belastungen der Gesundheitssysteme und stellt eine große gesamtgesellschaftliche Herausforderung dar.

#### **2.1.2 *Definition und Symptome***

Der Schlaganfall ist ein sehr heterogenes Krankheitsbild, das verschiedene akute Erkrankungen der hirnersorgenden Gefäße umfasst. Das Leitsymptom als wesentliche Gemeinsamkeit aller Schlaganfälle ist ein akut einsetzendes fokales neurologisches Defizit

infolge einer lokalen Durchblutungsstörung oder einer Hämorrhagie. Das klinische Erscheinungsbild ist sehr variabel. Die neurologischen Defizite werden durch das betroffene Hirnareal determiniert und reichen von einer diskreten Mundastschwäche über Seh- oder Sprachstörungen, einer kompletten Halbseitensymptomatik bis hin zu schweren quantitativen und qualitativen Bewusstseinsstörungen.

Von einem manifesten Schlaganfall mit persistierenden neurologischen Defiziten wird die sogenannte Transitorische Ischämische Attacke (TIA) abgegrenzt.

Die Symptome einer TIA sind von denen eines Schlaganfalls nicht zu unterscheiden. Die historische Definition einer TIA, nach der sich die neurologischen Defizite innerhalb von 24h zurückbilden, gilt als überholt<sup>5</sup>. In den meisten Fällen sind die Symptome bereits nach 30 Minuten spontan rückläufig<sup>3</sup>. Je länger die Symptome persistieren, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass die zugrundeliegende Minderperfusion Gewebeschäden im betroffenen Hirnareal verursacht hat. Bei bis zu zwei Dritteln der TIA-Patienten konnten ischämische Läsionen mittels diffusionsgewichteter Magnetresonanztomographie (DW-MRT) noch Tage nach dem Ereignis nachgewiesen werden<sup>6,7</sup>. Das entscheidende diagnostische Kriterium ist demnach nicht nur die Symptombdauer, sondern auch die mithilfe der modernen Bildgebung nachzuweisende Hirnläsion. Der Begriff TIA steht deshalb heute für eine zerebrale Durchblutungsstörung mit unter einer Stunde persistierenden neurologischen Defiziten ohne bildgebenden Nachweis von morphologischen Veränderungen<sup>5</sup>. TIA-Patienten haben ein hohes Risiko für ein Frührezidiv oder einen Schlaganfall innerhalb von drei Monaten nach dem Erstereignis<sup>8,9</sup>.

### **2.1.3 Ätiopathogenese**

Das Gehirn verbraucht trotz seines verhältnismäßig kleinen Anteils am Körpergewicht in Ruhe ca. 60% des Gesamtglukosebedarfs und ca. 20% des Gesamtsauerstoffbedarfs. Es ist zudem das Hypoxie-empfindlichste Organ des menschlichen Körpers. Bereits nach einer 10minütigen Zirkulationsunterbrechung, beispielsweise im Rahmen eines Herz-Kreislaufstillstandes, kommt es zu einem kompletten Funktionsverlust und irreversiblen Schäden des Gehirns<sup>4</sup>. Um die lebensnotwendige Substratversorgung zu sichern, verfügt das Gehirn über eine Autoregulation der zerebralen Durchblutung, die in gewissen Grenzen autonom auf Blutdruckschwankungen oder Veränderungen der Blutgase

reagieren kann. Kommt es in einem umschriebenen Areal zu einer Reduktion des zerebralen Blutflusses auf unter 20% des Normalwertes, entsteht eine irreversible Schädigung der betroffenen Nervenzellen. Diese Zone wird als nekrotischer Kern des Infarkts bezeichnet. Rund um den Infarktkern, in der sogenannten Penumbra, kommt es zu einem Funktionsverlust, aufgrund der erhaltenen Restperfusion von 20-40% jedoch zunächst nicht zu einer Zellnekrose<sup>10</sup>. Wird der zerebrale Blutfluss durch eine suffiziente Aktivierung vorhandener Kollateralen oder die Rekanalisation des betroffenen Gefäßes wiederhergestellt, können sich die Zellen in der Penumbra wieder vollständig erholen. Gelingt dies nicht rechtzeitig, kann sich der nekrotische Infarktkern und damit das neurologische Defizit des Patienten vergrößern. Der Erhalt des Penumbra-Gewebes durch schnellstmögliche Reperfusion ist somit das primäre Ziel therapeutischer Ansätze. Mit ca. 85% ist die überwiegende Zahl der Schlaganfälle Folge einer umschriebenen Durchblutungsstörung einer oder mehrerer hirnversorgender Arterien mit konsekutiver Ischämie des betroffenen Hirnareals. In den verbleibenden Fällen verursacht eine intrakranielle Blutung infolge einer Gefäßruptur bei hypertensiver Entgleisung, eines Traumas oder einer spontanen Aneurysmaruptur den Schlaganfall<sup>3,4</sup>. Eine intrakranielle Blutung ist oft mit starken Kopfschmerzen und Bewusstseinsstörungen verbunden. Eine sichere rein klinische Unterscheidung zwischen ischämischem oder hämorrhagischem Insult ist nicht möglich. Die Infarktlokalisation kann Rückschlüsse auf den zugrundeliegenden Pathomechanismus geben. Territorialinfarkte betreffen das Versorgungsgebiet großer Zerebralarterien, die arteriosklerotische Wandveränderungen im Sinne einer Makroangiopathie aufweisen. Die Folge sind lokale Thrombosen oder arterio-arterielle Embolien. Aufgrund der pathologisch veränderten Gefäßwände ist die zerebrale Autoregulationskapazität eingeschränkt, was bei kritischen Blutdruckschwankungen zu Perfusionsdefiziten führen kann. Territorialinfarkte treten am häufigsten im vorderen Strombahngebiet, insbesondere im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media (MCA), auf<sup>3,10</sup>. Aufgrund der hohen individuellen Varianz des Circulus willisi ist die Variabilität der vaskulären Territorialgrenzen sehr hoch<sup>11</sup>.

Von den Territorialinfarkten zu unterscheiden sind die lakunären Infarkte, denen meist eine Mikroangiopathie kleiner Arterien und Arteriolen zugrunde liegt. Ursache der Mikroangiopathie ist die Lipohyalinose, bei der sich die Gefäßwände unter jahrelangem Einfluss von Bluthochdruck hyalin umbauen, das Gefäßlumen einengen und die Fähigkeit zur Autoregulation verlieren. Lakunäre Infarkte sind meist klein und multipel verteilt,

besonders häufig sind die Stammganglien und der Hirnstamm betroffen<sup>3,10</sup>. Neben den arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen, die den meisten ischämischen Schlaganfällen zugrunde liegen, gibt es insbesondere bei jüngeren Patienten weitere Pathomechanismen, die einen Hirninfarkt verursachen können: Kardiale Embolien infolge von Herzrhythmusstörungen, Klappenvitien oder persistierenden Foramen ovale sind für 20-25% aller Schlaganfälle verantwortlich<sup>10, 12</sup>. Wie bei allen vaskulären Erkrankungen gibt es verschiedene Lebensstil-assoziierte Risikofaktoren für einen Schlaganfall. Der größte Risikofaktor ist der arterielle Hypertonus. Patienten mit einem Bluthochdruck haben im Vergleich zu Normotonikern ein bis zu 4fach erhöhtes Schlaganfallrisiko<sup>13</sup>. Ein weiterer bedeutender Risikofaktor ist der Diabetes mellitus, oft einhergehend mit Adipositas und Hypercholesterinämie im Rahmen des in den Industrienationen weit verbreiteten metabolischen Syndroms. Alkohol- und Nikotinabusus spielen ebenfalls eine große Rolle für die Entstehung einer Arteriosklerose<sup>14</sup>. Seltener Risikofaktoren sind Autoimmunvaskulitiden, Infektionen, Gerinnungsdiathesen und hämatologische Störungen sowie der Konsum illegaler Drogen.

#### **2.1.4 Differentialdiagnosen**

Es gibt verschiedene Krankheitsbilder, die sich mit schlaganfallähnlichen Symptomen manifestieren - sogenannte „Stroke Mimics“. Hierzu zählen metabolische Entgleisungen (z.B. eine Hypoglykämie), eine fokale Epilepsie, ein akuter Schub einer multiplen Sklerose, eine Migräne-Aura oder auch raumfordernde intrakranielle Tumore und Abszesse. Auch eine Schädigung peripherer Nerven kann als Schlaganfall fehlinterpretiert werden<sup>3,4</sup>

#### **2.1.5 Akuttherapie**

Oberste Priorität hat das „Time is brain“- Konzept, bei dem es darum geht, den Schlaganfall als Notfall zu erkennen und möglichst rasch und adäquat zu behandeln. Der kausale Therapieansatz beim ischämischen Schlaganfall dient der frühestmöglichen Rekanalisation des betroffenen Gefäßes, um möglichst viel funktionsfähiges Hirngewebe zu erhalten und das Infarktgebiet zu minimieren.

Der Rekanalisationsversuch ist an verschiedene Kriterien gebunden und erfolgt je nach Befund mittels katheterbasierter perkutaner Thrombektomie oder systemischer bzw. lokaler Fibrinolyse. Der dazu in Deutschland zugelassene Wirkstoff Alteplase ist ein gentechnisch hergestellter gewebespezifischer Plasminogenaktivator (kurz rtPA), der die Fibrinolyse durch Umwandlung von Plasminogen in Plasmin aktiviert. Verschiedene große Thrombolysenstudien zeigten eine signifikante Verbesserung des klinischen Ergebnisses nach intravenöser Lysetherapie. Dabei gilt, dass sich die Nutzen-Risiko-Relation der Lysetherapie verschlechtert, je länger die Spanne zwischen Symptom- und Therapiebeginn ist. Die Number-needed-to-treat ist also zeitabhängig. Nach Ablauf eines definierten Lysezeitfensters, welches in den aktuellen Leitlinien auf 4,5h ab Symptombeginn festgelegt wurde, übersteigen die Risiken der Lysetherapie ihren Nutzen<sup>5,15</sup>. Gemäß dem „Time is brain“-Konzept empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Neurologie folgenden Zeitrahmen für das innerklinische Akutmanagement eines Schlaganfallpatienten<sup>5</sup>:

- Ein erster Arztkontakt sollte spätestens nach 10 Min. erfolgt sein.
- Eine zerebrale Bildgebung zum Ausschluss einer intrakraniellen Blutung sollte innerhalb der ersten 25 Min. nach Eintreffen durchgeführt werden.
- Die intravenöse Lysetherapie sollte nach Ausschluss von Kontraindikationen innerhalb von 30-60 Min. nach Eintreffen begonnen werden.
- Die Vitalfunktionen der Patienten sollten frühzeitig, am besten bereits innerhalb der ersten 3h nach Aufnahme, am Monitor überwacht werden.

In Deutschland ist die intravenöse Thrombolysen für alle Patienten zwischen 18 und 80 Jahren mit einem akuten signifikanten neurologischen Defizit, das nicht länger als 4,5h besteht und keine Blutung als Ursache hat, zugelassen. Eine radiologische Gefäßdarstellung wird für die Indikationsstellung derzeit nicht gefordert.

Bei großen neurologischen Defiziten (NIHSS >25) und ausgedehnten Infarktfrühzeichen in der zerebralen Bildgebung ist die Lysetherapie wegen des hohen Risikos für sekundäre Einblutungen in das Infarktgebiet kontraindiziert. Auch bei geringfügigen neurologischen Defiziten (NIHSS ≤4) oder einer raschen Symptombesserung vor Therapiebeginn wird die Lysetherapie wegen des fraglichen Nutzens nicht empfohlen. Als weitere Kontraindikationen gelten unter anderem die therapieresistente maligne Hypertonie, Gerinnungsdiathesen und Thrombozytopenien, Hyper- bzw. Hypoglykämien, eine orale Antikoagulation im therapeutischen Bereich, große Operationen oder schwere Traumen

innerhalb der letzten 3 Monate, eine Endokarditis und septische Embolien<sup>16</sup>. Die Anwendungsbeschränkung für Patienten über 80 Jahre aufgrund des angenommenen erhöhten Risikos für intracerebrale Blutungen ist durch Studien nicht belegt und deshalb kritisch zu sehen. Verschiedene Beobachtungsstudien und Analysen von Datenbanken kamen zu dem Ergebnis, dass die intravenöse Lysetherapie auch bei älteren Patienten sicher und effektiv ist<sup>17,18,19</sup>. Durch das vorgegebene Lysezeitfenster von maximal 4,5h nach Symptombeginn kommen viele Patienten mit zu langer oder ungewisser Symptombdauer nicht für eine intravenöse Lysetherapie infrage. Bei diesen Patienten kann die Indikation mithilfe einer Magnetresonanztomographie (MRT) und des Perfusions-Diffusions-Mismatch-Konzeptes auch außerhalb des Zeitfensters als Off-label-use gestellt werden<sup>20</sup>.

Die intravenöse Thrombolyse ist bei distalen Gefäßverschlüssen erfolgreicher als bei proximalen Okklusionen<sup>21,22</sup>. Bei schweren neurologischen Defiziten und dem klinischen Verdacht auf einen proximalen Gefäßverschluss (insbesondere bei Basilarisokklusionen) sollte deshalb eine endovaskuläre Therapie mit intraarterieller Thrombolyse und/oder mechanischer Thrombektomie erwogen werden. Die Ergebnisse aktueller Studien (MR CLEAN, EXTEND-IA, ESCAPE, SWIFT-PRIME und REVASCAT) zeigen ein signifikant verbessertes neurologisches Ergebnis und eine geringere Mortalität bei Patienten mit proximalen Gefäßverschlüssen nach perkutaner Thrombektomie mittels moderner sogenannter Stent-Retriever-Systeme im Vergleich zur intravenösen Thrombolyse<sup>23,24</sup>. Mithilfe des sogenannten Bridging-Verfahrens, bei dem man die intravenöse Thrombolyse der intravaskulären Intervention vorschaltet, wird der Zeitverlust und der damit einhergehende Gehirnschaden bis zum Therapiebeginn in einem spezialisierten Zentrum so gering wie möglich gehalten.

Die Überwachung und Stabilisierung der Vitalparameter auf einer entsprechend ausgestatteten Stroke-Unit ist essentiell, um eventuell bedrohliche Kreislaufinstabilitäten, hypertensive Krisen oder eine Verschlechterung des neurologischen Status frühzeitig erkennen und behandeln zu können. Auch die supportiven Maßnahmen zur Regulation von Blutzucker, Elektrolyten und Körpertemperatur spielen eine wichtige Rolle. Bei raumfordernden Blutungen oder malignen Infarkten mit Hirndruckzeichen kann nach entsprechender Risikokalkulation eine neurochirurgische Intervention indiziert sein.

## 2.2 Akutdiagnostik beim Schlaganfall

Mit der alleinigen klinischen Untersuchung kann die Schlaganfallursache nicht hinreichend sicher ermittelt werden. Nur mittels einer zerebralen Computertomographie (CT) oder MRT ist die Unterscheidung zwischen einer Ischämie und einer Blutung sowie die Lokalisation von infarziertem Gewebe und ischämischen Risikozonen möglich. Die bildgebende Diagnostik des Gehirns und der hirnversorgenden Gefäße liefert wichtige Informationen zur Schlaganfallätiologie und ist deshalb essentiell für das nachfolgende Therapieregime. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie empfiehlt in ihrer aktuellen Leitlinie zur Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit eindeutiger Symptomatik innerhalb des 4,5h-Lysefensters eine zerebrale Bildgebung mittels CT oder MRT primär zum Ausschluss einer intrazerebralen Blutung. Hier weisen beide Untersuchungsverfahren eine vergleichbare Sensitivität auf<sup>5,20</sup>.

Die CT ist ubiquitär vorhanden und auch bei schwer eingeschränkten Patienten mit notwendigem Monitoring schnell durchführbar. Typische Infarktfrühzeichen wie Hypodensitäten des Hirnparenchyms, verstrichene Sulci oder das hyperdense Mediazzeichen werden in der CT innerhalb weniger Stunden sichtbar. Es gibt wenige absolute Kontraindikationen für eine native CT. Nachteile sind die Belastung durch ionisierende Strahlung und die durch Knochenartefakte verminderte Bildqualität im Bereich der Schädelbasis. Anwendungseinschränkungen ergeben sich bei kontrastmittelgestützter CT aufgrund des iodhaltigen Kontrastmittels und den damit verbundenen Kontraindikationen<sup>20</sup>.

Die MRT liefert unter Verwendung verschiedener Sequenzen hoch sensitive Aussagen über die vaskuläre Situation, den Gewebezustand und das Ausmaß einer Ischämie. Die DW-MRT ist sensitiv für molekulare Wasserbewegungen, welche bereits nach kurzer Ischämiezeit von den physiologischen Verhältnissen abweichen und so sichtbar werden<sup>20</sup>. So gelingt mithilfe der DW-MRT der Nachweis von frischen, insbesondere kleinen ischämischen Läsionen innerhalb weniger Minuten nach Symptombeginn. Auch bei der Beurteilung infratentorieller Läsionen infolge von vertebrobasilären Durchblutungsstörungen, bei nicht eindeutigen oder länger als 4,5h persistierenden Symptomen bietet die MRT Vorteile und ist als primäre Bildgebung der CT vorzuziehen<sup>5,20,25</sup>. Die MRT kann mithilfe des Perfusions-Diffusions-Mismatch-Konzeptes den Umfang der Penumbra, also des potenziell zu rettenden Gewebes, sichtbar machen

und somit die Lyseindikation individuell und unabhängig vom Zeitfenster validieren<sup>20,26,27</sup>. Weitere Vorteile der MRT sind die Nichtnotwendigkeit von Kontrastmittel oder ionisierender Strahlung. Nachteilig sind die relativen Kontraindikationen wie z.B. implantierte Herzschrittmacher, die eingeschränkte Untersuchbarkeit von instabilen Patienten, die vergleichsweise hohen Kosten und die geringe Verfügbarkeit der Technik außerhalb von Maximalversorgern.

