

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

Dissertation

Transkranielle Darstellung thalamischer Infarkte mittels
eines auf der Phaseninversionstechnik basierenden
Harmonic Imaging-Verfahrens

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Juliane Teresa Groß
aus Berlin

Gutachter/in:

1. Priv.-Doz. Dr. med. S. Schreiber

2. Prof. Dr. med. J. Valdueza

3. Prof. Dr. med. G. Seidel

Datum der Promotion:

19.11.2010

In der Wissenschaft gleichen wir alle nur den Kindern,
die am Rande des Wissens hier und da einen Kiesel aufheben,
während sich der Ozean des Unbekannten
vor unseren Augen erstreckt.

Sir Isaac Newton

Meinen Eltern und Matthias W. Gerbing gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	8
1.1	KLINISCHE BEDEUTUNG DER ZEREBRALEN PERFUSIONSMESSUNG.....	8
1.2	VASKULÄRE SYNDROME DES THALAMUS.....	13
1.3	BILDGEBENDE UNTERSUCHUNGSVERFAHREN UND IHRE BEDEUTUNG FÜR DIE ZEREBRALE PERFUSIONSMESSUNG.....	19
1.3.1	Positronenemissionstomographie	20
1.3.2	Computertomographische Verfahren.....	21
1.3.3	Magnetresonanztomographische Untersuchungsverfahren	23
1.3.4	Ultraschallgestützte Perfusionsverfahren	25
1.4	FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT	26
2	MATERIAL UND METHODEN	27
2.1	PHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN DER SONOGRAPHIE	27
2.1.1	Physikalische Eigenschaften der Ultraschallwellen	27
2.1.2	Interaktion zwischen Ultraschall und biologischen Geweben.....	30
2.1.3	Erzeugung und Empfang von Ultraschallwellen	37
2.2	ECHOSIGNALVERSTÄRKER	39
2.2.1	Grundsätzliches zum Aufbau von Echosignalverstärkern	40
2.2.2	Der Echosignalverstärker SonoVue®	43
2.2.3	Akustisches Verhalten von Echosignalverstärkern im Ultraschallfeld	46
2.2.4	Probleme bei der Verwendung von Echosignalverstärkern	51
2.2.4.1	Interaktionen von Gewebe und Echosignalverstärkern im Ultraschallfeld	51
2.2.4.2	Optische Signalintensität und Echosignalverstärkerkonzentration.....	52
2.2.4.3	Dämpfungsbedingte Abschwächung des Schallfeldes.....	53
2.2.4.4	Weitere Artefaktquellen beim Einsatz von Echosignalverstärkern.....	54
2.2.5	Phaseninversions-Harmonic Imaging.....	58
2.2.6	Pharmakokinetik der Echosignalverstärker und ihre Bedeutung für zerebrale Perfusionsmessungen.....	59
2.3	UNTERSUCHUNGSKOLLEKTIV	64
2.3.1	Patientenrekrutierung	64
2.3.2	Einschlusskriterien	64
2.3.3	Ausschlusskriterien	64
2.4	UNTERSUCHUNGSABLAUF UND GERÄTETECHNIK	65
2.5	BESTIMMUNG DER INFARKTAUSDEHNUNG	67
2.6	ERHEBUNG UND EVALUATION DER PERFUSIONSPARAMETER.....	67
2.7	STATISTISCHE AUSWERTUNG DER ERHOBENEN DATEN.....	70
3	ERGEBNISSE	71

3.1	PATIENTENBEZOGENE DATEN DES UNTERSUCHUNGSKOLLEKTIVS	71
3.1.1	Alters- und Geschlechterverteilung der Patienten	71
3.1.2	Kardiovaskuläres Risikoprofil der Studienteilnehmer.....	71
3.1.3	Infarkalter zum Zeitpunkt der Untersuchung	72
3.1.4	Lokalisation und Ausdehnung der subkortikalen Infarkte	72
3.2	ANALYSE UND EVALUATION DER PERFUSIONSMESSUNGEN	74
3.2.1	Visuelle Analyse der fehlfarbenkodierte Parameterbilder	74
3.2.2	Analyse des Zeitintensitätsverlaufs ausgewählter Hirnregionen	80
3.4	UNERWÜNSCHTE NEBENWIRKUNGEN DES ECHOSIGNALVERSTÄRKERS SONOVUE®	86
3.5	ARTEFAKTE.....	86
4	DISKUSSION	89
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	113
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	115
	ANHANG.....	127
	LEBENS LAUF	129
	PUBLIKATIONEN	130
	EIDESTÄTTLICHE ERKLÄRUNG.....	131

Abkürzungsverzeichnis

A./Aa.	Arteria/ Arteriae
ADC	apparent diffusion coefficient
AUC	area under curve, Fläche unter der Auswaschkurve
AARS	aszendierenden aktivierenden retikuläres System
B-Mode	brightness modulation = Helligkeitsmodulation, Grauwertsonographie
c	Schallausbreitungsgeschwindigkeit in einem Medium
CBI	Contrast Burst Imaging = auf der Zerstörung von Ultraschallkontrastmittelbläschen beruhende Harmonic Imaging-Verfahren mit Emission energiereicher, hochfrequenter Ultraschallimpulse
CT	Computertomographie/ coputertomographisch
CTA	computertomographische Angiographie
CBF	cerebral blood flow = zerebraler Blutfluss
CBV	cerebral bood volume = zerebrales Blutvolumen
cm	Zentimeter
CODIM	Contrast Burst Depletion Imaging = auf der Verarmungsmethode basierende Harmonic Imaging-Verfahren
CPS	Cadence Contrast Pulse Sequencing
Ø	Durchschnitt
dB	Dezibel
DSA	(konventionelle) digitale Subtraktionsangiographie
DWI	diffusion weighted image = diffusionsgewichtetes Bild
engl.	englisch
EKG	Elektrokardiographie/ Elektrokardiogramm
f	Frequenz
FWHM	full width at the half the maximum intensity = Weite der Zeitintensitätskurve bei 50% der maximalen Signalintensität
h	Stunde
HI	Harmonic Imaging = Ultraschallverfahren, die auf der Analyse des nichtlinearen Resonanzverhaltens von Ultraschallkontrastmittelbläschen basieren
I	Schallintensität
kHz	Kilohertz
λ	Wellenlänge
MHz	Megahertz
MI	Mechanischer Index
min	Minute
mm	Millimeter
mod.	modifiziert

MRA	magnetresonanztomographische Angiographie
MRT	Magnetresonanztomographie/ kernspintomographisch
MTT	mean transit time = mittlere Transitzeit
μm	Mikrometer
Ncl.	Nucleus
OEF	Oxygen extraction fraction = Sauerstoffextraktionsrate
ρ	Dichte eines Mediums
P	Schalldruck
PCT	Perfusionscomputertomographie
(P)PI	(pixelwise) peak increase = maximaler Signalanstieg
PIHI	Phase-/Pulsinversions-Harmonic Imaging
PIDIM	Phase Inversion Harmonic Depletion Imaging = auf der Verarmungsmethode basierende phaseninvertierte Harmonic Imaging-Verfahren
PET	Positronenemissionstomographie
PG	positive gradient entspricht PI/TTP
PRIND	prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
PSI	Peak Signal Increase = maximaler Signalanstieg
PW	peak width; entspricht der Weite der Zeitintensitätskurve bei 90% der maximalen Signalintensität
PWI	perfusion weighted image = perfusionsgewichtetes Bild
®	registered trademark
ROI	Region of Interest = Untersuchungsregion, Messfeld
rt-PA	recombinant tissue plasminogen activator = rekombinant hergestellter Plasminogenaktivator (Alteplase)
s	Sekunde
SAE	Stimulated Acoustic Emission
SHI	Second Harmonic Imaging
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
θ_r/θ_i	Ausfallwinkel / Einfallwinkel (von Schallwellen)
T	Schwingungsdauer der Teilchen
TIA	transitorisch ischämische Attacke
TRHI	Transient Response Harmonic Imaging = getriggerte, zeitversetzte Ableitung von grauwert-oder duplexsonographischen Bildern
TVI	Time Variance Imaging = Zeitvarianzabbildung
TTP	Time To Peak Intensity = Zeit bis zur maximalen Signalintensität
V./Vv.	Vena/ Venae
WHO	World Health Organization = Weltgesundheitsorganisation
Z	Impedanz eines Mediums