Bei klinischem Verdacht auf proximale Gefäßpathologien (z.B. bei ausgedehnten neurologischen Defiziten mit einem NIHSS >10) oder eine Basilarisokklusion sollte primär eine Gefäßbildgebung zur Indikationsstellung für eine endovaskuläre Lysetherapie erfolgen<sup>5</sup>. Seit 1980 gilt die invasive DSA als Goldstandard zur Darstellung der zerebralen Gefäße. Aufgrund ihrer Risiken und angesichts der nichtinvasiven Alternativen CTA und MRA hat die DSA in der Akutdiagnostik des Schlaganfalls an Bedeutung verloren. Eine Ausnahme bilden die Gefäßpathologien im vertebrobasilären Strombahngebiet, da hier mittels DSA die direkte Möglichkeit zur intraarteriellen Intervention besteht, sowie die Feindiagnostik bei Mikroangiopathien und zerebralen Vaskulitiden<sup>10,20</sup>.

### **2.3 Rolle des Ultraschalls in der Schlaganfalldiagnostik**

Anfang der 1980er Jahre gelang erstmals die transkranielle Untersuchung der zerebralen Gefäße mithilfe des Dopplerverfahrens<sup>28</sup>. Mit der Entwicklung der Duplex-Technologie zu Beginn der 1990er Jahre wurde die zerebrale Bildgebung revolutioniert. Die transkranielle farbkodierte Duplexsonographie (TCCDS) ermöglichte durch die Kombination von Doppler und B-Bild eine simultane Darstellung von Hirnarterien und Hirnparenchym und somit eine zuverlässigere Gefäßidentifikation<sup>10,29</sup>. Die Ultraschalluntersuchung des Gehirns ist verglichen mit der Sonographie anderer Organsysteme wie Herz oder Abdomen aufgrund der hohen interindividuellen Heterogenität mit vielen anatomischen Varianten sehr komplex. Als nichtinvasives, kostengünstiges und bettseitig beliebig oft reproduzierbares Verfahren hat die TCCDS neben der CTA und der MRA einen festen Platz in der modernen zerebralen Gefäßbildgebung. Durch die Kombination von extra- und intrakraniell Ultraschall gelingt eine fast komplette Erfassung des Gefäßstatus. Allerdings gibt es Einschränkungen der Sensitivität für Gefäßpathologien im hinteren Strombahngebiet<sup>20</sup>, weshalb die TCCDS als alleinige Gefäßbildgebung z.B. zum Ausschluss einer Basilarisokklusion von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie



bisher nicht empfohlen wird<sup>5</sup>. Auch der Nachweis von intrakraniellen Blutungen ist mittels Ultraschall grundsätzlich möglich<sup>30</sup>. Da jedoch nie das gesamte Hirnparenchym geschallt werden kann, ist der Ultraschall für den Blutungsausschluss vor einer intravenösen Thrombolyse ungeeignet und muss dieses Feld den schnittbildgebenden Verfahren überlassen. Demzufolge ist der Ultraschall bisher eher im Rahmen der elektiven Folgediagnostik jenseits der akuten Aufnahmesituation von Bedeutung. Hier dient die Ultraschalluntersuchung zur Erfassung der Ätiologie, Graduierung und Prognose von Gefäßpathologien. In verschiedenen Studien wurde der hohe prognostische Wert der Sonographie für das klinische Ergebnis der Patienten bestätigt<sup>31,32</sup>. Der Ultraschall liefert Informationen zur Plaquemorphologie und zu Blutflussgeschwindigkeiten innerhalb einer Stenose und dient damit der Risikostratifizierung von atherosklerotischen Läsionen. Es können Aussagen zur intrakraniellen Reservekapazität getroffen werden. Dies ist essentiell zur Einschätzung des individuellen hämodynamischen Risikos bei Verschlüssen großer Hirnarterien und ggf. zur Indikationsstellung einer frühzeitigen operativen Versorgung. Durch die TCCDS kann ein kardialer oder pulmonaler Rechts-Links-Shunt als Ursache für paradoxe Embolien mit Schlaganfallfolge identifiziert werden - eine für die Patienten im Vergleich zur transösophagealen Echokardiographie schonendere Methode<sup>5</sup>. Mithilfe der Dopplerfunktion ermöglicht der Ultraschall die Detektion kleiner Mikroemboli, die sich als transiente Signale im Dopplerspektrum abbilden und so auf mögliche kardiale oder artherogene Emboliequellen hindeuten. In verschiedenen Studien wurde der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Mikroembolisierungen und einem erhöhten Schlaganfallrisiko belegt<sup>33,34</sup>, weshalb der sonographische Nachweis von Mikroembolien zur Selektion von Hochrisikopatienten hilfreich sein kann.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die bettseitig mögliche Verlaufskontrolle. Mittels Sonographie lässt sich der Therapieerfolg einer laufenden Thrombolyse in Echtzeit darstellen. Dynamische Prozesse während und nach der Lysetherapie können visualisiert werden und korrelieren meist mit der Veränderung des neurologischen Status. Es wird vermutet, dass kontinuierlich applizierter Ultraschall den Effekt der Lyse verstärkt. In Tier- und In-vitro-Modellen wurde gezeigt, dass der mechanische Druck der Ultraschallwellen die fibrinolytischen Wirkung des Medikaments direkt am Thrombus verbessert. Die Studien bei Schlaganfallpatienten weisen auf bessere Rekanalisierungsraten und ein verbessertes neurologisches Ergebnis hin, sodass die Sonothrombolyse möglicherweise therapeutische Ansätze bietet<sup>35-37</sup>.

## 2.4 Zielsetzung der Arbeit

Die Erfassung des Gefäßstatus eines Schlaganfallpatienten in der Akutsituation ist derzeit keine Voraussetzung für die Indikationsstellung der intravenösen Lysetherapie. Die schnelle und zuverlässige Information über eventuell vorliegende Gefäßpathologien ist jedoch essentiell für die Feststellung der Schlaganfallätiologie und somit wegweisend für das Therapieregime. Nach den aktuell geltenden Leitlinien ist die intravenöse Thrombolyse z.B. bei transienter und milder Symptomatik oder unklarem Symptombeginn kontraindiziert, obwohl einzelne Patienten aufgrund ihrer vaskulären Situation dennoch von einem Rekanalisationsversuch profitieren könnten. Demgegenüber stehen Patienten mit proximalen Gefäßverschlüssen, die ohne Gefäßbildgebung einer möglicherweise inadäquaten Therapie zugeführt werden. Derzeitige diagnostische Möglichkeiten der Gefäßbildgebung sind die DSA, CTA, MRA und der zerebrale Ultraschall. Hier entscheiden Verfügbarkeit, diagnostische Sicherheit, Nebenwirkungen und der Zeitfaktor über die Wahl der Methode in der Akutsituation. Dabei gilt für alle Gefäßbildgebungen, dass der Beginn einer Thrombolyse durch sie nicht verzögert werden darf. Der kombinierte extra- und intrakranielle Ultraschall mit seinen Vorteilen könnte eine Alternative zu den übrigen radiologischen Verfahren sein, wenn es möglich wäre, die Untersuchungszeit auf ein Minimum zu verkürzen und dennoch zuverlässige und therapierelevante Aussagen über den Gefäßstatus des Schlaganfallpatienten in der Akutsituation treffen zu können.

Ziel der vorliegenden Studie ist die möglichst exakte und schnelle Erfassung des Gefäßstatus von Schlaganfallpatienten in Hinblick auf eventuell therapierelevante vaskuläre Pathologien. Mithilfe eines dafür entwickelten „Fast Track“-Protokolls wurden die hirnversorgenden Gefäßhauptstämme gezielt mit der Frage nach hämodynamisch relevanten Stenosen (> 50% Lumeneinengung) oder Okklusionen untersucht. Die Ergebnisse des Ultraschalls wurden mit denen der CTA bzw. MRA - in dieser Studie als Goldstandard definiert - in Hinblick auf Sensitivität und Spezifität verglichen.

Folgende Hypothesen wurden im Rahmen dieser Studie überprüft:

1. Mithilfe des „Fast Track“-Protokolls ist eine sehr schnelle sonographische Erfassung des Gefäßstatus in der Akutsituation durchführbar.
2. Mittels „Fast Track“-Ultraschall lassen sich Okklusionen und hämodynamisch relevante Stenosen mit vergleichbarer diagnostischer Sicherheit wie mit der CTA bzw. MRA detektieren.

## **3 Methodik**

### **3.1 Studiendesign**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive klinische Observationsstudie. Nach erfolgter Genehmigung durch die Ethikkommission der Charité Berlin wurden im Zeitraum zwischen Dezember 2008 und Mai 2013 Patienten mit Verdacht auf einen akuten Schlaganfall in den Rettungsstellen der Charité Berlin Campus Mitte und des St. Josefs-Krankenhaus Potsdam rekrutiert. Voraussetzung für den Studieneinschluss war ein Mindestalter von 18 Jahren, das Vorhandensein mindestens eines schlaganfalltypischen Leitsymptoms und die Einwilligungsfähigkeit des Patienten. Als Ausschlusskriterium galten Kontraindikation gegen das Kontrastmittel SonoVue®, die Ablehnung der Teilnahme durch den Patienten sowie jedwede Verzögerung der weiteren Akutversorgung. Ziel war die schnelle duplexsonographische Erfassung des Gefäßstatus mithilfe des dafür entwickelten Fast Track-Protokolls. Diesem Protokoll entsprechend wurden folgende Gefäßhauptstämme punktuell aufgesucht und das dortige Dopplerspektrum dokumentiert:

Extrakraniell:

- Arteria carotis communis (CCA) bds.
- Arteria carotis interna (ICA) bds.
- V2-Segment der Arteria vertebralis (VA-2) bds.

Intrakraniell:

- M1-Segment der Arteria cerebri media (MCA) bds.
- A1-Segment der Arteria cerebri anterior (ACA) bds.
- P2-Segment der Arteria cerebri posterior (PCA) bds.
- V4-Segment der Arteria vertebralis (VA-4) bds.
- Arteria basilaris (BA)

Alle Segmente wurden hinsichtlich der Frage nach einer Okklusion oder einer hämodynamisch relevanten Stenose (Lumeneinengung >50%) untersucht und kategorisiert. Auf eine differenzierte sonographische Diagnostik (eine genaue Stenosegradbestimmung, die Analyse der Kollateralenkonstellation ect.) wurde aus Gründen der Zeitersparnis verzichtet. Die Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung

wurden im Anschluss mit den Ergebnissen der CTA bzw. MRA - soweit diese im Rahmen der Akutdiagnostik innerhalb der ersten 24h nach Aufnahme durchgeführt wurde - in Hinblick auf Sensitivität und Spezifität verglichen. Aufgrund des observationalen Studiendesigns gab es im Rahmen der Studie keine an die Ergebnisse gekoppelten klinischen Entscheidungen. Die Indikation einer zusätzlichen Gefäßbildgebung stellten die klinisch behandelnden Ärzte unabhängig von den Ergebnissen der Ultraschalluntersuchung.

Um dem Faktum der Untersucherabhängigkeit des Ultraschallverfahrens Rechnung zu tragen, wurden verschiedene Untersucher mit jeweils unterschiedlicher klinischer Erfahrung in der Ultraschalldiagnostik eingesetzt. Hier wurde zwischen dem versierten Untersucher mit über 10jähriger Erfahrung in der neurologischen Ultraschalldiagnostik und über 4000 selbst durchgeführten Untersuchungen (gemäß DEGUM Niveau III) und dem Untersucher mit abgeschlossener Grundlagenausbildung in der neurologischen Funktionsdiagnostik und mindestens 400 selbst durchgeführten Untersuchungen (gemäß DEGUM Niveau I) unterschieden.

## **3.2 Sonographie der Hirnbasisgefäße**

### **3.2.1. Grundlagen der Ultraschalldiagnostik**

Die Sonographie wird als ein für den Patienten wenig belastendes und kostengünstiges bildgebendes Verfahren unter anderem zur Erhebung eines Gefäßstatus in der neurologischen Funktionsdiagnostik eingesetzt. Dabei werden anatomische Strukturen mithilfe des Ultraschalls morphologisch und funktionell dargestellt. Der in der Diagnostik eingesetzte Ultraschall hat eine Schallfrequenz zwischen 1 und 20 MHz und liegt damit außerhalb des menschlichen Hörbereichs (16-20.000 Hz)<sup>38</sup>. Je höher die Schallfrequenz, desto besser ist die Detailerkennung, allerdings nimmt die Eindringtiefe in das Gewebe mit steigender Frequenz ab. Das Ultraschallgerät kann elektronisch gesteuert Schall erzeugen, Signale verarbeiten und darstellen. Der Schallkopf erzeugt und empfängt nach dem piezoelektrischen Prinzip Ultraschallwellen. Hierbei werden spezielle im Schallkopf eingelagerte Kristalle mithilfe einer hochfrequenten Wechselspannung in Schwingung versetzt, welche Druckschwankungen in Form von Ultraschallwellen verursachen (indirekter Piezoeffekt). Umgekehrt erzeugt eine auf die Kristalle auftreffende Ultraschallwelle eine messbare elektrische Spannung (direkter Piezoeffekt), welche

schließlich vom Ultraschallgerät als Bildpunkt dargestellt wird<sup>39</sup>. Entscheidend für die Schallausbreitung in biologischen Geweben ist die Impedanz, also der Widerstand, der der Ausbreitung einer Welle entgegenwirkt. Der sonographische Bildaufbau einer anatomischen Struktur kommt durch rücklaufende Echosignale infolge von Impedanzunterschieden an Grenzflächen zustande. Je größer der Dichteunterschied zweier Gewebe, desto größer ist der Impedanzunterschied und entsprechend stärker die Reflexion der Schallwelle. So kann es an anatomischen Strukturen mit hohem Schallwiderstand wie z.B. einer dicken Knochenlamelle zur Totalreflexion mit dorsaler Schallauslöschung kommen. Zwischen Haut und Luft besteht ebenfalls ein großer Impedanzunterschied, weshalb die Ultraschallsonde immer mittels eines stark wasserhaltigen Gels angekoppelt werden muss. Auf diese Weise wird eine Reflexion der Schallwellen durch Lufteinschlüsse zwischen Sonde und Hauptoberfläche vermindert<sup>38</sup>.

Es gibt je nach Untersuchungsanforderung unterschiedliche sonographische Verfahrensweisen, sogenannte Modes. Der A-Mode, bei dem sich das Ultraschallecho als Amplitude auf einer Zeitachse eindimensional darstellt, wird nur noch bei wenigen Indikationen genutzt. Die Weiterentwicklung stellt der B-Mode dar. Hier wird der reflektierte Schall über eine Graustufenskala erfasst und als zweidimensionales bewegtes Bild wiedergegeben. Helle Graustufen entsprechen dabei einem hochamplitudigen Echosignal. Das B-Bild zeigt also mithilfe von unterschiedlichen Graustufen die Strukturen verschiedener Echogenität entlang des Schallstrahls als Momentaufnahme<sup>38,39</sup>.

### **3.2.2 Dopplersonographie**

Ein weiterer Bereich in der Ultraschalldiagnostik ist die Erfassung von Strömungseigenschaften unter Ausnutzung des Dopplereffekts. Der Dopplereffekt wurde 1842 von Christian Doppler entdeckt und beschreibt die Veränderung von Wellenfrequenzen, während sich Sender und Empfänger relativ zueinander bewegen<sup>38</sup>. Der Schallkopf sendet einen Ultraschall mit definierter Frequenz aus, der von den sich bewegenden Erythrozyten im Blut mit einer gemäß dem Dopplereffekt veränderten Frequenz reflektiert wird. Aus der empfangenen Schallantwort kann mithilfe eines Computers die Strömungsrichtung und -geschwindigkeit innerhalb der untersuchten Gefäße ermittelt werden. Die Richtung und Geschwindigkeit des Blutflusses können

farblich kodiert werden. Fließt der Blutstrom in einem Gefäß auf die Sonde zu, wird dieser üblicherweise rot kodiert dargestellt. Vom Schallkopf wegfließendes Blut wird zumeist blau kodiert. Je heller die Darstellung, desto schneller fließt das Blut am Schallkopf vorbei. Aus den ermittelten Strömungsgeschwindigkeiten können Rückschlüsse auf Gefäßpathologien wie Stenosen, Okklusionen oder Shunts gezogen werden.

### **3.2.3 Farbkodierte Duplexsonographie**

Die in dieser Studie genutzte extra- und transkranielle Duplexsonographie zur Erfassung des Gefäßstatus der hirnversorgenden Arterien ist ein kombiniertes Verfahren aus B-Mode und farbkodiertem Doppler-Mode. Hierbei können die Gefäße im sie umgebenden Gewebe mittels B-Bild identifiziert und Gefäßwandpathologien beurteilt werden. Gleichzeitig ist es möglich, die Geschwindigkeit und Richtung des Blutstroms in den untersuchten Gefäßabschnitten mithilfe des Dopplers zu ermitteln. Insbesondere bei einem kompliziert gebogenen Gefäßverlauf ist die farbkodierte Duplexsonographie ein wertvolles diagnostisches Verfahren.

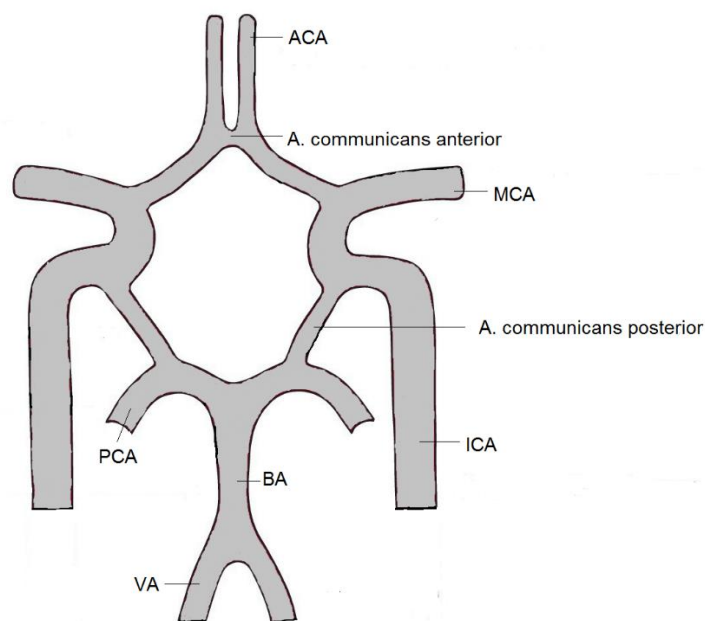
### **3.2.4 Anatomie der hirnversorgenden Arterien**

Die genaue Kenntnis der Anatomie der hirnversorgenden Arterien ist notwendige Voraussetzung zur sonographischen Erhebung eines Gefäßstatus beim akuten Schlaganfall. Deshalb soll hier auf die anatomischen Grundlagen der hirnversorgenden Gefäße eingegangen werden. Die Blutversorgung des Gehirns wird durch 4 große extrakranielle Arterien sichergestellt: die rechte und linke ICA sowie die ebenfalls paarige VA. Die ICA entspringt aus der CCA und verläuft ohne Äste abzugeben bis zur Schädelbasis. Nachdem sie den Canalis caroticus durchlaufen hat, teilt sie sich intrakraniell in die MCA und ACA auf. Die Teilungsstelle wird auch als Karotis-T bezeichnet. MCA und ACA bilden gemeinsam das vordere Strombahngebiet und übernehmen die Blutversorgung des Frontal-, Temporal- und Parietallappens sowie des Zwischenhirns, des Auges und der Hypophyse. Über den Ramus communicans anterior besteht eine Anastomose mit der kontralateralen ACA.

Darüber hinaus bestehen Kollateralen über die Arteria ophthalmica zur Arteria carotis externa. Die VA entspringt aus der Arteria subclavia, zieht im geschlängelten Verlauf die

Halswirbelsäule entlang, um sich nach Durchtritt durch das Foramen occipitale magnum mit der VA der kontralateralen Seite auf Höhe der Medulla oblongata zur BA zu vereinen. Die BA zweigt sich am oberen Rand der Pons in die paarige PCA auf. Dieses hintere Strombahngebiet versorgt das Rückenmark, den Hirnstamm, das Kleinhirn, den Okzipitallappen und Teile des Temporallappens. Die großen Hirnbasisarterien MCA, ACA und PCA sind über Kollateralgefäße miteinander verbunden und bilden zusammen mit der kontralateralen Seite den Circulus arteriosus cerebri (Circulus Willisi).

**Abbildung 1:** Schematische Darstellung des Circulus Willisi.



Kommt es zum Verschluss einer der großen Hirnbasisarterien, kann die Perfusion ihres Versorgungsgebietes über die Ausweitung der Kollateralverbindungen sichergestellt werden. Bei optimaler Anlage der verfügbaren Kollateralwege kann ggf. sogar ein akuter Verschluss problemlos kompensiert werden. Die Anatomie der zerebralen Gefäße - insbesondere des Circulus Willisi - unterliegt einer großen individuellen Varianz. In verschiedenen Studien wurde ein Abweichen von der oben beschriebenen Anatomie in über 50% der Fälle beschrieben<sup>40-42</sup>. Eine mit über 10% sehr häufig vorkommende anatomische Variante des Circulus Willisi ist der embryonale Versorgungstyp, bei dem das P1-Segment der PCA hypo- oder aplastisch ist und deshalb die Blutversorgung des hinteren Strombahngebietes von der ICA der ipsilateralen Seite über die dann sehr kräftig ausgebildete Arteria communicans posterior sichergestellt wird<sup>40,41,43</sup>. Bei Patienten mit

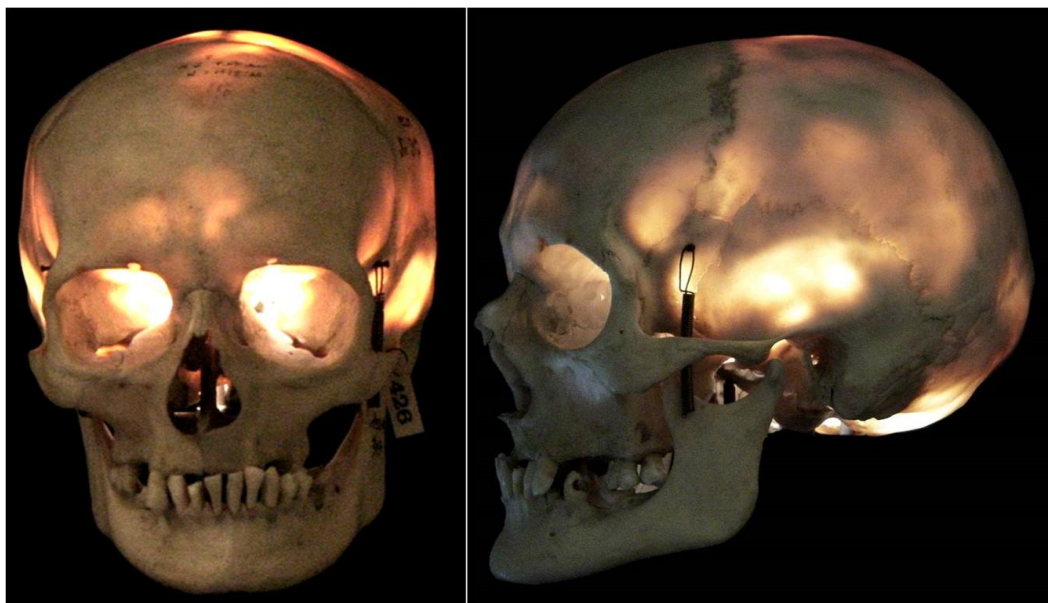


einer solchen Gefäßkonstellation kann ein Verschluss der ICA zu einem Infarkt der gesamten ipsilateralen Hemisphäre führen.

### **3.2.5 Durchführung eines transkraniellen Ultraschalls**

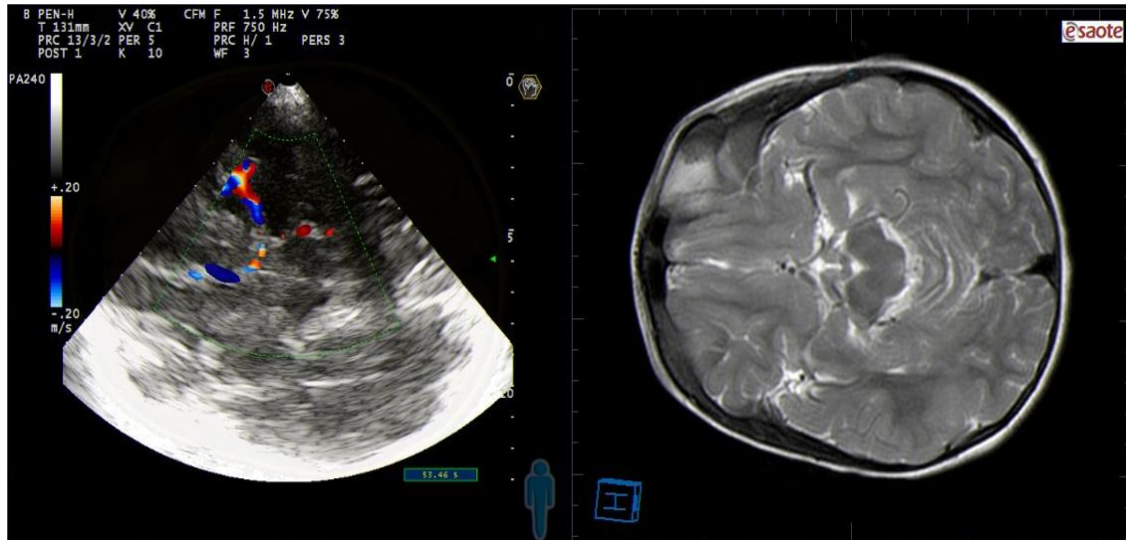
Die sonographische Untersuchung der intrakraniellen Arterien wird durch Reflexion, Streuung und Absorption der Schallwellen durch den Schädelknochen erheblich erschwert. Als Zugangsweg mit der höchsten Durchlässigkeit für Ultraschall hat sich das temporale Knochenfenster mit seiner verhältnismäßig geringen Kalottenstärke bewährt. Die anatomische Orientierung gelingt anhand einer imaginären Linie zwischen Orbita und Ohr, wobei frontotemporal, supra- und präaurikulär in der Regel die besten Schallbedingungen zu finden sind.

**Abbildung 2:** Knochenfenster des menschlichen Schädels. Bild aus Valdueza et al. *Neurosonology and Neuroimaging of Stroke*, 2008 <sup>10</sup>



Zur Einstellung der intrakraniellen Strukturen gibt es verschiedene Untersuchungsebenen, wobei in der neurologischen Routinediagnostik vor allem die Mittelhirnebene zur Anwendung kommt. In dieser Ebene stellt sich das Mittelhirn als schmetterlingsförmige Struktur dar. Daran orientiert lässt sich der Circulus Willisi mit der ACA, MCA und PCA in circa 10-15 cm Tiefe darstellen.

**Abbildung 3:** Links Ultraschall-B-Bild der Mittelhirnebene mit Anteilen des Circulus willisi, Rechts korrespondierende MRT



Zur Beurteilung der BA und der paarigen VA eignet sich der subokzipital-transforaminale Zugang durch das Foramen magnum am besten. Hier wird der Kopf des Patienten zur Seite und nach vorn geneigt. Die beiden VA lassen sich über diesen Schallzugang ab dem Segment V4 darstellen. Eine eingeschränkte Beweglichkeit der Halswirbelsäule oder ein kräftiger kurzer Nacken können die Untersuchung erschweren.

### 3.2.6 Ultraschallkontrastmittel Sonovue®

Ultraschallkontrastmittel werden seit über 20 Jahren zur Optimierung sonographischer Untersuchungsverfahren eingesetzt. Das Wirkprinzip der Ultraschallkontrastmittel beruht auf kleinen, von einer Membran umhüllten Gasbläschen, die in das Gefäßsystem injiziert einen Impedanzunterschied zu dem sie umgebenden Blut erzeugen und so die Echogenität des Blutes erhöhen. Auf diese Weise wird die Schallantwort bereits bei geringen Dosierungen signifikant erhöht und das Signal-Rausch-Verhältnis deutlich verbessert<sup>38,44</sup>. Dank der Echosignalverstärkung des Kontrastmittels können die diagnostischen Grenzen des Ultraschalls auch bei erschwerten Untersuchungsbedingungen erweitert werden. Dies ist besonders bei der transkraniellen Ultraschalldiagnostik von Bedeutung, da hier die Schallabschwächung durch die temporale Knochenlamelle der limitierende Faktor ist. Ultraschallkontrastmittel verbleiben

aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften intravasal und eignen sich somit sehr gut für die sonographische Gefäßbildgebung. Das in dieser Studie genutzte SonoVue® der Firma Bracco (Milano, Italien) ist ein Kontrastmittel der zweiten Generation und seit 2001 für den europäischen Markt zugelassen. Die beim Mischen der Substanzkomponenten entstehenden Mikrobläschen haben eine flexible Phospholipidhülle, die mit dem inerten Gas Sichelhexafluorid gefüllt ist. Sie haben in etwa eine Größe von 2,5 µm und zeichnen sich durch besonders große Druckstabilität aus<sup>45</sup>. Nach intravenöser Injektion passieren sie das Lungenkapillarsystem und erreichen in wenigen Sekunden die hirnersorgenden Arterien. Die Anflutungszeit variiert interindividuell in Abhängigkeit von der Kreislaufsituation und dem Alter der Patienten. SonoVue® bewirkt schon bei geringen Schallenergien eine intensive Signalverstärkung, ohne dass die Mikrobläschen wesentlich zerstört werden. Die Vesikel durchlaufen einige Male den Körperkreislauf bevor sie schließlich nach wenigen Minuten zerplatzen. Das enthaltene inerte Gas wird über die Alveolen abgeatmet und die Hüllmembran metabolisiert<sup>45</sup>. SonoVue® hat eine sehr geringe Nebenwirkungsrate und ist im Allgemeinen gut verträglich. Gelegentlich können Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Hautrötungen, Hyperglykämien und Irritationen an der Einstichstelle auftreten. In seltenen Fällen kann es zu vorübergehenden Sehstörungen und allergischen Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock kommen. Das Medikament hat keinen nachgewiesenen Einfluss auf die Schilddrüsen- oder Nierenfunktion, weshalb diesbezügliche Laboruntersuchungen vor einer Kontrastmittelgestützten Ultraschalluntersuchung nicht notwendig sind<sup>45,46</sup>.

### **3.2.7 Unerwünschte Wirkungen der Ultraschalluntersuchung**

Die Sonographie ist eine sehr sichere Untersuchungsmethode. Dennoch kann sie Auswirkungen auf den Organismus haben. Durch Absorption der Schallenergie kann sich das beschallte Gewebe in Abhängigkeit von der applizierten Schallintensität erwärmen. Mit den in der klinischen Routine eingesetzten geringen Schallintensitäten und kurzen Untersuchungszeiten kommt es allerdings zu keiner relevanten Temperaturerhöhung<sup>66</sup>. Ein weiterer zu beachtender Aspekt sind die mechanischen Effekte der Schallwellen auf die zu untersuchenden Strukturen. Hierbei kommt es durch die Einwirkung der Ultraschallwellen zu Druckschwankungen im Gewebe, welche zur Bildung kleinster Gasbläschen - sogenannter Kavitationen - führen können. Kollabieren diese Gasbläschen, kann es aufgrund des lokal erhöhten Drucks zu Gewebeschäden kommen. Diese Form der Nebenwirkung ist jedoch bei den in der medizinischen Diagnostik eingesetzten Schalldruckpegeln praktisch ausgeschlossen<sup>38,47</sup>.

### **3.3 Goldstandard der Studie**

Zur Validierung der Ultraschallbefunde wurden in dieser Studie die CTA und die Time-of-Flight-MRA (TOF-MRA) als Goldstandard definiert. Die CTA ist ein radiologisches Verfahren, das in kurzer Zeit und minimalinvasiv eine gezielte Gefäßdiagnostik ermöglicht. Basierend auf der Technik einer Mehrschicht-Computertomographie ergibt sich durch Kontrastmittelinjektion eine Darstellung der Gefäße. Auf diese Weise können Gefäßpathologien schnell und ohne Intervention detektiert werden. Nachteile der CTA sind die hohe Strahlenbelastung und die Notwendigkeit der intravenösen Gabe eines jodhaltigen Kontrastmittels, woraus sich relative Kontraindikationen wie eine hochgradige Niereninsuffizienz oder eine manifeste Hyperthyreose ergeben.

Eine weitere Technik zur nichtinvasiven Erhebung des Gefäßstatus ist die TOF-MRA. Bei dieser MRT-Technik wird der Effekt ausgenutzt, dass frisch in das Untersuchungsgebiet einströmendes Blut höher magnetisiert und somit signalreicher ist als das umgebende Gewebe. Das strömende Blut stellt bei dieser Methode demnach ein intrinsisches Kontrastmittel dar und ermöglicht so die Beurteilung des Gefäßbaums. Im Unterschied zur CTA gibt es bei der TOF-MRA keine Artefakte durch Knochen oder Gefäßverkalkungen, die Bildauflösung ist wesentlich besser. Außerdem wird kein zusätzliches Kontrastmittel benötigt. Allerdings ist die Untersuchungszeit der TOF-MRA

im Vergleich zur CTA deutlich länger, die Technik ist seltener verfügbar und zum Beispiel für Patienten mit Herzschrittmachern oder anderen implantierten dislozierbaren magnetisierbaren Metallteilen ungeeignet<sup>3,20</sup>. Bewegungsunruhe des Patienten während der Untersuchung kann die Anfertigung beurteilbarer Bilddatensätze verhindern oder stark beeinträchtigen. Im Unterschied zur CTA lieferte die in dieser Studie genutzte TOF-MRA lediglich Aufnahmen der intrakraniellen Gefäße ab der Schädelbasis aufwärts.

### 3.4 Verwendete Ultraschallgeräte

Für die Untersuchung der zerebralen Arterien wurden die Geräte Micromaxx® der Firma Sonosite und MyLab 25® der Firma Esaote verwendet. Diese portablen Ultraschallgeräte sind besonders schnell einsatzbereit und dank Akkubetrieb optimal für die bettseitige Untersuchung geeignet. Zwei unterschiedliche Ultraschallsonden - eine mit 7,5 MHz und eine mit 2,0 MHz - sind an den Geräten installiert. Zur späteren Auswertung können die Untersuchungsdaten auf einem USB-Speichermedium hinterlegt werden.

**Abbildung 4:** Verwendete Ultraschallgeräte Micromaxx® und MyLab 25®



### 3.5 Untersuchungsablauf

Die Patienten mit klinischem Verdacht auf einen Schlaganfall wurden nach Eintreffen in der Rettungsstelle im Rahmen des Akutmanagements erstversorgt. In einer orientierenden neurologischen Untersuchung wurde der Schweregrad der zerebralen

Schädigung anhand der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) erfasst. Auf dieser Skala entspricht ein unauffälliger neurologischer Status 0 Punkten und ein Maximum der Beeinträchtigung 42 Punkten. Die sonographische Untersuchung erfolgte mithilfe des portablen Ultraschallgeräts am liegenden Patienten direkt in der Rettungsstelle, während die weitere Akutversorgung und Diagnostik (Legen der Braunüle, Blutentnahme, Anfertigung eines Elektrokardiogramms ärztliche Anamnese und Untersuchung, Warten auf den Transport zur CT bzw. MRT) lief. Nach intravenöser Injektion von 2-3ml des Ultraschallkontrastmittels SonoVue® wurden zunächst die intrakraniellen Gefäße MCA, ACA und PCA durch das transtemporale Schallfenster sowie VA-4 und BA durch das tranforaminale Schallfenster jeweils mit der 2,0 MHz-Schallsonde untersucht. Anschließend wurden die extrakraniellen Gefäßhauptstämme der paarigen CCA, ICA und VA-2 mit dem 7,5 MHz-Schallkopf über die jeweilige Halsseite beurteilt. Die Untersuchungszeiten wurden automatisch über den Zeitstempel der abgespeicherten Bilder für jeden Zugangsweg einzeln erfasst und später ausgewertet. Zur Optimierung der Untersuchungszeit wurde sowohl auf Ausdrücke wie auch Bildbeschriftungen verzichtet. Zur nachträglichen Gefäßidentifikation erfolgte der Untersuchungsablauf immer in identischer Reihenfolge: transtemporal links, transtemporal rechts, tranforaminal, extrakraniell links und extrakraniell rechts. Die Befunde und Untersuchungszeiten wurden anschließend in einem entsprechenden Protokoll dokumentiert (s. Abbildung 5).