1 Einleitung

1.1 Klinische Bedeutung der zerebralen Perfusionsmessung

Der hohe Stellenwert der zerebralen Perfusionsmessung und das wissenschaftliche Interesse an der Weiterentwicklung und Etablierung neuer Untersuchungsverfahren liegt in erster Linie an der Häufigkeit zerebrovaskulärer Erkrankungen und den hieraus resultierenden, oftmals schwerwiegenden funktionellen und psychischen Beeinträchtigungen der Betroffenen sowie ihrer hohen Mortalität (113). Die häufigste und wohl bedeutendste zerebrale Erkrankung ist der Schlaganfall. Der Schlaganfall ist ein globales Gesundheitsproblem. Durch die steigende Inzidenz, die globale Verbreitung und den damit verbundenen gravierenden Folgeschäden mit hoher Letalität stellt er weltweit für alle Gesundheitssysteme eine große Herausforderung dar. Schätzungen der WHO zufolge erleiden jährlich circa 15 Millionen Menschen einen Schlaganfall. Etwa 20% der Betroffenen versterben unmittelbar innerhalb eines Monats, 40% innerhalb des ersten Jahres an den hieraus resultierenden Folgen, während ein Drittel der Überlebenden dauerhafte Behinderungen davontragen (258). Analysen der WHO ergaben, dass der Schlaganfall die dritthäufigste Todesursache nach koronaren Herzerkrankungen und malignen Neoplasien weltweit ist (258). Zwei Drittel der Todesfälle treten in Entwicklungsländern auf (66). Der Schlaganfall ist eine der führenden Ursachen für das Auftreten dauerhafter Behinderungen im Erwachsenenalter (258). Jedoch spielen nicht nur körperliche Beeinträchtigungen sondern auch neuropsychiatrische Veränderungen eine zunehmende Rolle. So ist der Schlaganfall die zweithäufigste Ursache von Demenz, der häufigste Grund für die Erstmanifestation einer Epilepsie im höheren Lebensalter und häufiger Ausgangspunkt für die Entstehung von Depressionen (175;177;230). Hochgerechnet auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland treten jährlich 150.000 Schlaganfälle neu auf, wobei die rund 15.000 Schlaganfallrezidive hiervon ausgenommen sind. Aufgegliedert nach unterschiedlichen Altersgruppen zeigt sich ein steiler Anstieg der Inzidenz im höheren Lebensalter. Rund 80% der Schlaganfälle treten in der Altersgruppe der über 60-Jährigen auf. Lag die Inzidenz der erstmalig aufgetretenen Schlaganfälle, die in der Erlanger Schlaganfallstudie erhoben wurde, bei den unter 45-Jährigen bei 7,2/100.000, betrug sie in der Altersgruppe der über 84-Jährigen 1,8% (257). Kostenanalysen des Erlanger Schlaganfallregisters ergaben, 2004 sich die direkten Kosten - im wesentlichen durch stationäre wie ambulante Behandlungskosten sowie Pflege- und Rehabilitationskosten bedingt - auf schätzungsweise 7,1 Billionen Euro beliefen. Hochrechnungen für die nächsten zwanzig Jahre zufolge werden allein in den Jahren 2006 bis 2025 zur Deckung der durch

Schlaganfälle entstehenden direkten Kosten ca. 108,6 Billionen Euro in Deutschland benötigt (128).

Die Einteilung der Schlaganfälle erfolgt unter pathologischen, neuroradiologischen und klinischen Aspekten sowie dem histopathologischen Erscheinungsbild des Gewebeschadens, der Symptomdauer und Ausprägung, dem topographischen Verteilungsmuster und der Ätiologie (93). Die Definition und Unterteilung des Schlaganfalls nach Schwere und Dauer des neurologischen Defizits ist diachron. Hiernach werden klinisch hinsichtlich der Dauer und des Ausprägungsgrads der Symptome, unabhängig von der zugrunde liegenden Pathogenese, sogenannte transitorisch ischämische Attacken (TIA) – per definitionem ein fokal neurologisches Defizit, welches sich innerhalb von 24 Stunden wieder komplett zurückbildet – von fortschreitenden oder vollendeten Schlaganfällen mit meist inkompletter Restitutio unterschieden. Wichtig zu erwähnen ist, dass in vielen Kliniken die Abgrenzung eines prolongierten reversiblen ischämischen neurologischen Defizits (PRIND) von anderen Schlaganfällen und TIA nicht mehr verwendet wird. Die meisten TIA dauern nur 2-15min an (53;123). Über die Hälfte der als TIA definierten neurologischen Defizite bestehen weniger als 60 Minuten (35;147). Die Wahrscheinlichkeit eines Folgeinfarktes nach einer TIA oder einem leichten Hirninfarkt, einem sogenannten „minor stroke“, liegt allein in der ersten Woche bei 10% bzw. innerhalb der ersten 90 Tage nach dem Ereignis zwischen 10-20% (40;108;109). Bei der Mehrzahl handelt es sich hierbei jedoch nicht um einen erneuten zerebralen Infarkt sondern vielmehr um eine fortschreitende zerebrale Ischämie oder eine Zunahme der Infarktgröße (40). Fokal neurologische Defizite, welche nach 24 Stunden noch persistieren, eine zeitliche Dynamik mit einem „stotternden Verlauf“ aufweisen oder mit einer langsamen Verschlechterung bzw. fluktuierenden Symptomatik einhergehen, werden als fortschreitender Schlaganfall (engl. progressing stroke) oder als „stroke-in-evolution“ bezeichnet. Unter einem vollendeten Schlaganfall (engl. completed stroke) wird per definitionem ein stabiles, meist irreversibles neurologisches Defizit verstanden (11;193). Je nach Schwere der Symptomatik werden „kleine“ Schlaganfälle (engl. minor stroke, mild ausgeprägte Klinik mit einer weitgehenden klinischen Remission) von schweren (engl. major stroke, schwere Ausprägung mit einer inkompletten oder fehlenden Remission des klinischen Defizits) unterschieden.

Mit einem Anteil von circa 88% und einer Inzidenz von 1,37/1000 Einwohner pro Jahr in Deutschland ist die zerebrale Ischämie die häufigste Ursache für einen Schlaganfall (129). Wesentlich seltener werden Schlaganfälle durch primäre intrazerebrale und subarachnoidale Blutungen bspw. infolge rupturierter zerebraler Aneurysmata oder arteriovenöser Malformationen oder durch venöse Abflussstörungen bei Sinusvenenthrombosen oder Verschlüssen zere-

braler Venen verursacht. Die Ursachen für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls sind sehr vielfältig. Obwohl arterioarterielle Thrombembolien, kardiogene Embolien, Läsionen der Gefäßwand ohne eine arteriosklerotische Vorschädigung - wie beispielsweise im Rahmen von Dissektionen - oder ein systemisch bedingtes hämodynamisches Versagen die häufigsten Gründe für das Auftreten einer zerebralen Ischämie darstellen, können - wenn auch seltener- hämatologische Erkrankungen, venöse Thrombembolien, Stoffwechselerkrankungen, exogen bedingte Schäden des Gefäßsystems, degenerative Gefäßerkrankungen und rheumatische Erkrankungen einem ischämischen Schlaganfall ätiologisch zugrunde liegen (93).

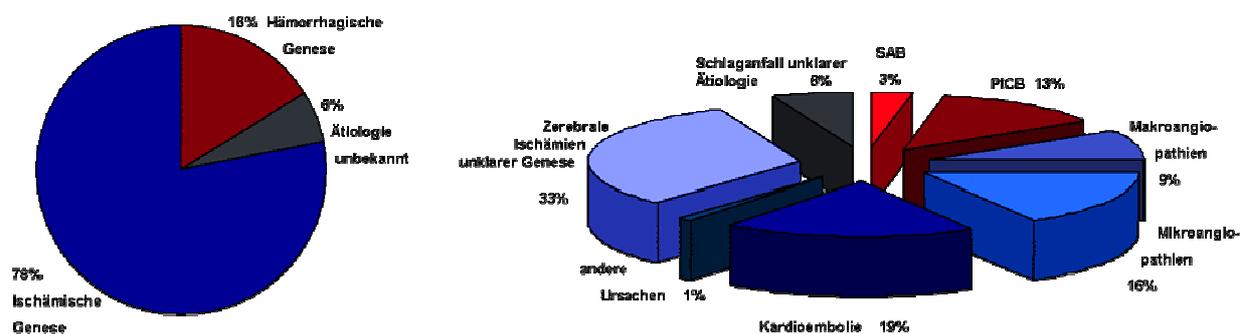


Abbildung 1:

Graphische Übersicht der Ätiologie des Schlaganfalls nach Kolominsky-Rabas et al. 2001 (130); SAB = Subarachnoidalblutung, PICB= primäre intrazerebrale Blutung

Kardioembolische Ereignisse sind die häufigste Ursache zerebraler Ischämien, dicht gefolgt von makro- und mikroangiopathischen Verschlüssen oder hämodynamisch wirksamen Stenosen hirnversorgender Arterien (siehe Abbildung 1). Die Klärung der Ätiologie eines ischämischen Schlaganfalls ist von hoher prognostischer und therapeutischer Bedeutung. Während die Einteilung der zerebralen Ischämien nach Bamford et al. in den Publikationen des Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) syndromorientiert (2;16) - ohne Berücksichtigung der jeweiligen Ätiologie - erfolgt, werden zerebrale Infarkte von Adams et al. mithilfe der Kriterien des „Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment“ (TOAST) hinsichtlich ihrer Genese beurteilt (1).