Abbildung 5: Studienprotokoll

| KURZBEFUND – SCHLAGANFALLNEUROSONOGRAPHIE |                          |                          |                          |                          |                          |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| TRANSKRANIELL                             |                          |                          |                          |                          |                          |
|   | OFFEN                    | STENOSE<br>* 50%         | OKKLUSION                | DISTAL                   |                          |
| MCA (M1) L                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                          |
| ACA (A1) L                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                          |                          |
| PCA (P1/3) L                              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                          |                          |
| MCA (M1) R                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                          |
| ACA (ACA) R                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                          |                          |
| PCA (P1/3) R                              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                          |                          |
| EXTRAKRANIELL                             |                          |                          |                          |                          |                          |
|   | PLAQUES                  | OFFEN                    | STENOSE<br>* 50%         | OKKLUSION                | DISTAL                   |
| CCA L                                     |                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                          |
| ICA L                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| VA (V2) L                                 |                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| CCA R                                     |                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                          |
| ICA R                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| VA (V2) R                                 |                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| TRANSDUCHAL                               |                          |                          |                          |                          |                          |
|   | OFFEN                    | STENOSE<br>* 50%         | OKKLUSION                |                          |                          |
| BA (basilar)                              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                          |                          |
| VA (V4) L                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                          |                          |
| VA (V4) R                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                          |                          |
| Unterschrift                              |                          |                          |                          |                          |                          |

### **3.6 Mathematische und Statistische Auswertung**

Zur Erfassung und Auswertung der Primärdaten sowie zur Erstellung der Grafiken wurde das Programm Excel Version 16 von Windows (Microsoft Corporation, USA) verwendet. Die statistische Analyse der Daten erfolgte mithilfe des Programms SPSS Statistics Version 22 der Firma IBM. Neben deskriptiven Darstellungen wie Mittelwerten, Standardabweichungen und Prozentangaben kamen folgende statistische Verfahren zum Einsatz: Zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität des Ultraschallverfahrens wurde der exakte Fisher-Test verwendet. Zum Vergleich von metrischen Variablen wie Altersverteilung und Untersuchungszeiten wurden der zweiseitige unpaarige t-Test und der Mann-Whitney-Test genutzt. Zur Überprüfung der Normalverteilung diente der Kolmogorov-Smirnov-Test.



## 4 Ergebnisse

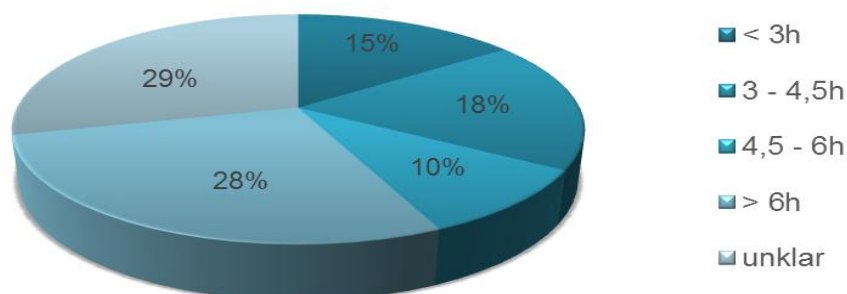
### 4.1 Studienkollektiv

Im Studienzeitraum von Dezember 2008 bis Mai 2013 wurden insgesamt 146 Patienten mit dem Verdacht auf einen Schlaganfall in der Akutsituation untersucht. Die Auswahl erfolgte entsprechend den oben genannten Einschlusskriterien (s.S.17). Das mittlere Alter der Patienten lag bei rund  $69 \pm 13$  Jahren, der jüngste Patient war 23 und der älteste 96 Jahre alt. Rund 40% (n=59) der untersuchten Patienten waren weiblich. Es wurden insgesamt 43 Patienten mit dem Gerät Micromaxx® der Firma Sonosite und 103 Patienten mit dem Gerät MyLab 25® der Firma Esaote untersucht.

#### 4.1.1 Symptome der Patienten bei Aufnahme in der Rettungsstelle

Bei Ankunft in der Rettungsstelle wurde bei jedem Patienten die Zeit seit Symptombeginn erfasst. Diese wies im Studienkollektiv eine große Spanne auf und lag zwischen einer Stunde und 10 Tagen, wobei in ca. 29% der Fälle (n=42) der genaue Symptombeginn unklar blieb. Rund 33% der Patienten (n=49) befanden sich in dem nach aktuellen Leitlinien definierten Lysezeitfenster von maximal 4,5h seit Symptombeginn. Diagramm 1 gibt einen Überblick über die prozentuale Verteilung der Zeiten seit Symptombeginn innerhalb des Studienkollektivs:

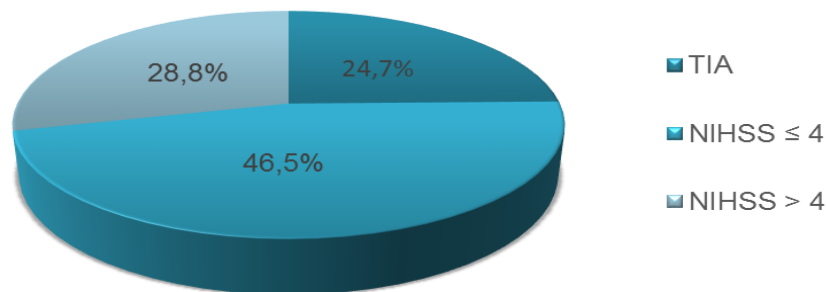
**Diagramm 1:** Prozentuale Verteilung der Patienten hinsichtlich der Zeit seit Symptombeginn



Bei der neurologischen Erstuntersuchung ergab sich bezüglich der klinischen Symptomatik im Mittel ein NIHSS-Punktwert von  $4 \pm 5$  mit einer großen interindividuellen Spanne von 0 bis 21 Punkten.

Der mit 68 Patienten größte Teil des Studienkollektives wies leichte neurologische Defizite ( $\text{NIHSS} \leq 4$ ) auf. 36 Patienten boten eine TIA mit bei der Erstvorstellung bereits vollständig regredienten Symptomen. In 42 Fällen zeigten sich ausgeprägtere neurologische Defizite mit einem  $\text{NIHSS} > 4$ . Diagramm 2 zeigt die prozentuale Verteilung der Schweregrade der neurologischen Defizite innerhalb des Studienkollektivs.

**Diagramm 2:** Schweregrade der neurologischen Defizite im Studienkollektiv



Ausgehend von der klinischen Symptomatik wurde das betroffene Strombahngebiet identifiziert. In rund 80% der Fälle ( $n=117$ ) wiesen die Patienten neurologische Defizite auf, die auf eine Minderperfusion im vorderen Strombahngebiet schließen ließen. In ca. 20% der Fälle ( $n=29$ ) war das hintere Strombahngebiet betroffen.

#### 4.1.2 Auswahl der Patienten für eine radiologische Gefäßbildgebung

Die Entscheidung über eine zusätzliche Gefäßbildgebung (CTA oder TOF-MRA) wurde von den klinisch behandelnden Ärzten unabhängig vom laufenden Studieneinschluss und ohne Kenntnis des im Rahmen der Studie erhobenen sonographischen Befundes getroffen. Rund 46% der Patienten (n=67) erhielten eine zusätzliche Gefäßbildgebung. Eine CTA wurde bei 59 Patienten durchgeführt, während weitere 8 Patienten eine TOF-MRA des Kopfes erhielten. Diagramm 3 gibt einen Überblick über den Anteil der radiologischen Gefäßbildgebungen in den nach Schweregrad der Symptome sortierten Patientengruppen:

**Diagramm 3:** Anteil der Gefäßbildgebung hinsichtlich der Symptomschwere

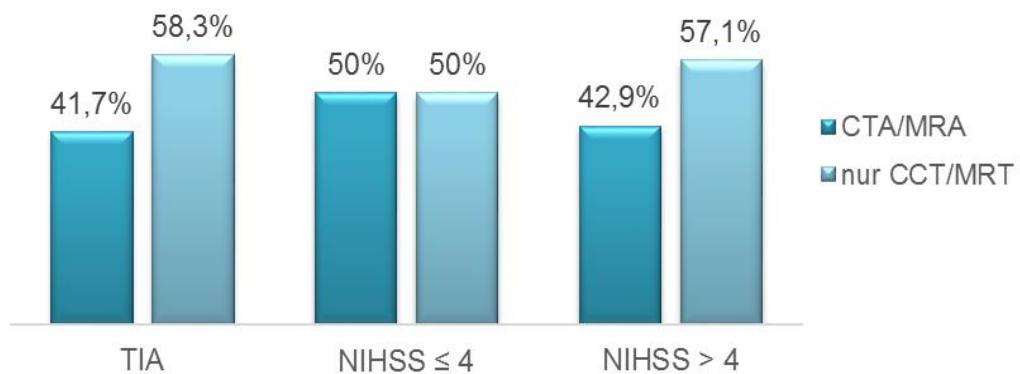
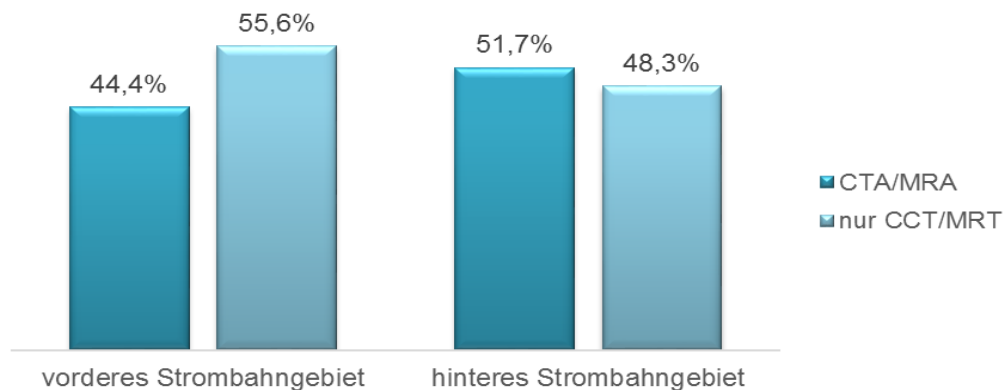


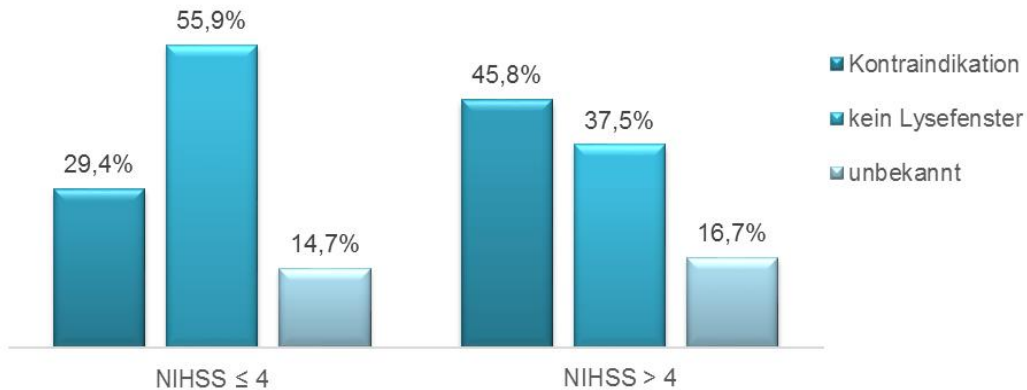
Diagramm 4 zeigt die Verteilung der Gefäßbildgebung gemäß dem betroffenen Strombahngebiet:

**Diagramm 4:** Anteil der Gefäßbildgebung hinsichtlich des betroffenen Strombahngebietes



Die verbliebenen 54% des Studienkollektivs (n=79) erhielten aus folgenden Gründen keine zusätzliche Gefäßbildgebung innerhalb der ersten 24h nach Aufnahme:

21 Patienten hatten eine TIA und wurden deshalb zunächst keiner CTA bzw. TOF-MRA zugeführt. Weitere 34 Patienten mit einem NIHSS  $\leq 4$  und 24 Patienten mit einem NIHSS  $> 4$  befanden sich entweder außerhalb des Lysezeitfensters oder wiesen eine der folgenden Kontraindikationen auf: relevante Nierenfunktionseinschränkung bzw. Vorhandensein einer Transplantatniere, manifeste Schilddrüsenüberfunktion, Allergie auf Kontrastmittel, Unkooperativität oder Agitation. In einigen Fällen wurde kein Grund für den Verzicht auf eine zusätzliche Gefäßbildgebung dokumentiert. In Diagramm 5 ist die prozentuale Verteilung innerhalb der Patientengruppen dargestellt.

**Diagramm 5: Ursachen für fehlenden CTA bzw. TOF-MRA in der Akutsituation**

Die Subgruppenanalyse hinsichtlich sonographisch nachgewiesener Gefäßpathologien unter den Patienten ohne zusätzliche vaskuläre Bildgebung (n=79) ergab, dass 19% der TIA-Patienten, 26,5% der Patienten mit einem NIHSS ≤ 4 und 54,2% der Patienten mit einem NIHSS > 4 gemäß dem angewandten Fast Track-Protokoll hämodynamisch relevante Gefäßprozesse aufwiesen. Bezogen auf die Gesamtheit der Patienten, die keine CTA bzw. TOF-MRA erhielten, hatten 32,9% dieser Patienten sonographisch nachgewiesene hochgradige Gefäßpathologien.

## 4.2 Untersuchungszeiten in der Rettungsstelle

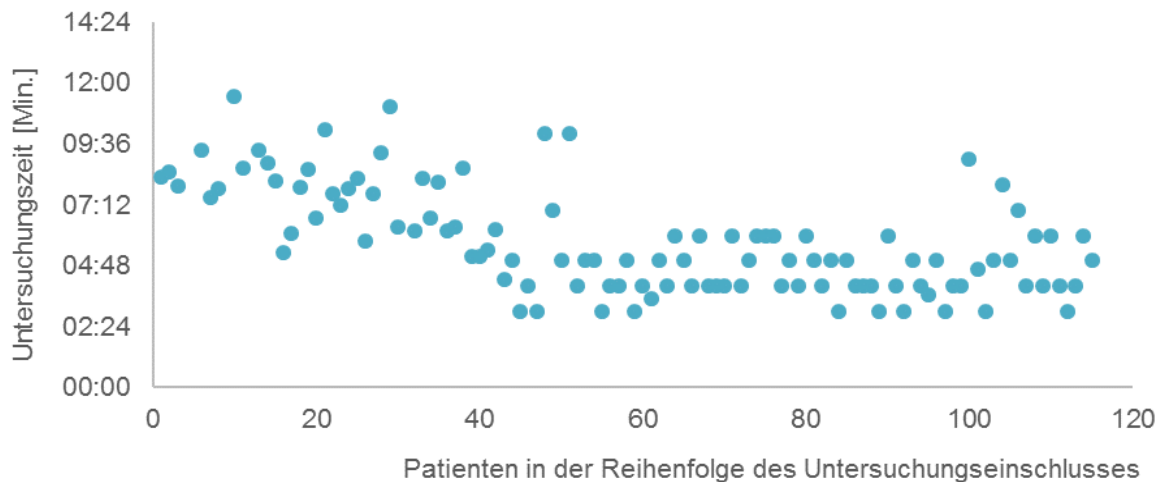
Es wurden insgesamt 115 Patienten vom DEGUM III-Untersucher und 31 Patienten vom DEGUM I-Untersucher geschallt.