In der TOAST-Studie werden zerebrale Ischämien ätiologisch in fünf Subgruppen unterteilt: Makroangiopathien einschließlich arterioarterieller embolischer Ereignisse sowie lokaler thrombotischer Verschlüsse großer hirnversorgender Arterien infolge einer atherosklerotischen Plaqueruptur, Kardioembolien, Mikroangiopathien, akute zerebrale Ischämien anderer Genese und Infarkte, deren Ätiologie klinisch nicht eindeutig geklärt werden kann. Die ätiologische Beurteilung der Infarkte stützt sich zum einen auf die Symptomatik des Patienten

sowie seine Begleiterkrankungen und zum anderen auf die individuelle Befundkonstellation diagnostischer Untersuchungsverfahren wie der zerebralen computer- oder magnetresonanztomographischen Bildgebung, der duplexsonographischen Untersuchung der extra- und intrakraniellen Arterien, der transösophagealen Echokardiographie sowie laborchemischen Befunden (1;81). Bei Makroangiopathien (engl. large-artery atherosclerosis, LAA) handelt es sich meist um arteriosklerotisch bedingte arterioarterielle Embolien oder hämodynamisch verursachte zerebrale Ischämien infolge hämodynamisch relevanter, hochgradiger Stenosen (> 50%) bzw. Dissektionen großer hirnversorgender Arterien. Neben großen, häufig makroangiopathisch oder kardioembolisch verursachten Territorial- und Grenzzoneninfarkten treten lakunäre Infarkte mit etwa 10-20% ebenfalls häufig auf. Lakunäre Infarkte messen weniger als 15mm im Durchmesser und entstehen durch einen Verschluss oder eine höhergradige Lumenverengung kleiner zerebraler Arterien (Endstrominfarkte) (12;69). Häufige Ursachen der „klassischen lakunären Infarkte“ sind mikroangiopathischen Veränderungen mit Mikroatherome und Lipohyalinosen, welche insbesondere bei klinisch asymptomatischen Infarkten nachweisbar sind (12). Klassische lakunäre Infarkte haben eine gute Prognose und eine niedrige Letalitätsrate (16;17). Eine sichere Unterscheidung zwischen echten lakunären und „Lakunen-ähnlichen“ Infarkten, welche durch arterioarterielle oder kardiale Embolien mit Verschluss kleiner arterieller Gefäße verursacht werden können, ist nicht immer einfach. Dies aber prognostisch, diagnostisch und für die weitere Therapieplanung von Interesse. Arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus gelten als klassische Risikofaktorenkonstellation eines echten lakunären Infarktes (1;12). Neue Kenntnisse einer Metaanalyse aus dem Jahr 2005 zeigen, dass allein der arterielle Hypertonus etwas häufiger in Verbindung mit klassischen Lakunen als bei kleinen lakunenähnlichen Infarkten zu finden ist (106).

Pathophysiologisch lässt sich bei der Mehrzahl der ischämischen Schlaganfälle das hypoperfundierte Hirngewebe in drei verschiedene Kompartimente unterteilen: 1. Strukturell geschädigtes Hirngewebe, welches unweigerlich zugrunde geht (Infarktkern), 2. eine äußere Zone (oligämisches Gewebe), in welcher das betroffene Hirngewebe zwar hypoperfundiert ist, jedoch meist ohne Funktionseinschränkungen erhalten bleibt, und 3. ein kritisch minderperfundiertes, funktionell beeinträchtigtes, morphologisch jedoch intaktes Areal - eine dem Infarktkern angrenzende Übergangszone, welche sich im weiteren Verlauf erholen oder aber auch untergehen kann (Penumbra). Hält die Hypoperfusion zerebraler Gewebsanteile über einen längeren Zeitraum an oder verschlechtern sich die regionalen Perfusionsbedingungen innerhalb der Penumbra, kommt es zu einem Absterben der betroffenen Zellen gefolgt von einer fortschreitenden, stufenweisen Infarzierung und Rekrutierung der Penumbra in den Infarkt-

kern. Dies wirkt sich negativ auf den späteren Schweregrad der neurologische Funktionseinschränkungen aus (153). Die genauen Perfusionsgrenzwerte der einzelnen Zonen sind schwer zu bestimmen und variieren innerhalb einer Vielzahl von Studien mit verschiedenen bildgebenden Verfahren. Man geht davon aus, dass bis zu Werten von 50ml/100g/min die normale Zellfunktion durch zerebrale autoregulatorische Mechanismen über eine Steigerung der Sauerstoffextraktion und Vasodilatation zerebraler Gefäße aufrechterhalten werden kann. Sinkt der Blutfluss jedoch auf Werte bis zu 20ml/100g/min, d.h. ca. 50% des unteren Normalwertes, ab, reichen die beschriebenen Kompensationsmechanismen nicht mehr aus und es kommt zu einer neuronalen Funktionsstörung. Unterschreitet der Blutfluss einen Schwellwert um 8ml/100g/min treten irreversible Zellschäden auf, die letztlich zum Untergang des betroffenen Gewebes führen können (19;20). Saver et al. extrapolierten in einer Zusammenschau verschiedener Studienergebnisse einen Zelluntergang von schätzungsweise 1,9 Millionen Neuronen pro Minute infolge makroangiopathischer zerebraler Ischämien (194). Obwohl bei oligämischem Hirngewebe mit heutigen Untersuchungsverfahren morphologische Schäden nicht nachweisbar sind und es selten infarziert, können sekundär auftretende Faktoren wie bspw. ein weiterer Abfall des zerebralen Perfusions- bzw. des systemischen Blutdruckes, das Auftreten eines vasogenen Ödems oder einer Hyperthermie zu einer Verschlechterung der regionalen Perfusion und somit zu einer Rekrutierung primär oligämischen Gewebes sekundär in die Penumbra führen (20). In den vergangenen Jahren ist die akute zerebrale Ischämie durch neue Therapiemöglichkeiten – wie z. B. der fibrinolytischen Therapie und invasiven Gefäßrekonstruktionen - zu einer behandelbaren Notfallkrankung geworden. Dabei kommt der Zeit als limitierender Faktor in der modernen Schlaganfallversorgung eine entscheidende Bedeutung zu. Ziel thrombolytischer und neuroprotektiver Verfahren ist die Rettung des Penumbra-Gewebes (13;14) durch eine frühe arterielle Rekanalisation und Unterbrechung komplexer enzymatischer und chemischer, kalziumvermittelter autodestruktiver Kaskaden (182). Die Vitabilität des Hirnparenchyms hängt von der Höhe des zerebralen Blutflusses ab, welche mithilfe moderner bildgebender Verfahren quantifiziert werden kann. Entscheidend für mögliche Therapieoptionen ist unter Berücksichtigung des Zeitfensters ein schneller Informationsgewinn hinsichtlich des zerebralen Perfusionsstatus und des Vorhandenseins struktureller Läsionen durch den Einsatz bildgebender Verfahren. So konnten experimentelle und klinische Studien zeigen, dass eine frühe Reperfusion des Hirngewebes einer Infarktvergrößerung entgegensteuern und sich positiv auf das klinische Outcome auswirken kann (3;168). In der EPITHET-Studie wurde eine signifikant höhere Reperfuionsrate in Verbindung mit der Applikation von Alteplase bei Patienten mit einem PWI/DWI-Mismatch nachgewiesen (43). Auch scheinen Patienten

mit einem PWI/DWI-Mismatch am stärksten von einer Thrombolyse in einem Zeitfenster von 3-6 Stunden zu profitieren. Schätzungen zufolge wird bei einem nur sehr geringen Anteil von bis zu 2-5% der Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall eine Thrombolyse durchgeführt (125). Derzeit werden Anstrengungen unternommen, weitere Informationen über den möglichen und medizinisch vertretbaren Zeitrahmen des Einsatzes thrombolytischer Substanzen zu gewinnen, insbesondere um Schlaganfallpatienten, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer thrombolytischen Therapie profitieren würden, im Akutfall mithilfe bildgebender Verfahren schnell, genau und sicher zu selektionieren (84). Gegenwärtig befinden sich neue fibrinspezifischere Thrombolytika wie Desmoplase und Tenecteplase in der klinischen Erprobung. Darüber hinaus werden die Sicherheit und der Einsatzmöglichkeit thrombolytischer Verfahren jenseits des Zeitrahmens von 4,5 Stunden bis zu 9 Stunden nach Symptombeginn innerhalb verschiedener Studien weiterhin untersucht (3;42;85).

1.2 Vaskuläre Syndrome des Thalamus

Isolierte Thalamusinfarkte treten im Vergleich zu großen Territorialinfarkten mit ca. 2% relativ selten auf. Jedoch ist der Thalamus bei etwa 20-30% der Ischämien im Versorgungsgebiet der A. cerebri posterior mitbetroffen (29;36). Das klinische Bild ist sehr heterogen. Trotz geringer Größe können thalamische Läsionen zu schweren neurologischen Funktionsstörungen führen (26;248). Als Ursache liegt gewöhnlich eine Perfusionsstörung im Versorgungsgebiet der A. cerebri posterior vor. Während Untersuchungen von Bogousslavsky et al. aus den 1980er Jahren zufolge mikroangiopathische Prozesse häufigste Ursache lakunärer Thalamusinfarkte darstellen, mehren sich zunehmend Hinweise für eine (kardio)embolische Genese – zumindest was das Auftreten paramedianer Thalamusinfarkte betrifft (101;181;248). Thalamische Infarkte anderer Versorgungsgebiete hingegen scheinen ätiologisch wesentlich heterogener zu sein. So kommen z. B. neben kardialen und arterioarteriellen Embolienquellen, mikroangiopathischen Veränderungen und Vasospasmen infolge einer Subarachnoidalblutung, Thrombosen der tiefen Hirnvenen sowie migränöse Hirninfarkte als weitere mögliche Ursachen insbesondere bei jüngeren Patienten in Betracht (181;248). Im Vergleich zu kortikalen und subkortikalen Infarkten haben Thalamusinfarkte sowohl bei Erwachsenen (33;221) als auch bei Kindern (76) hinsichtlich der Wiedererlangung motorischer Fähigkeiten einerseits eine relativ gute Prognose und andererseits eine vergleichsweise niedrige Mortalitätsrate. Infarkte im Versorgungsgebiet der A. thalamoperforans anterior („tuberothalamische Infarkte“) haben hierbei unter den vier klassischen thalamischen Gefäßsyndromen das schlechteste Out-

come. Große longitudinale Studien hinsichtlich der Inzidenz und dem Verlauf thalamischer Syndrome jedoch stehen bislang aus.

Der Thalamus dorsalis (griechisch *θάλαμος/thálamos* für „Schlafgemach/Kammer“) - ein eiförmiges, etwa 3 x 1,5 x 1,5cm großes Konglomerat von Kerngebieten unterschiedlicher Funktion - wird lateral von der Capsula interna durch die Laminae medullares externae getrennt, medial und oben von der Seitenwand bzw. Boden des III. Ventrikel begrenzt. Der Thalamus ist ein paarig angelegtes Gebilde. Ontogenetisch gehört der Thalamus zum Zwischenhirn. Beide Thalami zusammen bilden etwa 80% des Dienzephalons und sind über die Adhaesio interthalamica, einer sekundären Verklebung grauer Substanz, miteinander verbunden. Der vordere Pol des Thalamus wird durch die Stria terminalis des Nucleus caudatus getrennt, während das Pulvinar den hinteren Pol bildet. Der Thalamus spielt als „Relaisstation des zentralen Nervensystems“ eine wichtige Rolle bei der Sammlung, Vernetzung, Modulation und Integration zentralnervöser und aus dem peripheren Nervensystem eintreffender Informationen; diese werden anschließend zum überwiegenden Teil über thalamokortikale Bahnen der Großhirnrinde zugeleitet. Auf diese Weise erhält der Thalamus dorsalis (im Folgenden kurz „Thalamus“) Impulse verschiedener Qualitäten aus unterschiedlichen Körperregionen – so z.B. über die Hör- und Sehbahn, von peripheren Rezeptoren der Haut und innerer Organe, der Formatio reticularis, des Zerebellums und des Hypothalamus. Ein Großteil der vom Thalamus ausgehenden Bahnen endet in unterschiedlichen kortikalen Arealen. Da jeder Reiz, der zu Bewusstsein gelangt, zuvor über thalamokortikale Bahnen den verschiedenen Arealen der Großhirnrinde zugeleitet wird, gilt der Thalamus allgemein als das „Tor zum Bewusstsein“. Im Rahmen der Schmerzwahrnehmung z.B. spielt der Thalamus eine entscheidende Rolle: Schmerzreize werden bereits von ihm in grober Form wahrgenommen, integriert, affektiv moduliert und anschließend zum Kortex weitergeleitet. Darüber hinaus gehören einzelne Kerngebiete (Ncl. ventralis anterior, intralaminäre Kerne v. a. der Ncl. centromedianus, retikuläre Kerne) zu dem sogenannten ascendierenden aktivierenden retikulären System (AARS), einem unspezifischen Wecksystem, welches sich von der Formatio reticularis bis hinauf zum Neokortex erstreckt. Werden Bestandteile des AARS – so z.B. durch ischämische oder traumatische Läsionen - geschädigt, können als Folge Bewusstseinsstörungen auftreten. In Zusammenhang mit dorsomedialen Thalamusläsionen werden ausgeprägte anamnestiche Störungen beschrieben; insbesondere bei Auftreten einer bilateralen Schädigung ist mit schweren anterograden und retrograden Gedächtnisstörungen zu rechnen. Der Thalamus mit seinen vielfältigen Verbindungen zu anderen motorischen Zentren des zentralen Nervensystems – wie beispielsweise den Basalganglien, dem Zerebellum, dem Hirnstamm und motorischen Kor-

texarealen - spielt auch im Rahmen der Regulation der Motorik eine wichtige Rolle (15). Während linksseitige Thalamusläsionen häufiger mit Sprechtriebstörungen einhergehen, treten bei rechtseitigen Läsionen gehäuft Körperschemastörungen mit bspw. kinästhetischen Illusionen, Hemiasomatognosie, Asomatognosie und Anosognosien auf (74). Die Blutversorgung des Thalamus wird im Wesentlichen von vier, überwiegend dem hinteren Stromgebiet der A. cerebri posterior zugehörigen Arterien gewährleistet: den Aa. thalamoperforantes anterior und posterior, der A. choroidea posterior lateralis und der A. thalamogeniculata (siehe Abbildung 2). Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird in diesem Abschnitt auf die in vielen Publikationen verwendeten, verschiedenen englischen Bezeichnungen der den Thalamus versorgenden Arterien verzichtet und ausschließlich die lateinisch-griechische Nomenklatur gewählt.