### 4.2.1 Untersuchungszeiten des DEGUM III-Untersuchers

Die mittlere Zeit für die Untersuchung der extrakraniellen Gefäße (CCA, ICA, VA-2) betrug  $2:34 \pm 1:19$  Min. (Spanne 1-8 Min.). Die mittlere Untersuchungszeit zur Erfassung des Gefäßstatus der intrakraniellen Gefäße (ACA, MCA und PCA) über den transtemporalen Zugang betrug  $2:01 \pm 0:55$  Min. (Spanne 00:39-4:20 Min.). Die mittlere Untersuchungszeit zur Beurteilung der VA-4 und der BA über den transforaminalen Zugang lag bei  $1:16 \pm 0:38$  Min. (Spanne 00:20-5:00 Min.). Die mittlere Gesamtuntersuchungszeit der vollständigen Ultraschalluntersuchung durch den DEGUM III-Untersucher entsprechend dem Studienprotokoll lag bei  $05:45 \pm 2:03$  Min. (Spanne

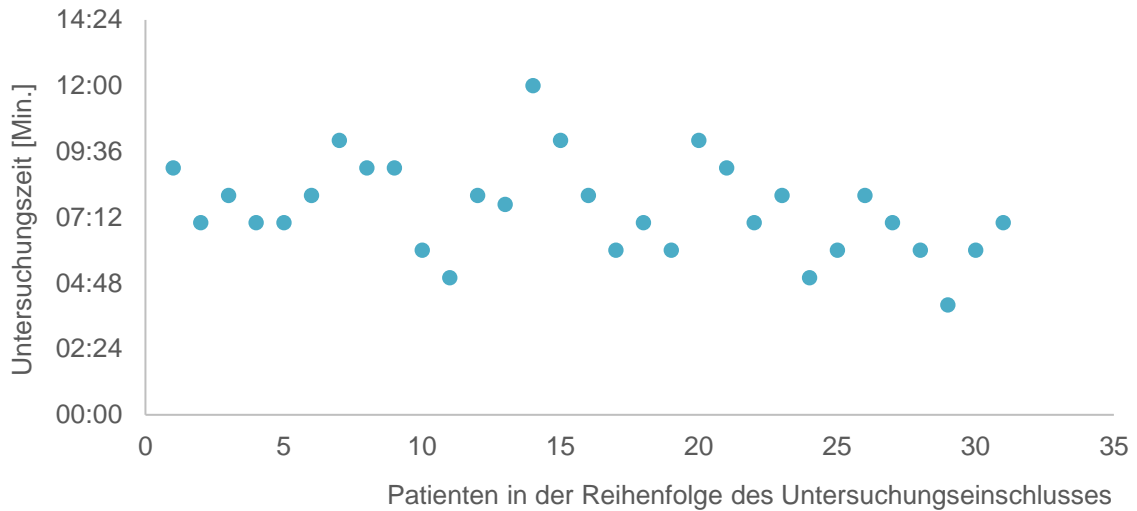
03:00-11:30 Min.). Die Entwicklung der Gesamtuntersuchungszeit des DEGUM III-Untersuchers über den Studienzeitraum zeigt Diagramm 6:

**Diagramm 6:** Entwicklung der Gesamtuntersuchungszeit (DEGUM III)



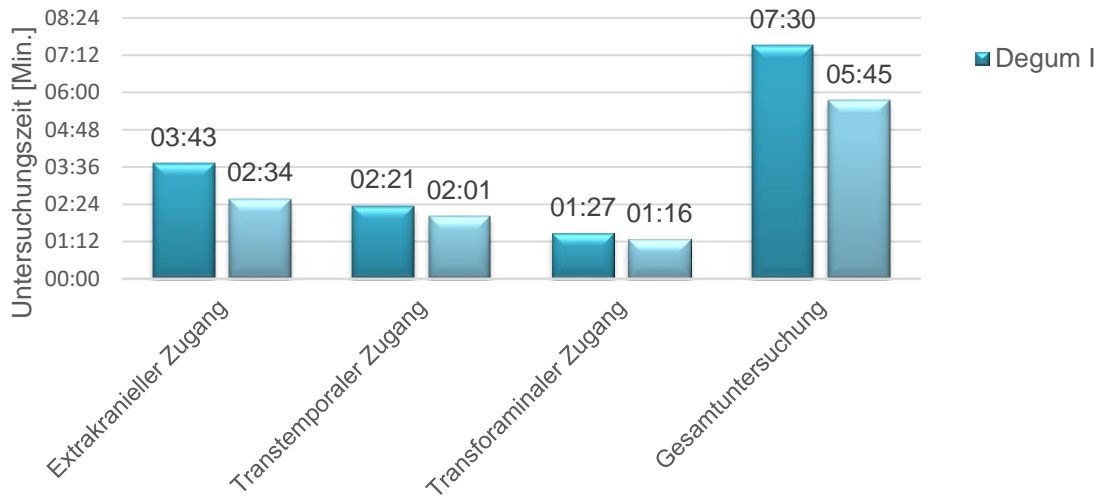
#### 4.2.2 Untersuchungszeiten des DEGUM I-Untersuchers

Für die Untersuchung der extrakraniellen Gefäße (CCA, ICA, VA-2) brauchte der DEGUM I-Untersucher  $3:43 \pm 1:04$  Min. (Spanne 02:00-06:00 Min.). Die mittlere Untersuchungszeit zur Erfassung des Gefäßstatus der intrakraniellen Gefäße ACA, MCA und PCA über den transtemporalen Zugang betrug  $2:21 \pm 1:08$  Min. (Spanne 01:00-6:00 Min.). Die mittlere Untersuchungszeit zur Beurteilung der VA-4 und der BA über den transforaminalen Zugang lag bei  $1:27 \pm 0:41$  Min. (Spanne 01:00-3:00 Min.). Die mittlere Gesamtuntersuchungszeit der vollständigen Ultraschalluntersuchung durch den DEGUM I-Untersucher entsprechend des Studienprotokolls lag bei  $7:30 \pm 1:44$  Min. (Spanne 04:00-12:00 Min.). Die Entwicklung der Gesamtuntersuchungszeit des DEGUM I-Untersuchers ist in Diagramm 7 dargestellt.

**Diagramm 7: Entwicklung der Gesamtuntersuchungszeit (DEGUM I)**

### 4.2.3 Vergleich der Untersuchungszeiten

In allen drei Untersuchungsabschnitten untersuchte der DEGUM III-Untersucher schneller als der DEGUM I-Untersucher. Die mittlere Untersuchungszeit des DEGUM III-Untersuchers für die extrakraniellen Gefäße war um 1:09 Min. kürzer. Die mittlere Untersuchungszeit des DEGUM III-Untersuchers beim transtemporalen Untersuchungszugang unterschritt die vom DEGUM I-Untersucher benötigte Zeit um 0:20 Min. Für die Beurteilung der Gefäße über den transforaminalen Schallzugang benötigte der DEGUM III-Untersucher im Mittel 0:11 Min. weniger Zeit. Die mittlere Gesamtuntersuchungszeit des DEGUM III-Untersuchers lag 1:45 Min. unter der des DEGUM I-Untersuchers. Diagramm 8 gibt einen Überblick der mittleren Untersuchungszeiten:

**Diagramm 8: Mittlere Untersuchungszeiten DEGUM I vs. DEGUM III**

Die Analyse der Daten durch den Kolmogorov-Smirnov-Test ergab, dass die Untersuchungszeiten des DEGUM III-Untersuchers nicht der Gauß'schen Verteilung folgen. Die statistische Analyse der mittleren Gesamtuntersuchungszeiten der beiden Untersucher mithilfe des Mann-Whitney-Tests ergab einen signifikanten Unterschied bezüglich der Untersuchungsgeschwindigkeit der beiden Untersucher ( $p$ -Wert  $< 0.0001$ ).

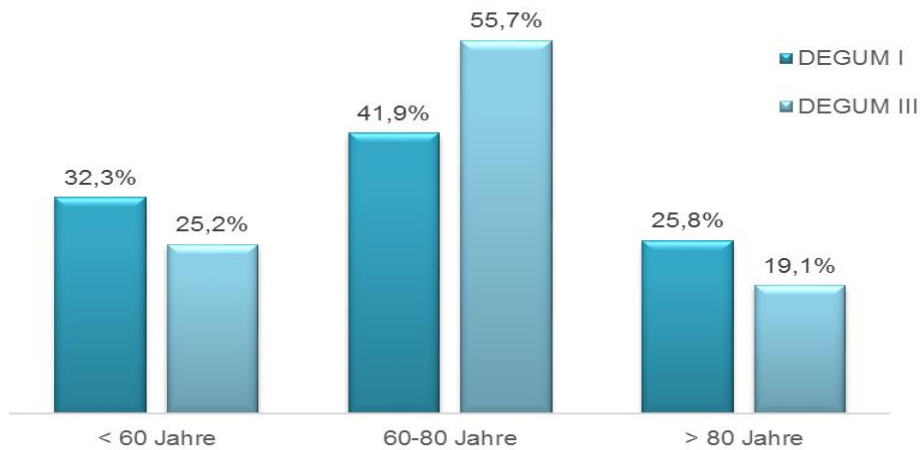
#### 4.2.4 Vergleich der beiden Patientenkollektive

Da Geschlecht und Lebensalter der Patienten Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse haben können, wurden die Patientenkollektive der beiden Untersucher hinsichtlich der Altersstruktur und der Geschlechterverteilung analysiert. In Diagramm 9 ist die prozentuale Altersverteilung in den beiden Patientengruppen graphisch dargestellt.

**Diagramm 9: Altersverteilung im Patientenkollektiv**

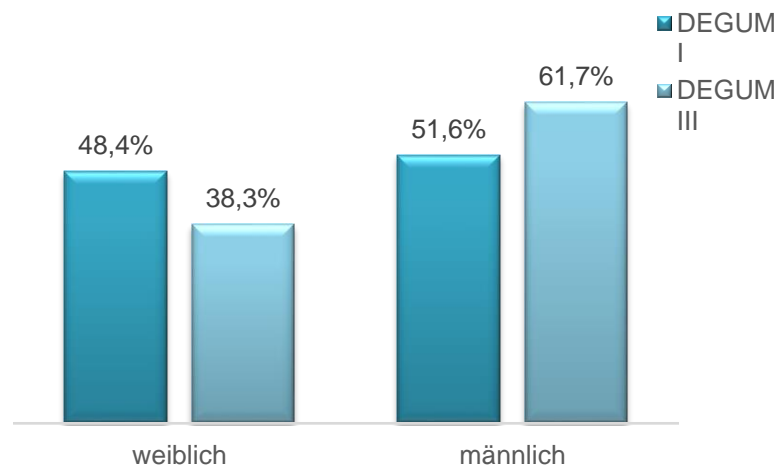


## Ergebnisse



Die statistische Analyse der Daten mit einem unpaarigen zweiseitigen t-Test ergab keinen signifikanten Unterschied der Altersverteilung in den beiden Patientenkollektiven (P-Wert 0,84). Nach Berechnung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests folgen die Daten in beiden Gruppen jeweils einer Normalverteilung. Diagramm 10 gibt einen Überblick über das Geschlechterverhältnis in den beiden Patientengruppen:

**Diagramm 10:** Geschlechtsverteilung im Patientenkollektiv



## **4.3 Befunde der Ultraschalluntersuchung**

### **4.3.1 Unvollständige Sonographien**

Das Design der prospektiven Observationsstudie gab vor, dass die bei den Studienteilnehmern durchgeführte Ultraschalluntersuchung keinen Einfluss auf den zeitlichen Ablauf der Akutversorgung haben durfte. Studienbedingte Verzögerungen waren nicht zulässig. Somit war die Erfassung des Gefäßstatus in 3 Fällen unvollständig. Bei 2 von diesen 3 Patienten wurde die Untersuchung nach dem transkraniellen Ultraschall abgebrochen. Bei dem dritten Patienten konnten der transkranielle und der cervikale Ultraschall erfolgen, bevor die Untersuchung unter Auslassung des transforaminalen Ultraschalls vorzeitig abgebrochen werden musste.

Aufgrund von anatomisch bedingten schlechten Schallfenstern konnten im transtemporalen Schallzugang bei 8 Patienten beidseits und bei einem Patienten auf der linken Seite keine Gefäße beurteilt werden. Die Patienten mit unzureichenden temporalen Knochenfenstern waren alle weiblich und zwischen 68 und 96 Jahren alt (Altersdurchschnitt 73,8 Jahre). Der Versuch der transforaminalen Untersuchung schlug bei 3 Patienten aufgrund von erheblichen Bewegungseinschränkungen der Halswirbelsäule fehl. Diese Patienten waren ebenfalls alle weiblich und zwischen 60 und 86 Jahren alt (Altersdurchschnitt 77,3 Jahre).

### **4.3.2 Extrakranielle Gefäße über den cervikalen Schallzugang**

#### Arteria carotis communis (CCA)

Bei insgesamt 144 Patienten wurde die CCA auf beiden Seiten untersucht. Bei den 288 untersuchten Gefäßen wurden neben vereinzelt Gefäßplaques keine Stenosen > 50% oder Okklusionen diagnostiziert.

#### Arteria carotis interna (ICA)

Bei insgesamt 144 Patienten gelang die beidseitige Untersuchung der ICA. Unter den 288 untersuchten Gefäßen fanden sich 19 hochgradig stenosierte Gefäße und 7 Gefäßverschlüsse. Somit waren 9% der Gefäße gemäß Protokoll-Definition pathologisch verändert.

#### Arteria vertebralis Segment V2 (VA-2)

Auch die paarige VA-2 konnte 288 Mal bei 144 Patienten untersucht werden. Es fanden sich 2 hochgradige Stenosen und 12 Gefäßverschlüsse, also Gefäßpathologien gemäß Studiendefinition in 4,9% der untersuchten Gefäße. In 17 Fällen ergab der Ultraschallbefund eine Hypoplasie. 3 Gefäße waren aufgrund der Schallbedingungen nicht beurteilbar. Desweiteren lieferte die Ultraschalluntersuchung einige zusätzliche Informationen: In einem Fall zeigte sich ein retrogrades Flusssignal, in einem anderen Fall ein prästenotisches Strömungssignal und in zwei weiteren Fällen fiel ein Pendelfluß als indirektes Zeichen einer proximalen Arteria subclavia-Stenose derselben Seite (Subclavian-Steal-Phänomen) auf.

### **4.3.3 Intrakranielle Gefäße über den transtemporalen Schallzugang**

#### Arteria cerebri media (MCA)

Über den transtemporalen Zugangsweg konnten insgesamt 275 MCAs bei 138 Patienten sonographisch untersucht werden. 8 Patienten boten beidseits und ein Patient auf einer Seite ein unzureichendes Knochenfenster, sodass insgesamt 17 Gefäße nicht beurteilbar waren. Die Untersuchungen ergaben in 10 Fällen höhergradige Stenosen und in 12 Fällen vollständige Gefäßverschlüsse der MCA. Es waren demnach 8,0% der untersuchten Gefäße pathologisch verändert. In 4 Fällen konnten zusätzlich poststenotische Strömungsprofile detektiert werden.

#### Arteria cerebri anterior (ACA)

Die Untersuchung der ACA war in 8 Fällen beidseits und in einem Fall einseitig aufgrund des unzureichenden Knochenfensters unmöglich. Insgesamt 275 Gefäße konnten sonographisch dargestellt und beurteilt werden. Die Untersuchungen ergaben 2 Gefäßverschlüsse. Hinweise auf hochgradige Stenosen fanden sich nicht. Somit fanden sich in 0,7% der Fälle Pathologien gemäß Studienprotokoll. In 6 Fällen wurden retrograde Flussprofile als Ausdruck einer Kollateralenaktivierung festgestellt. Zusätzlich fanden sich in zwei untersuchten Gefäßen poststenotische Strömungsprofile.

#### Arteria cerebri posterior (PCA)

Die Untersuchung der paarigen PCA erfolgte über den transtemporalen Zugangsweg. Auch hier konnten aufgrund unzureichender Schallfenster insgesamt 17 Gefäße nicht sonographisch beurteilt werden. Die Ultraschallbefunde der 275 untersuchten Gefäße ergaben 2 hochgradige Stenosen sowie 3 vollständige Okklusionen, also insgesamt in 1,8% der Fälle pathologische Befunde gemäß Studienprotokoll. Desweiteren fand sich in einem Fall ein poststenotisches Flussprofil.

#### **4.3.4 Intrakranielle Gefäße über den transforaminalen Schallzugang**

##### Arteria Basilaris (BA)

Die BA wurde über den transforaminalen Zugangsweg untersucht. Bei insgesamt 6 Patienten konnte aufgrund von unzureichenden Schallbedingungen oder aus Zeitgründen keine transforaminale Untersuchung erfolgen. Somit wurden 140 Gefäße beurteilt. Darunter fanden sich eine hochgradige Stenose und ein Gefäßverschluss. Demnach waren 1,4% der Gefäße pathologisch verändert. Als Zusatzbefund zeigte sich in einem Gefäß ein retrogrades Flusssignal als Hinweis auf ein ipsilaterales Subclavian-Steal-Syndrom.

##### Arteria vertebralis Segment V4 (VA-4)

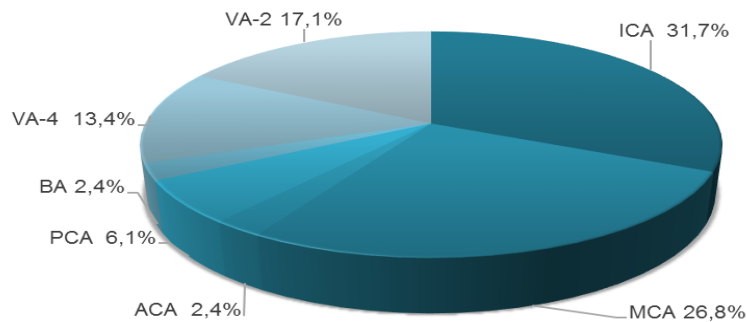
Die paarige VA-4 wurde ebenfalls über den transforaminalen Schallzugang bei 140 Patienten untersucht. Bei 6 Patienten entfiel die Beurteilung der VA-4 aus oben genannten Gründen. Unter den 280 untersuchten Gefäßen fanden sich eine hochgradige Stenose und 10 Gefäßverschlüsse, somit in 3,9% der Fälle Pathologien gemäß Studienprotokoll. Zusatzbefunde waren ein Pendelfluss in 3 Fällen und 5 Hypoplasien.

#### **4.3.5 Zusammenfassung der Ultraschallbefunde**

Unter den 146 Studienpatienten blieb die Ultraschalluntersuchung in 13 Fällen aufgrund unzureichender transtemporaler bzw. transforaminaler Schallfenster oder aus Zeitgründen unvollständig. Insgesamt wurden 82 hochgradig stenosierte bzw. okkludierte Gefäße detektiert. In 57% der Fälle (n=47) handelte es sich dabei um Okklusionen. Am

häufigsten waren die MCA und die ICA betroffen. Diagramm 11 zeigt die Verteilung der relevanten Pathologien auf die Gefäße:

**Diagramm 11:** Verteilung der Pathologien auf die sonographisch untersuchten Gefäße



#### 4.4 Befunde des Goldstandards (CTA und TOF-MRA)

Da bei der TOF-MRA nur die intrakraniellen Gefäße von der Schädelbasis aufwärts untersucht wurden, kommen für die Auswertung der extrakraniellen Gefäße nur die 59 Patienten infrage, die eine CTA erhalten haben. Die intrakraniellen Gefäßabschnitte konnten sowohl mittels CTA als auch mittels TOF-MRA beurteilt werden, sodass hier die Gefäße von insgesamt 67 Patienten in die Analyse mit einbezogen werden konnten.