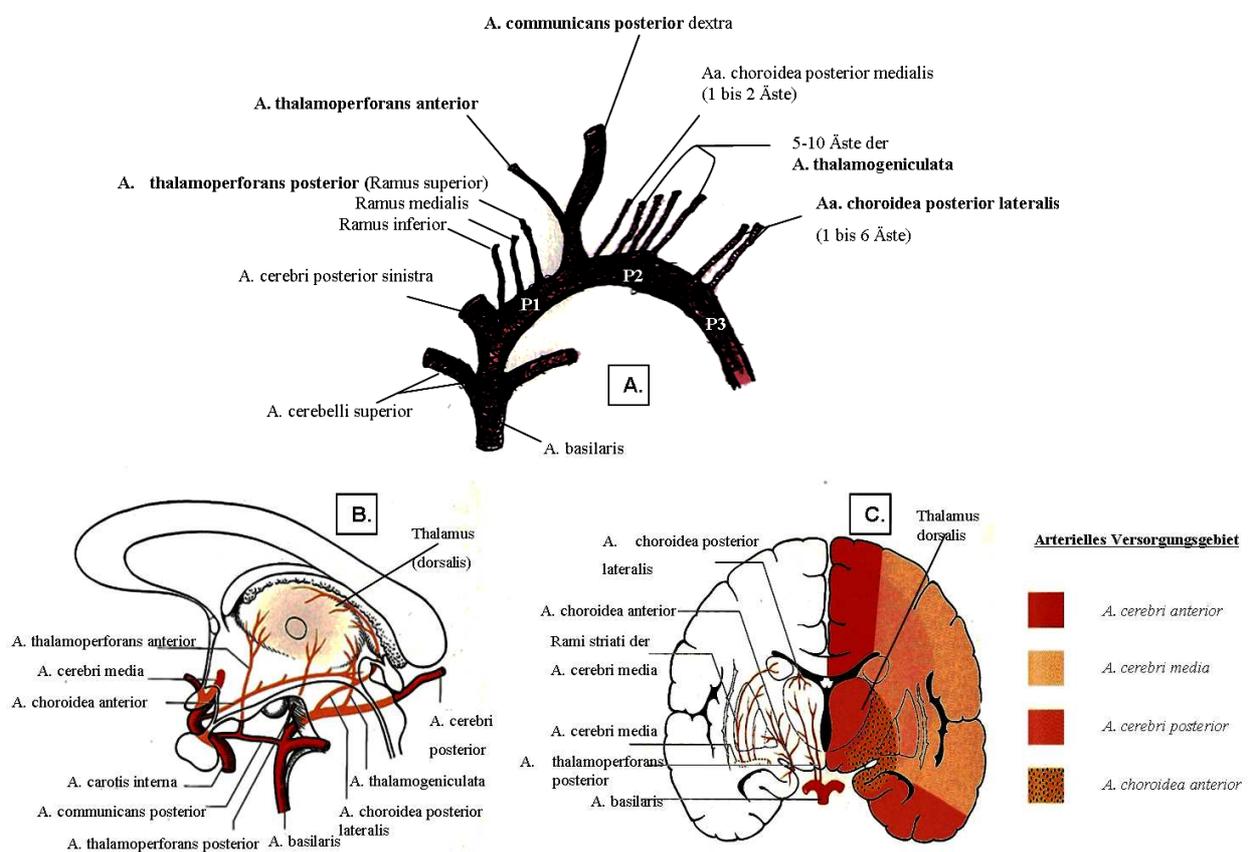


Abbildung 2:

Vereinfachte schematische Darstellung der arteriellen Versorgung des Thalamus mod. nach Bähr und Schmahmann et al.(15;197): A. Gefäßursprung der den Thalamus versorgenden Arterien; B. und C. verdeutlichen den Verlauf und die anatomische Lage der thalamischen Gefäße in Zusammenschau mit der Verteilung der Versorgungsgebiete der großen intrakraniellen Arterien.

Die arterielle Versorgung des Thalamus variiert individuell in Bezug auf das Ursprungsgefäß der genannten Arterien sowie bezüglich ihrer Anzahl, Lage und Versorgungsgebiete (197).

A. thalamoperforans anterior. Die Arteria thalamoperforans anterior (engl. tuberothalamic artery) entspringt dem mittleren Drittel der Arteria communicans posterior und verläuft innerhalb des Thalamus parallel zum Tractus mamillothalamicus. Sie versorgt insbesondere den rostralen Anteil des Thalamus mit folgenden thalamischen Strukturen und Kerngebieten: Ncl. reticularis, Ncl. ventralis anterior, den rostralen Teil des Ncl. venterolateralis, den ventralen Anteil des Ncl. medialis dorsalis sowie den Tractus mamillothalamicus, den ventralen Teil der Lamina medullaris interna und efferenten Verbindungen der Amygdala. Entgegen früherer Annahmen anatomischer Studien von Percheron et al. aus den 1970er Jahren geht man heutzutage davon aus, dass die anterioren Thalamuskern ebenfalls über die Arteria thalamoperforans anterior perfundiert werden (180;197). Bei einem Drittel der Normalbevölkerung ist diese Arterie jedoch nicht angelegt (26); die anterioren Thalamuskern werden in diesem Fall durch die Arteria thalamoperforans posterior mitversorgt. Perfusionsstörungen im Versorgungsgebiet der A. thalamoperforans anterior führen zu schweren neuropsychologischen Defiziten. Fluktuierende qualitative und quantitative Bewusstseinstörungen zu Beginn des Infarktes (insbesondere zeitliche Orientierungsstörungen), Apathie, Abulie, Apraxien, Akalkulie, Antriebsstörungen, Veränderungen der Persönlichkeit sowie Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnis und des Lernvermögens stehen dabei im Vordergrund. Die genannten Symptome sind insbesondere bei linkshemispheriellen Läsionen stark ausgeprägt und werden nicht selten von Dysphasie begleitet, wenn der Ncl. venterolateralis mitbetroffen ist. Rechtsseitige Infarkte hingegen gehen häufig mit einem Hemineglect und kognitiven Defiziten im Bereich der visuellen räumlichen Verarbeitung von Informationen wie auch des visuellen Gedächtnis einher. Ischämien im Versorgungsgebiet der A. thalamoperforans anterior können zu einer choreatisch-athetotischen Bewegungsunruhe und Kontrakturstellung der Hand in Pronations- und Flexionstellung (die sogenannte Thalamushand) führen. Auch können ein Intentions- oder Ruhetremor auftreten (15). Entgegen der allgemein angenommenen Ansicht führen Foix et Hillemand die Thalamushand auf eine Ischämie im Versorgungsgebiet der inferolateralen Arterien der A. thalamogeniculata zurück (70).

A. thalamoperforans posterior. Die Arteria thalamoperforans posterior (engl. paramedian artery) wird auch als Ramus superior der interpedunculären Arterien bezeichnet (231) und entspringt wie der Ramus inferior und Ramus medialis dem P1-Segment der A. cerebri posterior (engl. mesencephalic artery). Ramus medialis und - inferior versorgen pontine und mesencephale Strukturen. Ischämien innerhalb ihres Versorgungsgebiets - wie sie im Rahmen eines Basilariskopfverschlusses auftreten - können zu einem Locked-in-Syndrom führen (197). Des Weiteren werden bei Patienten mit einer Ischämie im Bereich der A. thalamoperforans poste-

rior unter Einbeziehung des Mesenzephalon Blepharospasmen in Kombination mit vertikalen Blickparesen beschrieben (26). Das Versorgungsgebiet der A. thalamoperforans posterior schließt sowohl die intralaminären Thalamuskern (Ncl. centromedianus, Ncl. centrolateralis, Ncl. parafascicularis) als auch den posteromedialen Teil des Ncl. Venterolateralis, die Lamina medullaris interna, den venteromedialen Anteil des Pulvinar und den Ncl. parafascicularis thalami ein. In einigen Fällen werden auch der Ncl. lateralis dorsalis, der Ncl. lateralis posterior und der Ncl. ventralis anterior von der A. thalamoperforans posterior versorgt. In Abhängigkeit des Gefäßursprungs (siehe Abbildung 3) und der Lokalisation des stenosierenden bzw. okkludierenden Gefäßprozesses kann es im Rahmen eines Infarktgeschehens klinisch zu unterschiedlichen Ausfallssymptomen kommen. Primär stehen hierbei Vigilanzminderungen (insbesondere bei bilateralen Infarkten in starker Ausprägung begleitet von Hypersomnolenz und Dysphonie, mitunter auch komatöse Zustände), temporäre Desorientierung, Gedächtnisstörungen, Beeinträchtigung des Lernvermögens und des autobiographischen Gedächtnisses sowie Konfabulationen im Vordergrund. Allerdings sind im Zusammenhang mit paramedianen Thalamusinfarkten noch weitere Symptome wie das Auftreten einer kontralateralen Asterixis, Hemineglect und Blepharospasmen beschrieben worden (26).

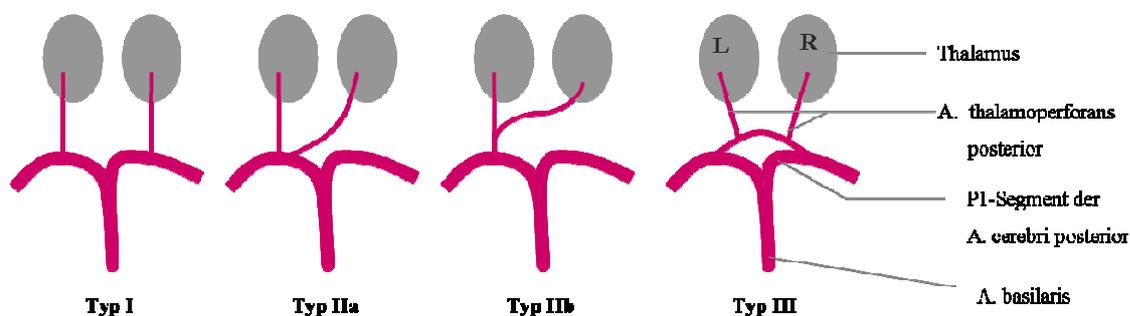


Abbildung 3:

Einteilung der verschiedenen Abgangstypen der A. thalamoperforans posterior nach Percheron

Paramediane Thalamusinfarkte sind häufig und machen etwa 35% aller thalamischen Infarkte aus (36). In der Mehrzahl der Fälle (bis zu 50%) sind bei einem bilateralen Thalamusinfarkt ausschließlich die Gefäßterritorien der Aa. thalamoperforantes posterior betroffen - insbesondere dann, wenn beide Arterien über das gleiche Gefäß versorgt werden- (26;140). Seltener werden bilaterale Ischämien im Thalamus durch Ischämien mehrerer, unterschiedlicher thalamischer Arterien (140;229) oder durch eine venöse Abflussstörung der Vv. cerebri internae im Rahmen einer tiefen Sinusvenenthrombose verursacht (103;138). Infolge einer bilateralen Läsion der medialen Thalamuskern kann sich eine sogenannte „thalamische Demenz“ entwi-

ckeln, einhergehend mit progredientem Abbau aller intellektuellen Hirnfunktionen und zunehmender Desorientiertheit, Affektnivelierung und Antriebslosigkeit. In Abhängigkeit der Infarktlokalisation können Dysphasien (linkshemisphäriell bedingt) oder Störungen der visuellen Raumorientierung (rechtshemisphäriell bedingt) hinzutreten. Während fluktuierende Bewusstseins- und Vigilanzzustände meist Ausdruck einer akuten thalamischen Ischämie sind, können Verwirrtheits- und Agitationszustände sowie affektive Störungen (Aggression, Apathie) auch nach der Akutphase persistieren. Die Intensität der Bewusstseins- und Vigilanzminderung nimmt im Anschluss an die Akutphase oftmals ab, während Verwirrtheits- und Agitationszustände sowie affektive Störungen (Aggression, Apathie) auch nach der Akutphase anhalten können.

A. choroidea posterior lateralis et medialis. In unmittelbarer Nähe der *A. communicans posterior* entspringen ein bis zwei Äste der *A. choroidea posterior medialis* vom distalen P1 - oder proximalen P2-Segment der *A. cerebri posterior* und versorgen folgende diencephale Strukturen: Ncl. subthalamicus, Mesenzephalon, den medialen Teil des Corpus geniculatum mediale, die posterioren Anteile des Ncl. centromedianus und des Ncl. centrolateralis sowie das Pulvinar (26;110;178-180;231). Kontrovers diskutiert wird die Aussage Percherons, nach welcher ein Teil der anterioren Thalamuskern ebenfalls über die *A. choroidea posterior medialis* perfundiert wird (180;231). Das Corpus geniculatum laterale, die inferolateralen Anteile des Pulvinars sowie der Ncl. dorsalis lateralis und der Ncl. posterior lateralis werden über ein bis sechs Äste der *A. choroidea posterior lateralis* mit Blut versorgt. Isolierte Ischämien im Versorgungsgebiet der beiden Arterien sind selten. Bei Ischämien im Bereich der lateralen Äste der *A. choroidea posterior* kommt es zu Sehstörungen (insbesondere zu homonymen Quadrantenanopsien), Hemihypästhesien, transkortikaler Aphasie und Gedächtnisstörungen (197).

A. thalamogeniculata. Die lateralen Anteile des Thalamus, insbesondere die venteroposterioren Thalamuskern, die äußere Hälfte des Corpus geniculatum mediale, ventrale und laterale Anteile des Ncl. ventralis lateralis, der Ncl. dorsalis lateralis sowie rostrale und laterale Anteile des Pulvinars werden von fünf bis zehn Ästen der *A. thalamogeniculata* versorgt, welche ebenfalls dem P2-Segment der *A. cerebri posterior* entspringt. Auch sie werden als inferolaterale Arterien des Thalamus bezeichnet und entsprechend ihres Versorgungsgebietes in drei Untergruppen unterteilt (26;180;231). Infarkte im Bereich der inferolateralen Arterien können zu dem von Déjerine und Roussy beschriebenen Thalamussyndrom führen, welches das Auftreten einer vollständigen Hemianästhesie bzw. eines die gesamte Körperhälfte betreffenden somatosensorischen Diskriminationsdefizits in Kombination mit Ausfall der propriozeptiven Empfindungen und taktilen Lokalisationsproblemen umfasst. Weitere Kennzeichen sind spon-

tan auftretende Schmerzen, somatosensorische Hypersensibilität und Chorea. Parietale Läsionsmuster können diese Symptome klinisch imitieren und werden deshalb als „pseudothalamische“ Syndrome bezeichnet (74). Aufgrund der hohen Anzahl und Komplexität inferolateraler Arterien mit der Versorgung unterschiedlicher Kerngebiete ist das klinische Beschwerdebild nicht immer einheitlich. Es zeichnet sich durch eine hohe Variabilität aus und ist klinisch topographisch nicht immer einfach zuzuordnen.

1.3 Bildgebende Untersuchungsverfahren und ihre Bedeutung für die zerebrale Perfusionsmessung

Bildgebende Verfahren sind zunehmend zu einem etablierten Bestandteil der Diagnostik und Therapie vieler neurologischer Erkrankungen geworden. Sie haben in den letzten Jahren enorme Weiterentwicklungen erfahren. Die häufigste Indikation einer zerebralen Bildgebung stellen zerebrovaskuläre Erkrankungen dar. Um eine weiterführende diagnostische Abklärung ischämischer Hirninfarkte zu ermöglichen, werden folgende Anforderungen an bildgebende Verfahren gestellt: 1. Ein eindeutiger Ausschluss einer intrazerebralen Blutung oder Subarachnoidalblutung, 2. Die Möglichkeit einer frühzeitigen, einfachen und zuverlässigen Detektion und Lokalisation zerebraler Ischämien sowie einer sicheren Differenzierung zwischen bereits untergegangenem, zerstörten und noch potentiell vitalem Hirngewebe, 3. Genaue Erfassung und Beurteilung des zerebralen Gefäßsystems, der Perfusion, des Hirnparenchyms, und der Penumbra sowie Identifikation möglicher intravasaler Thromben, 4. Letztlich sollten die gewonnenen Informationen zu einer schnellen Entscheidungsfindung adäquater Therapiemaßnahmen und prognostischer Aussagen hinsichtlich des klinischen Verlaufs führen. Im Idealfall erfolgen die Untersuchungen möglichst nichtinvasiv, patientenschonend, und sind beliebig wiederholbar, breit verfügbar sowie flexibel einsetzbar. Ziel ist es, bei einem geringen Kosten- und Zeitaufwand durch objektivierbare, untersucherunabhängige Messungen quantitative Aussagen über die zerebrale Perfusion des gesamten Hirngewebes treffen zu können. Ein bildgebendes Verfahren, welches alle genannten Anforderungen erfüllt, existiert zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht. Der folgende Abschnitt gibt einen kurzen Überblick über aktuelle, teils etablierte, teils experimentelle Perfusionsverfahren und ihren Stellenwert in der Schlaganfalldiagnostik.