##### 4.4.1 Extrakranielle Gefäße

###### Arteria carotis communis (CCA)

Bei insgesamt 59 Patienten wurden 118 Gefäße untersucht. Es fanden sich neben vereinzelt Gefäßplaques und einer geringgradigen Stenose keine hochgradigen Gefäßpathologien.

###### Arteria carotis interna (ICA)

Unter den 118 untersuchten ICAs zeigten sich 5 Okklusionen. Einer dieser Gefäßverschlüsse lag im Bereich des „Karotis-T“, der intrakraniellen Aufteilungsstelle der ICA in MCA und ACA. Es zeigten sich insgesamt 15 hochgradige Stenosen. Hämodynamisch relevante Pathologien wurden somit in 16,9% der Fälle diagnostiziert.

Zusätzliche Befunde waren 8 gering- bis mittelgradige Stenosen, davon lagen 4 Gefäßverengungen in intrakraniellen Gefäßabschnitten.

#### Arteria vertebralis Segment V2 (VA-2)

In 6,7% der 118 untersuchten Gefäße wurden relevanten Pathologien diagnostiziert (6 Gefäßverschlüsse und 2 hochgradige Stenosen). Eine der hochgradigen Engstellen fand sich sehr weit proximal auf Höhe des Gefäßabgangs (V0-Segment). Außerdem wurden 10 Hypoplasien und zwei geringgradige Abgangsstenosen gefunden.

### **4.4.2 Intrakranielle Gefäße**

#### Arteria cerebri media (MCA)

Es wurden 134 MCAs bei 67 Patienten untersucht und 6 hochgradige Stenosen sowie 7 Okklusionen diagnostiziert. Demnach wurden 9,7% der Gefäße als pathologisch eingestuft. Zudem ergab die Bildgebung in einem Fall ein Aneurysma der MCA sowie drei geringgradige Stenosen, davon eine im M3-Gefäßsegment.

#### Arteria cerebri anterior (ACA)

Bei der Untersuchung von 134 Gefäßen wurden 3 hochgradige Stenosen im A2-Segment, eine Okklusion und 2 Hypoplasien diagnostiziert. Demnach waren 3% der untersuchten Gefäße hochgradig pathologisch verändert.

#### Arteria cerebri posterior (PCA)

Die Untersuchung von insgesamt 134 PCAs ergab 5 hochgradige Stenosen, eine davon im distalen P3-Bereich, sowie 3 Okklusionen. Somit waren 6% der Gefäße pathologisch verändert. In 2 Fällen wurde ein embryonaler Versorgungstyp nachgewiesen.

#### Arteria Basilaris (BA)

Die Untersuchung der BA von 67 Patienten ergab 3 hochgradige Stenosen und 2 Hypoplasien. Gefäßverschlüsse der BA wurden nicht diagnostiziert. Hämodynamisch relevante Gefäßpathologien lagen demnach in 4,5% der Fälle vor.

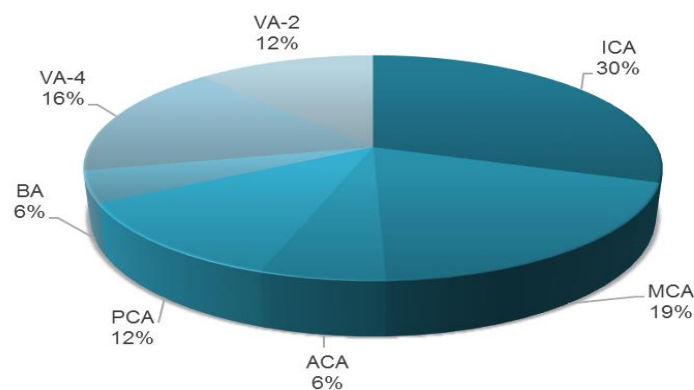
#### Arteria vertebralis Segment V4 (VA-4)

Unter den 134 untersuchten Gefäßen fanden sich 5 Okklusionen und 6 hochgradige Stenosen, also in 8,2% der Fälle pathologische Gefäßbefunde. Außerdem wurden 12 Gefäßhypoplasien und 4 PICA-endende Vertebralarterien diagnostiziert.

#### 4.4.3 Zusammenfassung der angiographischen Befunde

Bei den 67 angiographisch untersuchten Schlaganfallpatienten wurden insgesamt 67 hämodynamisch relevante Gefäßpathologien detektiert. In 40,3% der Fälle (n=27) handelte es sich um Okklusionen. Am häufigsten waren die ICA und die MCA betroffen. In Diagramm 12 ist die Verteilung der Pathologien auf die Gefäße dargestellt:

**Diagramm 12:** Verteilung der Pathologien auf die mit CTA/TOF- MRA untersuchten Gefäße



#### 4.5 Sensitivitäts- und Spezifitätsanalyse

Bei den folgenden Analysen wurden nur die Gefäße verglichen, die sowohl mit dem Ultraschall als auch mit dem Goldstandard CTA bzw. TOF-MRA untersucht wurden. Alle Gefäße, die nur mit jeweils einer Methode untersucht wurden, konnten nicht in die Analyse von Sensitivität und Spezifität einfließen. Die statistischen Berechnungen der Sensitivität und Spezifität erfolgten mithilfe des exakten Fisher-Tests.

#### **4.5.1 Extrakranielle Gefäße**

##### Arteria carotis communis (CCA)

Unter 116 verglichenen Befunden fanden sich weder in der CTA noch sonographisch höhergradige Stenosen oder Okklusionen. Da keine Pathologien nachgewiesen wurden, konnte keine Analyse der Sensitivität des Ultraschallverfahrens erfolgen. Die Spezifität des Ultraschalls ergibt hier 100%, da alle gemäß Goldstandard unauffälligen Gefäße auch so befundet wurden.

##### Arteria carotis interna (ICA)

Unter den vergleichbaren 116 Befunden fanden sich in der CTA 19 Gefäßpathologien, davon wurden 15 Pathologien vom Ultraschall erkannt. Daraus ergibt sich für das Ultraschallverfahren eine Sensitivität von 79%. Unter den verbliebenen 97 angiographisch unauffälligen Gefäßbefunden detektierte der Ultraschall eine Gefäßokklusion, was als ein falsch positiver Befund zu werten ist. Somit liegt die Spezifität des Ultraschalls bei 99%. Mit einem P-Wert  $< 0,0001$  ist dieses Ergebnis hochsignifikant.

##### Arteria vertebralis im Segment V2 (VA-2)

Unter den 116 Gefäßen wurden mittels CTA 7 Gefäßpathologien diagnostiziert, die die Ultraschalluntersuchung in 6 Fällen bestätigte. Daraus ergibt sich für das Ultraschallverfahren eine Sensitivität von 85,7%. Unter den laut CTA 109 unauffälligen Gefäßen fanden sich im Ultraschall zwei Okklusionen im Sinne zweier falsch positiver Befunde. Die Spezifität des Ultraschalls liegt hier bei 98,2%. Mit einem P-Wert  $< 0,0001$  ist dieses Ergebnis hochsignifikant.

#### **4.5.2 Intrakranielle Gefäße**

##### Arteria cerebri media (MCA)

129 MCAs wurden vergleichend befundet. CTA bzw. TOF-MRA detektierten 12 Gefäßpathologien, davon wurden 11 Pathologien vom Ultraschall bestätigt. Die Sensitivität des Ultraschalls liegt bei 91,7 %. Unter den verbliebenen 117 gemäß CTA bzw. TOF-MRA unauffälligen Gefäßen wurden sonographisch eine hochgradige Stenose und eine Okklusion detektiert, was jeweils als falsch positiver Befund zu werten ist. Die



Spezifität des Ultraschalls liegt bei 98,3%. Mit einem P-Wert  $< 0,0001$  ist dieses Ergebnis hochsignifikant.

#### Arteria cerebri anterior (ACA)

Es wurden 129 Gefäße vergleichend befundet. In der CTA wurde eine Gefäßpathologie diagnostiziert, die auch durch den Ultraschall bestätigt wurde. Daraus ergibt sich für das Ultraschallverfahren eine Sensitivität von 100%. Die verbleibenden 128 Gefäße wurden von allen Untersuchungsmethoden als unauffällig eingestuft. Die errechnete Spezifität des Ultraschalls liegt ebenfalls bei 100%. Mit einem P-Wert  $< 0,0001$  ist dieses Ergebnis hochsignifikant.

Fasst man alle Gefäße des vorderen Strombahngebietes zusammen (CCA, ICA, MCA und ACA) ergibt sich eine Summe von 490 untersuchten Gefäßen. Die Sensitivität des Ultraschallverfahrens bezüglich der Detektion von hämodynamisch relevanten Gefäßpathologien im vorderen Strombahngebiet liegt bei 84,4% mit einer Spezifität von 99,3%. Dieses Ergebnis ist mit einem p-Wert  $< 0,0001$  hochsignifikant.

#### Arteria cerebri posterior (PCA)

CTA und TOF-MRA fanden unter den 129 vergleichbaren Befunden 7 relevante Pathologien, wovon ein Fall vom Ultraschall bestätigt wurde. Daraus ergibt sich für das Ultraschallverfahren eine Sensitivität von 14,3%. Die verbliebenen 122 Gefäße wurden von allen Verfahren übereinstimmend als unauffällig eingestuft. Somit liegt die Spezifität des Ultraschalls hier bei 100%. Mit einem P-Wert von 0,054 gilt diese Berechnung als nicht signifikant.

#### Arteria Basilaris (BA)

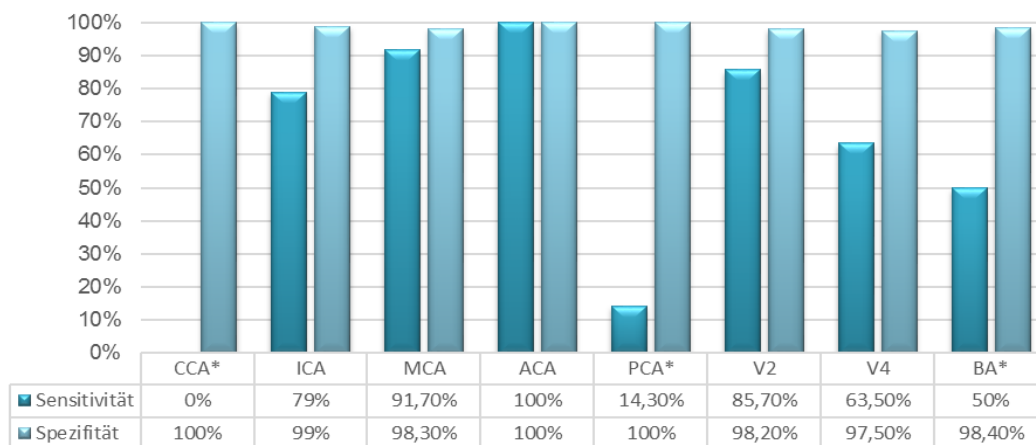
Es wurden 65 Gefäßbefunde verglichen. Die CTA diagnostizierte 2 Gefäßpathologien, in einem Fall bestätigte der Ultraschall den Befund. Daraus ergibt sich für das Ultraschallverfahren eine Sensitivität von 50%. Unter verbliebenen 63 unauffälligen Gefäßen detektierte der Ultraschall eine Okklusion, die als falsch positiver Befund gewertet wurde. Die errechnete Spezifität des Ultraschalls liegt hier bei 98,4%. Mit einem P-Wert von 0,061 gilt diese Berechnung als nicht signifikant.

Arteria vertebralis Segment V4 (VA-4)

Unter den 130 untersuchten Gefäßen fand die CTA bzw. TOF-MRA 11 Gefäßpathologien, davon wurden 7 vom Ultraschall bestätigt. Daraus ergibt sich für das Ultraschallverfahren eine Sensitivität von 63,6%. Unter den 119 gemäß Goldstandard unauffälligen Gefäßen wurden sonographisch 3 Okklusionen diagnostiziert, was als falsch positives Ergebnis zu werten ist. Somit liegt die Spezifität des Ultraschalls hier bei 97,5%. Mit einem P-Wert < 0,0001 ist dieses Ergebnis hochsignifikant.

Nach Zusammenfassung aller Gefäße des hinteren Strombahngebietes (VA-2, VA-4, BA und PCA) ergibt sich eine Summe von 440 vergleichbaren Gefäßbefunden. Die Sensitivität des Ultraschallverfahrens bezüglich des hinteren Strombahngebietes liegt bei 55,6%, die Spezifität bei 98,6%. Dieses Ergebnis ist hochsignifikant (p-Wert<0,0001). Das Diagramm 13 gibt einen graphisch zusammenfassenden Überblick über die Sensitivität und Spezifität des Ultraschallverfahrens für die untersuchten Gefäße:

**Diagramm 13:** Sensitivität und Spezifität des Fast Track-Ultraschalls hinsichtlich der untersuchten Gefäße



\*statistisch nicht signifikant bei p-Werten > 0,05

**4.6 Fehlerquoten der beiden Untersucher (DEGUM I vs. DEGUM III)**

Zur Analyse der Fehlerquoten der beiden Untersucher wurden die Gefäßsegmente, die sowohl mit Ultraschall als auch mit CTA bzw. TOF-MRA beurteilt wurden, herangezogen. Eine Ergebnis-Inkongruenz der beiden Untersuchungsmethoden wurde als Fehlbefund seitens des Sonographers gewertet. Die Gesamtfehlerquote des DEGUM III-

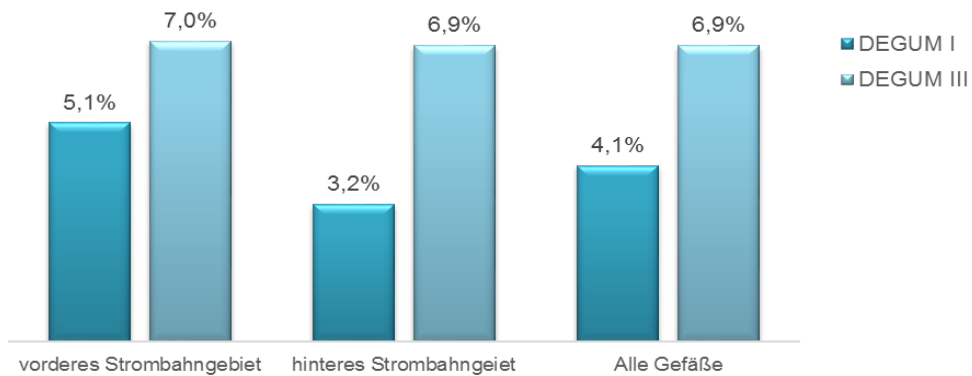
Untersuchers lag mit 3,13% über der des DEGUM I-Untersuchers mit 1,54%. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Verteilung hinsichtlich der Strombahngebiete.

**Tabelle 1:** Fehlerquoten der Untersucher (DEGUM I vs. DEGUM III)

| Fehlerquote              | DEGUM I      | DEGUM III    |
|--------------------------|--------------|--------------|
| Vorderes Strombahngebiet | 1,96%        | 1,55%        |
| Hinteres Strombahngebiet | 1,07%        | 4,99%        |
| Gesamtuntersuchung       | <b>1,54%</b> | <b>3,13%</b> |

Die Patientenzahl und damit die Anzahl der durch den DEGUM I-Untersucher geschallten Gefäße war im Vergleich deutlich kleiner. Auch hinsichtlich der Rate an Gefäßpathologien innerhalb der beiden Patientenkollektive gab es Unterschiede (siehe Diagramm 14).

**Diagramm 14:** Rate an Gefäßpathologien in den Patientenkollektiven



## **5 Diskussion**

### **5.1 Anwendbarkeit eines Gefäßultraschalls in der Akutsituation**

Die Zeit bis zum Beginn einer Lysetherapie ist der entscheidende Faktor für das klinische Ergebnis nach einem ischämischen Insult. Dabei hat auch die Dauer der Diagnostik einen direkten Einfluss auf den Therapieerfolg. Verschiedene Studien untersuchten die Umsetzung und Validität einer bereits prähospitalen sonographischen Gefäßbildgebung und den daraus resultierenden Vorteil, den innerklinischen Diagnostikprozess abkürzen zu können<sup>48,49</sup>. Die Dauer der intrahospitalen Diagnostik wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Eine in Berlin durchgeführte Studie von Jungehülsing et al. analysierte die Zeit zwischen der Ankunft der Patienten in der Rettungsstelle und der initialen bildgebenden Diagnostik. Die mediane Wartezeit betrug 108 Minuten. Dieses Zeitintervall verkürzende Faktoren waren u.a. ein schweres neurologisches Defizit, ein vorhandenes Lysezeitfenster, die Aufnahme am Wochenende und ein privater Versicherungsstatus<sup>50</sup>. Die intrahospitalen Verzögerungen der zerebralen Bildgebung ergeben sich zum einen aus der Erstversorgung des Patienten mit Implementierung eines adäquaten Monitorings, eventuell notwendiger Stabilisierung der Vitalparameter, Blutentnahmen zur laborchemischen Analyse und der primären neurologischen Untersuchung. Sie sind zum anderen aber auch Folge der heutzutage meist knappen personellen und logistischen Ressourcen in den Krankenhäusern. Die vorliegende Studie untersuchte die Machbarkeit einer sonographischen Untersuchung der hirnversorgenden Gefäße unmittelbar in der Akutsituation mit der Frage nach relevanten Pathologien unter Verwendung des beschriebenen „Fast Track“-Protokolls. Mit einer durchschnittlichen Untersuchungszeit von 5:45 Min. (DEGUM III-Untersucher) bzw. 7:30 Min. (DEGUM I-Untersucher) war ein kompletter zerebraler Gefäßultraschall gemäß dem Studienprotokoll problemlos in die Abläufe der Akutversorgung eines Schlaganfallpatienten integrierbar. In nur 3 Fällen musste die Untersuchung zugunsten der zerebralen Bildgebung vorzeitig abgebrochen werden. Bei keinem der 146 Patienten verhinderten Kontraindikationen oder technische Probleme die Untersuchung. Die Daten zeigen, dass eine zerebrale Sonographie mithilfe des „Fast Track“-Protokolls hinsichtlich der Frage nach den relevanten Gefäßpathologien (Okklusion oder hochgradige Stenose) ohne Anspruch auf die Erfassung eines vollständigen Gefäßstatus durchaus in der innerklinischen Akutversorgung etabliert werden kann.