1.3.1 Positronenemissionstomographie

Positronenemissionstomographische Untersuchungen stellen auch heutzutage im Zeitalter alternativer etablierter Verfahren noch den Goldstandard für quantitative Messungen der Hirndurchblutung dar (156). Im Gegensatz zu allen anderen Perfusionsverfahren können mit ihrer Hilfe nicht nur Informationen über den regionalen Perfusionszustand des Hirngewebes gewonnen sondern auch Aussagen über die neuronale Stoffwechselaktivität getroffen werden. Die Positronenemissionstomographie (PET) erlaubt durch die Erfassung positronenemittierender Radioisotopenkonzentrationen die Messung einer großen Bandbreite physiologischer Parameter, welche nicht nur eine Beurteilung der zerebralen Perfusion und des Glukosestoffwechsels ermöglichen, sondern durch Bestimmung von Neurorezeptoren und -transmittern auch Informationen über die neuronale Integrität liefern (96;173). Quantitative Messungen des zerebralen Blutfluss (CBF), des zirkulierenden zerebralen Blutvolumens (CBV), des Sauerstoffverbrauchs sowie der zerebrale Sauerstoffextraktionsrate (OEF) können genauen Aufschluss über den Schweregrad einer zerebralen Ischämie geben (98;152). Sie tragen als wichtige Surrogatmarker zur Differenzierung irreversibel geschädigtem Hirngewebe und kritisch hypoperfundierten Arealen mit potentiell reversiblen Funktionsstörungen bei. Genaue CBF-Schwellenwerte sind nicht einfach zu ermitteln, da sie von der Ischämiedauer abhängen und diese bei den meisten Patienten jedoch nur schwer exakt zu eruieren ist (19;96;97). Da der zerebrale Blutfluss Schwankungen unterworfen ist und CBF-Werte keine direkten Aussagen über die Vitalität des Gewebes erlauben, müssen für die genaue Beurteilung einer Ischämie weitere Parameter herangezogen werden. So z.B. kann die Verwendung des zentralen Benzodiazepinrezeptorliganden ¹¹C-Flumazenil eine Abgrenzung irreversibel geschädigter Hirngebiete erleichtern. ¹¹C-Flumazenil dient als semiquantitativer Marker für die kortikale Zellintegrität und korreliert signifikant mit dem irreversiblen kortikalen Zellschaden (96). Trotz hoher Reliabilität der Untersuchungsergebnisse spielen PET-Verfahren in der klinischen Routinediagnostik zerebrovaskulärer Erkrankungen eine untergeordnete Rolle und sind bislang wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten. Ein flächenhafter Einsatz ist durch die Komplexität des mit diesen Verfahren verbundenen Aufwands, der relativ geringen räumlichen Auflösung im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren und den hohen finanziellen, zeitlichen und logistischen Aufwand erheblich limitiert. Des Weiteren können weder präzise und zuverlässige Informationen über vorhandene Gefäßpathologien noch über nicht vaskuläre Ursachen als mögliche Differentialdiagnosen eines Schlaganfalls gewonnen werden. Zur Bestimmung der oben genannten Perfusionsparameter sind meist arterielle Blutentnahmen erforderlich, welche als relativ invasive Maßnahme nicht bei allen Patienten durchgeführt werden

können (z.B. im Rahmen von Kontraindikationen, Zustand nach Lysetherapie, Unruhezustände).

1.3.2 Computertomographische Verfahren

Die Computertomographie (CT) ist das derzeit am häufigsten eingesetzte und am breitesten verfügbare Untersuchungsverfahren in der Schlaganfalldiagnostik. Mehrere computertomographische Verfahren können in einer Sitzung kombiniert werden; auch sind sie im Allgemeinen etwas kostengünstiger und durch kurze Aufnahmezeiten zeitsparender als magnetresonanztomographischen Verfahren (200). Zerebrale Blutungen als wichtigste Differentialdiagnose des ischämischen Schlaganfalls können schnell und zuverlässig ausgeschlossen werden. Darüber hinaus können wichtige Informationen über den Perfusionszustand des Hirngewebes gewonnen werden, die hinsichtlich des individuellen therapeutischen Nutzens einer thrombolytischen Therapie und zur Verlaufsbeurteilung des Infarktes als hilfreich erweisen können (170;200). Im Gegensatz zur Kernspintomographie korreliert die visuell dargestellte Strahlendichte linear mit der lokalen Kontrastmittelkonzentration im Gewebe. Die dynamische Perfusionscomputertomographie (PCT) erlaubt die Messung einer Reihe von Perfusionsparametern: die quantitative Bestimmung des CBV, die Erfassung der mittleren Transitzeit (MTT), der Zeit bis zur maximalen Signalintensität (TTP) und des zerebralen Blutflusses (CBF). Diese Parameter können allerdings nur für einen beschränkten Bereich und nicht für das gesamte Hirngewebe bestimmt werden: PET-PCT-Vergleichsuntersuchungen zeigten, dass die berechneten CBF-Werte in der PCT bei Einbeziehung vaskulärer Messwerte überschätzt werden (139). TTP und MTT erwiesen sich hinsichtlich der Detektion zerebraler Ischämien als robuste und zuverlässige Parameter (200;256). Obwohl mithilfe der PCT zwischen irreversibel geschädigtem Hirnparenchym und Penumbra unterschieden werden kann, ist sie weniger sensitiv als vergleichbare MR-Verfahren. Lakunäre Infarkte und Perfusionsdefizite in der hinteren Schädelgrube lassen sich mit der PCT im Gegensatz zu diffusionsgewichteten MR-Aufnahmen (DWI) nicht zuverlässig detektieren (170). Weitere Limitationen bestehen in der bei allen CT-Verfahren zugrunde liegenden Strahlenexposition und der bei einigen Untersuchungen einhergehenden Kontrastmittelapplikation. Aufgrund der genannten Limitationen wird die Durchführung einer dynamischen PCT zur Perfusionsmessung derzeit ausschließlich bei mangelnder Verfügbarkeit oder bestehender Kontraindikation gegenüber kernspintomographische Untersuchungen empfohlen (170;255). Bei Xenon-CT und SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) handelt es sich ebenfalls um CT-gesteuerte Perfusionsverfahren. Das Xenon-CT erlaubt quantitative Messungen des zerebralen Blutflusses mit einer

relativ hohen räumlichen Auflösung, die eine Unterscheidung von Infarktkern und Penumbrawebe sowie eine Abschätzung der zerebrovaskulären Reservekapazität ermöglicht. Die für diese unterschiedlich perfundierten Hirnregionen postulierten CBF-Schwellenwerte stimmen mit positronenemissionstomographisch ermittelten Daten weitgehend überein (19;116). Das Xenon-CT kann nützliche Informationen hinsichtlich einer Risikostratifizierung und Einschätzung der Eignung von Schlaganfallpatienten für eine thrombolytische Therapie liefern. Firlík et al. postulierten, dass sich anhand der Größe eines Perfusionsdefizits und der Höhe der lokalen CBF-Werte die Wahrscheinlichkeit des Auftretens und der Schweregrad unerwünschter Komplikationen prognostizieren lassen (67). Das Xenon-CT ist ein gut validiertes, standardisiertes Verfahren, welches durch die weite Verbreitung von Computertomographen theoretisch breit verfügbar ist. Klinisch wird es jedoch nur selten angewandt, da es mit einem hohen logistischen Aufwand verbunden und das Inhalieren des Gasgemischs (28% stabiler Xenon und 72% Sauerstoff) für die oft schwerkranken Patienten belastend ist bzw. Patienten hierzu ggf. intubiert werden müssen. Bei Schwerstkranken und Patienten mit Lungenerkrankungen führen eine verminderte Lungenkapazität und geringere Compliance oft zu einer Unterschätzung der realen CBF-Werte von bis zu 20% (244). Xenon ist zudem nur in speziellen Zentren verfügbar. Aufgrund seines sedierenden Nebeneffekts ist es notwendig, Patienten während der Untersuchung kontinuierlich zu überwachen. Obwohl das Xenon-CT mit anderen CT-Techniken wie beispielweise der computertomographischen Angiographie (CTA) oder dem kraniellen Nativ-CT kombiniert werden kann, ist dieses Untersuchungsverfahren auf die alleinige Bestimmung des zerebralen Blutflusses als Perfusionsparameter beschränkt. Ähnlich verhält es sich mit der SPECT. Bei diesem Verfahren werden technetium- oder xenonhaltige Radioisotope injiziert, welche die Blut-Hirn-Schranke passieren und abhängig vom zerebralen Blutfluss von Neuronen und Gliazellen in unterschiedlicher Konzentration aufgenommen werden (145). Auch dieses Verfahren erlaubt eine Differenzierung von ischämisch reversibel und irreversibel geschädigtem Hirngewebe sowie eine frühere Detektion zerebraler Infarkte als dies mit einer konventionellen CT möglich ist. Zerebrovaskuläre Reservekapazität als auch akute und chronische zerebrale Infarkte können mit der Xenon-CT beurteilt werden. Die Messungen beschränken sich allerdings auch hier auf die Erfassung eines einzelnen Perfusionsparameters: des relativen zerebralen Blutflusses (rCBF). Die eingeschränkte Verfügbarkeit der Radioisotope, die relativ schlechte räumliche Auflösung und die Notwendigkeit eines zweiten bildgebenden Verfahrens für eine anatomische Korrelation der erhobenen Messwerte lassen dieses Verfahren für die klinische Schlaganfalldiagnostik derzeit als ungeeignet erscheinen.