## 5.2 Das Studienkollektiv

Dass der Schlaganfall vor allem eine Erkrankung der höheren Lebensdekaden ist, spiegelt sich im Studienkollektiv wieder. Die im Rahmen der Studie untersuchten Schlaganfallpatienten waren durchschnittlich 69 Jahre alt, nur knapp ein Drittel der Patienten war jünger als 60 Jahre. Der überwiegende Teil des Studienkollektivs (71,2%) hatte nur geringe oder bereits vollständig regrediente neurologische Defizite. Bei rund 80% der Patienten war das vordere Strombahngebiet betroffen, was die in der Literatur beschriebene höhere Prävalenz für Ischämien in diesem Strombahngebiet bestätigt<sup>3,10</sup>. Das Studiendesign gab keine Selektion der Patienten nach Symptombdauer, Schweregrad des neurologischen Defizits oder betroffenem Strombahngebiet vor. Somit wurden alle Patienten mit Verdacht auf einen zerebralen Insult ohne vorliegende Ausschlusskriterien vom Studienteam nach Aktivierung durch das Rettungsstellenpersonal sonographiert. Da das Studienteam nicht rund um die Uhr an sieben Tagen in der Woche vor Ort war und auch nicht in jedem Fall durch das Rettungsstellenpersonal informiert werden konnte und da die Daten über einen vergleichsweise langen Zeitraum zusammengetragen wurden, bleibt die Repräsentativität des Studienkollektivs für die Gesamtheit der Schlaganfallpatienten in den Studienstandorten hinsichtlich der Schwere und Lokalisation der neurologischen Defizite fraglich.

Fast zwei Drittel der Patienten befanden sich bei Ankunft in der Rettungsstelle bereits außerhalb des Lysezeitfensters oder hatten einen zeitlich unklaren Symptombeginn und kamen demnach für die leitliniengerechte intravenöse Lysetherapie nicht mehr infrage. Auch andere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass der überwiegende Teil der Schlaganfallpatienten aufgrund von verschiedenen prähospitalen Verzögerungsfaktoren nicht von der Therapieoption der intravenösen Thrombolyse profitiert<sup>51,52</sup>. Ursächlich sind zum einen das Verkennen eindeutiger Schlaganfallsymptome seitens der Patienten, wodurch es zu erheblichen Zeitverlusten bis zur Alarmierung des Rettungsdienstes kommt. Zum anderen ist die Rettungszeit bis zum Erreichen einer geeigneten Klinik abhängig von der regionalen medizinischen Infrastruktur sowie den jeweils verfügbaren Ressourcen und kann ebenfalls zur Verzögerung der adäquaten Therapie beitragen.

## 5.3 Bedeutung des Gefäßstatus für die Therapieentscheidung

Bei Patienten mit einem ausgeprägten neurologischen Defizit und dem Verdacht auf einen proximalen Gefäßverschluss, insbesondere im hinteren Strombahngebiet, empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Neurologie in ihren aktuellen Leitlinien eine vaskuläre Gefäßbildgebung (CTA oder MRA), um so die geeigneten Patienten für eine interventionelle Rekanalisationstherapie zu identifizieren<sup>5</sup>. In den kürzlich publizierten Studien zu endovaskulären Thrombektomieverfahren bei Schlaganfallpatienten (MR CLEAN, EXTEND-IA, ESCAPE, SWIFT-PRIME und REVASCAT) war eine zuvor CT- oder MR-angiographisch gesicherte proximale Gefäßokklusion Voraussetzung für die Intervention. Der mittlere NIHSS der Studienpatienten lag initial bei 17 (Spanne 13-21). Aufgrund der notwendigen Kenntnis des Gefäßstatus und der entsprechend guten Selektion der Patienten zeigten diese ein signifikant verbessertes neurologisches Outcome und eine geringere Mortalität nach perkutaner Thrombektomie mittels moderner sogenannter Stent-Retriever-Systeme im Vergleich zur alleinigen intravenösen Thrombolyse<sup>23,24</sup>. In unserer Studie wurden nur 43% der Patienten mit einem relevanten neurologischen Defizit (NIHSS > 4) und nur 51,7% der Patienten mit einer Ischämie im hinteren Strombahngebiet einer Gefäßbildgebung zugeführt (siehe Diagramme 3 und 4). Betrachtet man dieses Ergebnis als Referenz für die klinische Realität, dann können die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie bei der Auswahl der Patienten für eine zusätzliche Gefäßbildgebung nicht in jedem Fall umgesetzt werden. In die Indikationsstellung fließen neben der Schwere und Lokalisation des neurologischen Defizits weitere Faktoren wie die klinische Erfahrung des behandelnden Arztes, die Verfügbarkeit der jeweils gewünschten Diagnostik sowie vorliegende Kontraindikationen seitens der Patienten ein. Die Analyse der bei dem Studienkollektiv vorliegenden Kontraindikationen gegen eine CTA bzw. TOF-MRA wirft die Frage auf, ob diese in jedem Fall den Verzicht auf eine zusätzliche vaskuläre Bildgebung mit der Möglichkeit einer besseren Selektion der Patienten für die passende Therapie rechtfertigen.

#### **5.4 Einfluss der Untersucherabhängigkeit**

Die diagnostische Aussagekraft einer Sonographie ist stark abhängig von der Expertise des Untersuchers. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, inwieweit die Routine des jeweiligen Untersuchers im Gebrauch der Ultraschalltechnik die benötigte Zeit sowie die Rate der Fehlbefunde in der Akutsituation beeinflusst. Dafür wurden die Ergebnisse

von Untersuchern mit unterschiedlichem Erfahrungsstand hinsichtlich der benötigten Zeit und der Validität miteinander verglichen.

Insgesamt verkürzten sich die Untersuchungszeiten beider Untersucher im Verlauf der Studie mit gefestigter Routine in der Anwendung des „Fast Track“-Protokolls. Auch in den Studien zur prähospitalen zerebralen Sonographie bei Schlaganfallpatienten von Schlachetzki et al. und Herzberg et al. wurde die für den beidseitigen Schall der MCA, optional auch der ACA und PCA, benötigte Zeit untersucht. Hierbei wurde keine zusätzliche extrakranielle oder transforaminale Untersuchung der übrigen zerebralen Gefäße durchgeführt. Schlachetzki et al. benötigten für die transtemporale Untersuchung eine mittlere Untersuchungszeit von 5,6 Min. ( $\pm 2,2$  Min.), Herzberg et al. benötigten 5:36 Min. ( $\pm 2:12$  Min.). Kontrastmittelgaben erfolgten in Abhängigkeit von den Schallbedingungen bei Schlachetzki et al. in 36% und bei Herzberg et al. in 42% der Fälle<sup>48,49</sup>. In der vorliegenden Studie lag die mittlere Zeit für die Untersuchung von MCA, ACA und PCA über den transtemporalen Schallzugang mit 2:21 Min. ( $\pm 1:08$  Min.) beim DEGUM I-Untersucher bzw. 2:01 Min. ( $\pm 0:55$  Min.) beim DEGUM III-Untersucher deutlich unter den oben genannten Werten, was sich im Wesentlichen durch den primären Einsatz des Ultraschall-Kontrastmittels Sonovue® erklärt. Zusätzlich kann jedoch auch die prähospital Situation je nach den gegebenen Umständen schlechtere Untersuchungsbedingungen bieten. Obwohl es einen statistisch signifikanten Unterschied der Untersuchungsgeschwindigkeit zugunsten des DEGUM III-Untersuchers gab, waren die mittleren Gesamtuntersuchungszeiten in beiden Untersuchergruppen kurz genug, um sie ohne weiteres in den Ablauf der Rettungsstellenroutine implementieren zu können.

Eine weitere interessante Frage war, ob eine verhältnismäßig geringere sonographische Expertise zu einer höheren Rate an Fehlbefunden führt. Hierbei wurde eine Inkongruenz von Sonographie und definiertem Goldstandard hinsichtlich einer relevanten Pathologie als Fehlbefund seitens der Sonographie gewertet. Tatsächlich lag die Fehlerquote des DEGUM I-Untersuchers mit 1,54% unter der des DEGUM III-Untersuchers mit 3,13%. Dieses Ergebnis erklärt sich zum einen durch die im Verhältnis viel geringere Patientenanzahl des DEGUM I-Untersuchers, zum anderen wiesen die Patienten des DEGUM III-Untersuchers eine höhere Rate an Gefäßpathologien, insbesondere im hinteren Strombahngebiet, auf (s. Diagramm 13). Es kann dennoch davon ausgegangen werden, dass die neurosonographische Grundlagenausbildung im Rahmen der neurologischen Weiterbildung für die zielgerichtete Detektion relevanter

Gefäßpathologien gemäß dem „Fast Track“-Protokoll ohne die Notwendigkeit einer ausgedehnten Expertise auf DEGUM-III-Niveau ausreichend ist. Dies ist ein relevanter Punkt, da in der klinischen Realität nicht für jeden akuten Schlaganfallpatienten ein solcher Experte rund um die Uhr zur Verfügung steht, jedoch vielleicht zumindest ein Weiterbildungsassistent zum Facharzt für Neurologie mit abgeschlossener Grundausbildung in der vaskulären Ultraschalldiagnostik anwesend ist.

## **5.5 Die Notwendigkeit von Ultraschallkontrastmittel**

Die diagnostische Genauigkeit einer Ultraschalluntersuchung wird von unterschiedlichen Faktoren beeinflusst. Ein wichtiger Faktor für die diagnostische Aussagekraft einer zerebralen Sonographie ist der Patient selbst. Die Kooperativität während der Untersuchung ist eine Voraussetzung für die effektive und vor allem schnelle Durchführbarkeit einer Ultraschalluntersuchung. Dies gilt jedoch in noch viel größerem Maß für die anderen bildgebenden Verfahren wie CTA oder MRA. Eine höhergradige Bewegungsunruhe des Patienten führt bei CTA oder MRA typischerweise zu nicht beurteilbaren Messungen, die dann zumeist nicht wiederholbar sind. Mittels Ultraschall kann eine Messung hingegen prinzipiell rasch und ggf. auch mehrfach bis zum Erreichen einer diagnostischen Aussage wiederholt werden. Auch die Anatomie der Patienten kann ein limitierender Faktor für die sonographische Erfassung valider Diagnosen sein. Die zerebrale Sonographie ist vor allem von der Beweglichkeit der Halswirbelsäule beim transforaminalen Schallzugang und von der Dicke der temporalen Knochenlamelle beim transtemporalen Schallzugang abhängig. Mit zunehmender Knochendicke verschlechtern sich die Schallbedingungen. Kollár et al. zeigten in ihrer Studie, dass ab einer Kalottenstärke von ca. 4mm mit insuffizienten Schallfenstern zu rechnen ist<sup>53</sup>. In der Literatur wird eine Prävalenz für insuffiziente Schallfenster auch nach Schallverstärkung durch Kontrastmittel von annähernd 10% beschrieben, insbesondere bei Frauen im höheren Lebensalter<sup>20,38,54,55</sup>. Diese Daten decken sich mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie. Insgesamt 8,2% der Patienten boten trotz der Applikation des Ultraschallkontrastmittels unzureichende transtemporale oder transforaminale Schallfenster. Diese Patienten waren alle weiblich und befanden sich jenseits des 70. Lebensjahres. Die Anzahl der Patienten mit unzureichenden Schallfenstern bei „nativer“ Sonographie ohne Kontrastmittel wäre vermutlich noch höher gewesen. Seidel et al. und Gahn et al. ermittelten in ihren Studien unzureichende



Schallfenster ohne Kontrastmittel in 20% bzw. 28% der Fälle<sup>56,57</sup>. Auch Gerriets et al. zeigten in einer prospektiven Multicenter-Studie den überzeugenden Effekt der Kontrastmittelverstärkung auf die Schnelligkeit und Validität des zerebralen Ultraschalls in der Akutsituation. Hier detektierte der zunächst native Ultraschall pathologische MCA-Hauptstämme in nur 55% der Fälle, wohingegen man mithilfe des kontrastmittelverstärkten Ultraschalls bei den gleichen Patienten in 93% der Fälle Pathologien der MCA diagnostizierte. In 88% der Fälle war eine Kontrastmittelapplikation notwendig. Auch hinsichtlich der für die Beurteilung der großen Gefäßhauptstämme benötigten mittleren Untersuchungszeit gab es einen signifikanten Unterschied: die Kombination aus zunächst nativer gefolgt von kontrastmittelverstärkter Sonographie dauerte 21,3 Min. (Spanne 9-43 Min.), die alleinige native Sonographie dauerte 13,6 Min. (Spanne 10-22 Min.)<sup>58</sup>. Angesichts dieser Studienergebnisse und der relativ hohen Prävalenz für insuffiziente Schallfenster sah das Studiendesign der hier vorliegenden Studie eine sofortige Kontrastmittelinjektion vor, um einem unnötigen Zeitverlust vorzubeugen und die Bildqualität zu verbessern.

Nach der Gabe des Kontrastmittels Sonovue® wurden innerhalb der Studie keine unerwünschten Wirkungen beobachtet. Ebenso lagen im Studienkollektiv keine Kontraindikationen gegen die Verwendung von Sonovue® vor. Die Rate der Kontraindikationen gegen das Kontrastmittel des Goldstandardverfahrens CTA war innerhalb des Studienkollektivs deutlich höher.

## **5.6 Diagnostische Genauigkeit des Fast Track-Ultraschalls**

Bei der Analyse von Sensitivität und Spezifität des in der Studie gemäß dem Fast Track-Protokoll angewandten Gefäßultraschalls ergaben sich deutliche Unterschiede zwischen dem vorderen und dem hinteren Strombahngebiet. Pathologien des vorderen Strombahngebietes wurden durch die zerebrale Duplexsonographie mit für ein medizinisch-diagnostisches Verfahren guter Sensitivität (84,4%) und hoher Spezifität

(99,3%) detektiert. Auch andere Studien zeigten eine überzeugende Treffsicherheit des zerebralen Duplex hinsichtlich vaskulärer Pathologien im vorderen Strombahngebiet. So ermittelten Schlachetzki et al. bei der prähospitalen Untersuchung von 113 Schlaganfallpatienten eine hohe diagnostische Sicherheit des zerebralen Duplex für die Detektion von MCA-Okklusionen mit einer 90%igen Sensitivität und einer 95%igen Spezifität<sup>49</sup>. In der Studie von Bar et al. wurden 45 Schlaganfallpatienten mit zerebralem Duplex und CTA untersucht. Auch hier lag die Sensitivität und Spezifität des Ultraschalls für die Diagnose einer MCA-Okklusion bei über 90%<sup>59</sup>. Kunz et al. sonographierten 132 Patienten mit Verdacht auf einen Schlaganfall und verglichen die Untersuchungsergebnisse des Duplex mit den Ergebnissen der DSA. Auch hier ergab sich eine Sensitivität von über 80% und eine Spezifität von über 97% für Pathologien im vorderen Strombahngebiet<sup>60</sup>. Wie bereits beschrieben betreffen die meisten Infarkte das vordere Strombahngebiet und führen unbehandelt zu schweren neurologischen Defiziten. Bei frühzeitiger Rekanalisation haben die Patienten jedoch eine gute Prognose. Deshalb ist eine hohe Sensitivität und Spezifität des diagnostischen Verfahrens hier besonders entscheidend.

Im Gegensatz zum vorderen Strombahngebiet war die Sensitivität des Ultraschalls hinsichtlich der Pathologien im hinteren Strombahngebiet mit 55,6% deutlich geringer, die Spezifität war mit 98,6% auch hier sehr gut. Betrachtet man die Gefäße einzeln, so lag die Sensitivität des Ultraschalls für Pathologien der PCA bei nur 14,3% bei allerdings fehlender statistischer Signifikanz. Die Sensitivität für Pathologien der BA lag bei 50% und für Pathologien der VA-4 bei 63,5%. Ursächlich hierfür ist zum einen die hohe interindividuelle Varianz im hinteren Strombahngebiet, die die sonographische Untersuchung erschwert. Der insbesondere bei älteren Patienten elongierte Gefäßverlauf sowie die häufig eingeschränkte Beweglichkeit der Halswirbelsäule verschlechtern zusätzlich die Schallbedingungen. Die transforaminale Darstellung der BA und der VA-4 ist aufgrund der anatomischen Lage anspruchsvoll. Die diagnostische Genauigkeit ist bei der BA, insbesondere hinsichtlich des distalen Gefäßabschnitts, aufgrund des relativ großen Abstands zum Schallkopf beim transforaminalen Zugangsweg deutlich eingeschränkt. Die Studien von Schulte-Altendorneburg et al. und Brunner-Beeg et al. zeigten, dass das distale Drittel der BA auch unter Verwendung von Kontrastmittel über den transforaminalen Schallzugang häufig nicht darstellbar ist<sup>61,62</sup>. Die Darstellung der distalen BA in der koronaren Schnittebene über das transtemporale Schallfenster war aus Gründen der zu optimierenden Untersuchungszeit nicht Bestandteil des

Untersuchungsablaufs. Eine weitere Erklärung für die geringe Sensitivität liegt in der gemäß Studiendesign priorisierten Schnelligkeit und der damit verbundenen punktuellen Untersuchung des jeweiligen Gefäßes anstatt der sonst in der Routine üblichen in kleinen Bewegungsschritten erfolgenden kompletten segmentalen Beschallung des gesamten sichtbaren Gefäßbaumes. Da Stenosen bis zu einem Stenosegrad von 70-80% keine prä- oder poststenotischen Strömungsstörungen verursachen, ist es zur Diagnose einer bis zu 80%igen Gefäßverengung erforderlich, die betreffende Stelle mit dem Doppler Sample direkt zu erfassen<sup>10</sup>. Bei, wie in der Studie durchgeführt, nur punktueller Gefäßfassung können daher niedrig- bis mittelgradige Stenosen potentiell übersehen werden. Deshalb lag bei diesem Studiendesign die Wahrscheinlichkeit höher, eine Stenose im hinteren Strombahngebiet mit dem Ultraschall zu übersehen. Hinsichtlich des hinteren Strombahngebietes bestätigen unsere Ergebnisse die bereits in vorhergehenden Doppler- und Duplexstudien beschriebenen methodischen Grenzen des zerebralen Ultraschalls<sup>60,63,64</sup>.

## **5.7 Limitationen der Studie**

Entsprechend des Studiendesigns hatten die Ergebnisse des Ultraschalls keinen Einfluss auf die Entscheidung für eine weitere Gefäßbildgebung. Es wurden 46% aller sonographisch erfassten Befunde mit dem Goldstandard CTA bzw. TOF-MRA verglichen, was einen negativen Einfluss auf die statistische Power der Studie hatte. Zur Erhöhung der diagnostischen Sicherheit wäre eine parallele Bildgebung bei allen eingeschlossenen Patienten wünschenswert gewesen. Aufgrund des prospektiv beobachtenden Studiendesigns war dies jedoch keine Vorgabe an die klinisch behandelnden Ärzte. Die Rate der zusätzlich angeforderten Gefäßbildgebung bildet die klinische Realität ab und zeigt gleichzeitig auf, wieviel Raum dem Ultraschall als alternatives diagnostisches Verfahren zur Verfügung steht. Obwohl nur innerhalb der ersten 24h nach Aufnahme erhobene CTA bzw. TOF-MRA-Befunde mit den Ultraschallergebnissen verglichen wurden, lag zwischen beiden Untersuchungen ein durch das Studienteam nicht zu beeinflussender zeitlicher Abstand von maximal 24h. Ob währenddessen bereits eine Rekanalisation stattgefunden hatte und deswegen sonographische Befunde nicht bestätigt wurden, bleibt somit offen. Die mit den bereits publizierten gut übereinstimmenden erhobenen Daten zur Sensitivität und Spezifität und den Differenzen zwischen vorderem und hinterem Strombahngebiet sprechen jedoch gegen einen

relevanten Fehler dieser Art. Die Beschränkung auf die Untersuchung der Gefäßhauptstämme hinsichtlich hämodynamisch relevanter Pathologien zugunsten des Zeitfaktors hatte zur Folge, dass geringgradige Stenosen (<50%), Hypoplasien oder Pathologien der distalen Gefäßabschnitte außerhalb des definierten Schallbereichs nicht detektiert wurden. Andererseits lieferte der Ultraschall trotz des eng gesteckten Studienrahmens auch relevante Zusatzinformationen zur Gesamtgefäßkonstellation wie z.B. retrograde Flusssignale als Hinweis auf ein Subclavian-Steal-Syndrom.

## **5.8 Klinische Relevanz und Ausblick**

Für das optimale klinische Ergebnis nach einem Schlaganfall ist die zielgerichtete Selektion der Patienten, die von einer intravenösen Lysetherapie oder einer Katheterintervention profitieren können, essentielle Voraussetzung. Die aktuellen Indikationskriterien für eine intravenöse Thrombolyse mit der Vorgabe eines starren Zeitfensters und einer definierten Dosis des Thrombolytikums werden der Heterogenität zerebraler Insulte kaum gerecht. Bisher erfolgt die Entscheidung für die Lysetherapie unabhängig vom Gefäßstatus anhand der klinischen Untersuchung und des computertomographischen Blutungsausschlusses. Dies führt dazu, dass auch Patienten, die eher nicht von der Therapie profitieren, dem Risiko einer Thrombolyse ausgesetzt werden. Dies gilt z.B. für Patienten mit bereits rekanalisierten Gefäßen, Dissektionen oder hämodynamischen Infarkten. Auf der anderen Seite stehen Patienten mit einer TIA oder einem geringgradigen neurologischen Defizit, die trotz möglicher relevanter Gefäßpathologien nach den geltenden Leitlinien keiner weiterführenden vaskulären Diagnostik zugeführt werden, jedoch aufgrund ihres Gefäßstatus ein hohes Risiko für einen kompletten Infarkt tragen. Zur Triagierung dieser Hochrisikopatienten nach einer TIA könnte der Ultraschall zuverlässig eingesetzt werden, worauf auch bereits Nasr et al. in ihrer Studie hinwiesen<sup>65</sup>. In unserer Studie wurde mithilfe des „Fast Track“-Ultraschalls bei annähernd einem Drittel der Patienten, die keine zusätzliche vaskuläre Bildgebung erhielten, mindestens eine hämodynamisch relevante Pathologie einer proximalen Hirnarterie detektiert. Innerhalb dieser Gruppe betraf das am häufigsten Patienten mit einem relevanten neurologischen Defizit (NIHSS > 4). Hier wird das Potential des zerebralen Ultraschalls zur Identifikation der Patienten mit proximalen Gefäßverschlüssen, bei denen nach aktueller Studienlage eine endovaskuläre Therapie die Methode der ersten Wahl wäre, deutlich. Eine Individualisierung des

Thrombolysemanagements mithilfe einer Gefäßbildgebung könnte die Abklärung der Schlaganfallätiologie erleichtern und die Effektivität der aktuell verfügbaren Therapien steigern. Die Wahl des diagnostischen Verfahrens für eine vaskuläre Bildgebung ist von individuell bestehenden Kontraindikationen und den jeweils verfügbaren Ressourcen abhängig. Gerade in kleinen Kliniken ohne

24h-Verfügbarkeit einer CTA oder MRA kann der Ultraschall diese diagnostische Lücke schließen. Auch für Patienten mit relevanten Kontraindikationen für eine CTA bzw. MRA stellt der Gefäßultraschall in der Akutsituation eine valide, nebenwirkungsarme und beliebig oft wiederholbare Alternative dar.

Das primäre Ziel der schnellstmöglichen Therapie eines Schlaganfallpatienten kann durch die Verlagerung der zerebralen Gefäßbildgebung in die prähospitalen Phase erreicht werden. Neben dem bisher nur im Rahmen von Studien eingesetzten Stroke-Einsatz-Mobil (STEMO) - einer fahrbaren CT- ist der Ultraschall die einzige präklinisch durchführbare und vergleichsweise günstige Untersuchungsmethode, die noch während des Transports ins Krankenhaus eine stratifizierende Gefäßdiagnostik möglich macht. Die immer kleiner werdenden modernen Ultraschallgeräte können perspektivisch flächendeckend in allen Notarztwagen vorgehalten werden und ein in der Notfallsonographie der zerebralen Gefäßhauptstämme trainierter Notarzt kann so eine effektive Triagierung der Schlaganfallpatienten durchführen. Zur Verkürzung der Untersuchungszeit ist hier eine ausschließlich Symptom-orientierte Ultraschalldiagnostik der betroffenen Seite denkbar, um wertvolle Zeit bis zum Beginn einer intravenösen Thrombolyse oder Katheterintervention zu gewinnen.

## Literaturverzeichnis

- 1 Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014;383:245-54.
- 2 Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care and outcomes. *Lancet Neurol* 2008;7(10):915-926
- 3 Masuhr K, Neumann M. *Duale Reihe Neurologie*. 6. Auflage. Thieme Verlag Stuttgart 2007
- 4 Marija Krzovska. *Basics Neurologie*. Elsevier Urban & Fischer München, 2006
- 5 Diener H.C., Weimar C. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Thieme Verlag Stuttgart, 2012
- 6 Pavlovic AM, Barras CD, Hand PJ, et al. Brain imaging in transient ischemic attack- redefining TIA. *J Clin Neurosci*. 2010;17(9):1105-10
- 7 Rovira A, Rovira-Gols A, Pedraza S, et al. Diffusion-weighted MR imaging in the acute phase of transient ischemic attacks. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23(1):77-83
- 8 Hadjiev DI, Mineva PP. A reappraisal of the definition and pathophysiology of the transient ischemic attack. *Med Sci Monit*. 2007;13(3):50-53
- 9 Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A, et al. Transient ischemic attacks are more than “ministrokes”. *Stroke* 2004;35(11):2453-8
- 10 Valdueza JM, Schreiber S, Röhl J, Klingebiel R. *Neurosonology and Neuroimaging of Stroke*. Thieme Verlag Stuttgart 2008
- 11 van Laar PJ, Hendrikse J, Golay X, et al. In vivo flow territory mapping of major brain feeding arteries. *Neuroimage* 2006;29(1):136-44
- 12 Ferro JM. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurol*. 2003;2(3):177-88
- 13 Ringelstein EB, Knecht S. Bluthochdruck und isolierter systolischer Hypertonus - wichtigste Risikofaktoren des Schlaganfalls. *Deutsches Ärzteblatt* 2006;103(27):1906-11

- 14 Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(3):509-15
- 15 Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET trials. *Lancet* 2010;375(9727):1695-703
- 16 Rote Liste Service GmbH. Fachinformation Actilyse. Frankfurt 2014
- 17 Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, et al. Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. *BMJ* 2010;341:c6046
- 18 Tanne D, Gorman MJ, Bates VE, et al. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in patients aged 80 years and older. *Stroke* 2000;31(2):370-5
- 19 Sylaya PN, Cote R, Buchan AM, et al. Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(7):826-9
- 20 Thomalla G, Audebert HJ, Berger K, et al. Bildgebung beim Schlaganfall -eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall. *Akt Neurol* 2009;36:354-367
- 21 Mortimer AM, Bradley MD, Renowden SA. Endovascular therapy in hyperacute ischaemic stroke: history and current status. *Interv Neuroradiol.* 2013;19(4):506-18
- 22 Bhatia R, Hill MD, Shobha N, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke* 2010;41(10):2254-8
- 23 Grotta JC, Hacke W. Stroke neurologist's perspective on the new endovascular trials. *Stroke* 2015;46:1447-52
- 24 Ding D. Endovascular mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: a new standard of care. *Journal of Stroke* 2015;17(2):123-26
- 25 Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007;369(9558):293-8

- 26 Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, et al. MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke* 2007;38(10):2640-5
- 27 Thomalla G, Schwark C, Sobesky J, et al. Outcome and symptomatic bleeding complications of intravenous thrombolysis within 6 hours in MRI-selected stroke patients: comparison of a German multicenter study with the pooled data of ATLANTIS, ECASS and NINDS tPA trials. *Stroke* 2006;37(3):852-8
- 28 Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982;57:769-74.
- 29 Bogdahn U, Becker G, Winkler J, et al. Transcranial color-coded real-time sonography in adults. *Stroke* 1990;21:1680-88.
- 30 Meyer-Wiethe K, Sallustio F, Kern R. Diagnosis of intracerebral hemorrhage with transcranial ultrasound. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27(2):40-7
- 31 Allendoerfer J, Goertler M, von Reutern GM. Prognostic relevance of ultra-early doppler sonography in acute ischaemic stroke: a prospective multicentre study. *Lancet Neurol.* 2006;5(10):835-40
- 32 Stolz E, Cioli F, Allendoerfer J, et al. Can early neurosonology predict outcome in acute stroke?: a metaanalysis of prognostic clinical effect sizes related to the vascular status. *Stroke* 2008;39(12):3255-61.
- 33 Markus HS, MacKinnon A. Asymptomatic embolization detected by Doppler ultrasound predicts stroke risk in symptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 2005;36(5):971-5
- 34 King A, Markus HS. Doppler embolic signals in cerebrovascular disease and prediction of stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2009;40(12):3711-7
- 35 Ricci S, Dinia L, Del Sette M, et al. Sonothrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD008348
- 36 Rubiera M, Alexandrov AV. Sonothrombolysis in the management of acute ischemic stroke. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;10(1):5-10
- 37 Barlinn K, Tsivgoulis G, Barreto AD. Outcomes following sonothrombolysis in severe acute ischemic stroke: subgroup analysis of the CLOTBUST trial. *Int J Stroke* 2014;9(8):1006-10



- 38 von Reutern GM, Kaps M, von Büdingen HJ. Ultraschalldiagnostik der hirnversorgenden Arterien. Thieme-Verlag Stuttgart 2000
- 39 Delorme S, Debus J. Sonographie. Thieme-Verlag Stuttgart 2005
- 40 Kapoor K, Singh B, Dewan LI. Variations in the configuration of Willis. Anat Sci Int. 2008;83(2):96-106
- 41 Iqbal S. A comprehensive study of the anatomical variations of the circle of willis in adult human brains. J Clin Diagn Res 2013;7(11):2423-7
- 42 Krabbe-Hartkamp MJ, van der Grond J, de Leeuw FE, et al. Circle of Willis: morphologic variation on three-dimensional time-of-flight MR angiograms. Radiology 1998;207(1):103-11
- 43 van Raamt AF, Mali WP, van Laar PJ, van der Graaf Y. The fetal variant of the circle of Willis and its influence on the cerebral collateral circulation. Cerebrovasc Dis. 2006;22(4):217-24
- 44 Stride E. Physical principles of microbubbles for ultrasound imaging an therapy. Front Neurol Neurosci. 2015;36:11-22
- 45 Rote Liste Service GmbH. Fachinformation Sonovue. Frankfurt/Main 2014
- 46 Piscaglia F, Nolsøe C, Dietrich CF, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. Ultraschall Med. 2012;33(1):33-59
- 47 Ter Haar G. Ultrasound bioeffects and safety. Proc Inst Mech Eng H. 2010;224(2):363-73
- 48 Herzberg M, Boy S, Hölscher T, et al. Prehospital stroke diagnostics based on neurological examination and transcranial ultrasound. Crit Ultrasound J. 2014;6(1):3
- 49 Schlachetzki F, Herzberg M, Hölscher T, et al. Transcranial ultrasound from diagnosis to early stroke treatment: part 2: prehospital neurosonography in patients with acute stroke: the Regensburg stroke mobile project. Cerebrovasc Dis. 2012;33(3):262-71
- 50 Jungehulsing GJ, Rosnagel K, Nolte CH, et al. Emergency Department Delays in Acute Stroke – Analysis of Time between ED Arrival and Imaging. Eur J Neurol. 2006;13:225-32

- 51 Rossnagel K, Jungehulsing GJ, Nolte CH, et al. Out of hospital delays in patients with acute stroke. *Ann Emerg Med.* 2004;44: 476-83
- 52 Qureshi AI, Kirmani JF, Sayed MA, et al. Buffalo Metropolitan Area and Erie County Stroke Study Group. Time to hospital arrival, use of thrombolytics, and in-hospital outcomes in ischemic stroke. *Neurology* 2005;64(12):2115-20
- 53 Kollár J, Schulte-Altendorneburg G, Sikula J, et al. Image Quality of the temporal bone window examined by Transcranial Doppler sonography and correlation with postmortem computed tomography measurements. *Cerebrovasc. Dis.*2004;17: 61-65
- 54 Marinoni M, Ginanneschi A, Forleo P, Amaducci L. Technical limits in transcranial Doppler recording: inadequate acoustic windows. *Ultrasound Med Biol.* 1997;23(8):1275-7
- 55 Hoksbergen AW, Legemate DA, Ubbink DT, Jacobs MJ. Success rate of transcranial color-coded duplex ultrasonography in visualizing the basal cerebral arteries in vascular patients over 60 years of age. *Stroke.* 1999;30(7):1450-5
- 56 Seidel G, Kaps M, Gerriets T. Potential and limitations of transcranial color-coded sonography in stroke patients. *Stroke* 1995;26(11):2061-6
- 57 Gahn G, Gerber J, Hallmeyer S, et al. Contrast-enhanced transcranial color-coded duplexsonography in stroke patients with limited bone windows. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21(3):509-14
- 58 Gerriets T, Goertler M, Stolz E, et al. Feasibility and validity of transcranial duplex sonography in patients with acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(1):17-20
- 59 Bar M, Skoloudík D, Roubec M, et al. Transcranial duplex sonography and CT angiography in acute stroke patients. *J Neuroimaging.* 2010;20(3):240-5.
- 60 Kunz A, Hahn G, Mucha D, et al. Echo-enhanced transcranial color-coded duplex sonography in the diagnosis of cerebrovascular events: a validation study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27(10):2122-7

- 61 Schulte-Altendorneburg G, Droste DW, Popa V, et al. Visualization of the basilar artery by transcranial color-coded duplex sonography : comparison with postmortem results. *Stroke* 2000;31(5):1123-7
- 62 Brunner-Beeg F, von Reutern GM. Color duplex ultrasonography of the intracranial vertebro-basilar system: improved imaging by echo signal enhancement. *Ultraschall Med.* 1999;20(3):83-6
- 63 Tsivgoulis G, Sharma VK, Hoover SL, et al. Applications and advantages of power motion-mode Doppler in acute posterior circulation cerebral ischemia. *Stroke* 2008; 39(4):1197-204
- 64 Brunser AM, Lavados PM, Hoppe A, Lopez J, Valenzuela M, Rivas R. Accuracy of transcranial Doppler compared with CT angiography in diagnosing arterial obstructions in acute ischemic strokes. *Stroke* 2009;40(6):2037-41
- 65 Nasr N, Ssi-Yan-Kai G, Guidolin B, Bonneville F, Larrue V: Transcranial color-coded sonography to predict recurrent transient ischaemic attack/stroke. *Eur J Neurol.* 2013; 20(8):1212-7
- 66 Schlosser HG, Doepp F, Nolte CH, Brock M, Schreiber SJ: Does routine transcranial duplex ultrasound heat up the patient brain? *Ultraschall Med.* 2009;30(1):37-41



## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Carolin Guthke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Fast Track-Ultraschall bei akutem Schlaganfall“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den 07. Juli 2016

Unterschrift

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Dissertation nicht mit veröffentlicht.

## **Danksagung**

Ich danke meinem Betreuer und Doktorvater Prof. Dr. Stephan Schreiber für die Überlassung des Promotionsthemas und seine durchgängig geduldige und kompetente Unterstützung bei der Fertigstellung meiner Dissertationsarbeit.