1.3.3 Magnetresonanztomographische Untersuchungsverfahren

Die Magnetresonanztomographie (MRT) gehört zu den etabliertesten und vielseitigsten bildgebenden Verfahren. Sie hat in den letzten Jahren insbesondere im Hinblick auf die Selektion geeigneter Thrombolysekandidaten auch außerhalb des Lysefensters zunehmend an Bedeutung gewonnen und wird gemäß internationaler Leitlinien auch als Verfahren der ersten Wahl in der Akutdiagnostik des Schlaganfalls empfohlen (156). Die MRT hat im Laufe der Zeit andere, bis dato als Goldstandard gehandelte Untersuchungsverfahren weitestgehend abgelöst: bspw. sollte bei Verdacht auf eine arterielle Dissektion zunächst eine magnetresonanztomographische Angiographie (MRA) – und nicht wie früher empfohlen eine konventionelle digitale Subtraktionsangiographie (DSA) – durchgeführt werden. Grund hierfür sind die geringe Invasivität und beliebige Wiederholbarkeit des MRT. Da jedoch mit der MRA eine hochgradige Stenose nicht immer sicher von einem Gefäßverschluss abgegrenzt werden kann, ist es in einigen Fällen notwendig, präoperativ zur Diagnosesicherung eine DSA durchzuführen.

Die MRT erfasst eine Vielzahl von Daten. Somit können ohne Strahlenbelastung wertvolle Informationen über die strukturelle Integrität, den Diffusions- und Perfusionsstatus des gesamten Gehirns sowie über den Zustand des Gefäßsystems gewonnen werden. Zerebrale Mikroblutungen, welche sich mithilfe der konventionellen CT nicht darstellen lassen, können mittels sogenannter T2*-Aufnahmen nachgewiesen werden. Frische intrazerebrale Blutungen lassen sich dabei gut von älteren differenzieren: Diese Aufnahmetechnik steht der CT bzgl. der Detektion intrazerebraler Blutungen in nichts nach (156;170). Zerebrale Ischämien können mithilfe von MRT-Verfahren aufgrund der differenzierteren Darstellung des Hirnparenchyms leichter und zuverlässiger identifiziert werden als mit der CT, da Ischämiefrühzeichen im CT oftmals auch von erfahrenen Neuroradiologen nicht erkannt werden (245). Die Kombination von diffusions- und perfusionsgewichteten Bildern (DWI/PWI) hat sich im Rahmen der differentialdiagnostischen Abklärung akuter ischämischer Hirninfarkte als Standardprozedere weitestgehend etabliert. Während die DWI Aufschluss über das Diffusionsverhalten von freien Wassermolekülen gibt - und somit indirekt auch über das Vorliegen eines bestehenden (prognostisch ungünstigen) Zellödems -, erlaubt die PWI die relative Messung der regionalen Hirnperfusion. Der Zusammenbruch intrazellulärer, energieabhängiger Stoffwechselprozesse führt zu einem intrazellulären Ödem und Verschmälerung des Extrazellularraums. Dies führt durch konsekutive Verringerung der Diffusionskapazität freier Wassermoleküle zu einer Erhöhung des in der DWI bestimmten Diffusionskoeffizienten (ADC). Dieser stellt ein prognostisch wichtiger Parameter dar. Die DWI zeichnet sich durch eine sehr hohe Sensitivität und

Spezifität bei der Detektion zerebraler Ischämien aus. Eine Signalanhebung in diffusionsgewichteten Aufnahmen (DWI) tritt bei einem ischämischen Schlaganfall bereits wenige Minuten nach Symptombeginn auf. Ischämiezeichen können damit schneller als bei CT-gesteuerten Aufnahmen im Hirnparenchym nachgewiesen werden und ermöglichen im Frühstadium eine genauere Beurteilung der Infarktausdehnung (35). In mehreren Studien konnten auch bei einem Teil der TIA-Patienten DWI-Läsionen nachgewiesen werden (35;120;143). Der Nachweis eines DWI/PWI-Mismatch spielt als wichtiger Surrogatmarker bei vielen Thrombolysestudien eine wichtige Rolle. In verschiedenen Studien verdichten sich die Hinweise, dass das DWI/PWI-Mismatch umfassende Hirnareal nicht nur Penumbra sondern auch oligämisches Gewebe beinhaltet (43;121;233). MRT-PET-Vergleichsstudien wiesen nach, dass DWI-Läsionen nicht nur - wie früher angenommen - irreversibel geschädigtes Gewebe sondern höchstwahrscheinlich auch Penumbragewebe beinhalten (80;121). Im Akutstadium aufgetretene Signalanhebungen in der DWI lassen sich bei einem Teil der TIA-Patienten später nicht mehr nachweisen (201). Die Ergebnisse einer Studie von Cvorovic et al. weisen darauf hin, dass pathologische Veränderungen des ADC und der MTT zwar auf das Vorliegen einer zerebralen Ischämie hinweisen können. Irreversible neuronale Zellschäden lassen sich damit jedoch nicht zuverlässig nachweisen (41). Eine genaue Abgrenzung der Penumbra gegenüber dem Infarktkern lässt sich folglich nicht allein durch ein DWI/PWI-Mismatch erreichen.

Mit dem derzeit noch experimentellen BOLD-MRT-Verfahren (BOLD, englische Abkürzung für Blood Oxygen Level-Dependent) wird der Anteil an desoxygeniertem Hämoglobin im Blut bestimmt. Hiermit lassen sich Rückschlüsse auf den zerebralen Blutfluss (CBF), den Sauerstoffverbrauch und die zerebrale Sauerstoffextraktionsrate (OEF) ziehen (77). In Kombination mit anderen MRT-Verfahren stellt das BOLD-MRT einen innovativen Ansatz dar, mit dessen Hilfe künftig eine genauere Differenzierung des irreversibel geschädigten Gewebes von der Penumbra möglich sein könnte. Die fehlende, einheitliche Standardisierung der MR-Verfahren – insbesondere bei der Berechnung der Perfusionsparameter - und individuelle Faktoren wie die Ischämieempfindlichkeit des Gewebes erschweren einen direkten Vergleich absoluter Perfusionswerte und damit auch die Bestimmung repräsentativer Schwellenwerte für die einzelnen Ischämiezonen. Die Berechnung von CBF-Werten unterliegt starken Schwankungen. Alternativ zur PWI werden in einem anderen MR-Verfahren, dem sogenannten Arterial Spin Labeling (ASL), Relaxationszeiten der extrakraniell magnetisch invertierter Protonen im Gefäßsystem gemessen. Dies soll künftig eine Beurteilung der zerebralen Perfusion ohne Kontrastmittelapplikation ermöglichen.

Trotz der erheblichen Vorteile, die MRT-Verfahren insbesondere in der Akutdiagnostik des ischämischen Schlaganfalls aufweisen, gibt es auch Limitationen: Zum einen sind sie verglichen mit anderen Perfusionsverfahren wie der CT oder der Sonographie relativ zeitaufwendig und kostenintensiv. Zum anderen ist die Durchführung entsprechender Untersuchungen bedingt durch die Größe der Geräte ortsgebunden und damit unflexibel. Eine kontinuierliche Überwachung der zerebralen Perfusion im zeitlichen Verlauf ist technisch und logistisch nicht möglich. Agitierte Patienten oder solche mit klaustrophobischen Angsterkrankungen, Adipositas per magna, ferromagnetischen Implantaten, Schrittmachern, bestimmten Neurostimulatoren, Cochleaimplantaten und speziellen künstlichen Herzklappenmodellen können nicht untersucht werden.

1.3.4 Ultraschallgestützte Perfusionsverfahren

Nachdem die transkranielle farbkodierte Duplexsonographie zu einem festen Bestandteil der Routinediagnostik zerebrovaskulärer Erkrankungen geworden ist und der Einsatz von Echosignalverstärkern zu einer wesentlichen Erleichterung der Beurteilung hirnersorgender Gefäße auch unter schwierigen Insonationsbedingungen geführt hat, ermöglichen kontrastmittelgestützte Ultraschallperfusionsverfahren nun auch Einblicke in die Durchblutung des Hirnparenchyms bis in die Mikrozirkulation hinein. Obwohl es sich um ein vergleichsweise neues Perfusionsverfahren handelt, bietet es gegenüber den zuvor beschriebenen Untersuchungsverfahren insbesondere hinsichtlich der Praktikabilität deutliche Vorteile. Mobile Ultraschallgeräte ermöglichen einen direkten Einsatz sowohl am Krankenbett als auch intraoperativ ohne großen logistischen, zeitlichen oder apparativen Aufwand. Damit eignen sich Ultraschallverfahren ebenso für die Akut- als auch für die Verlaufsdagnostik. Unter dem Aspekt der Kostengünstigkeit und der Möglichkeit entsprechende Untersuchungen - zumindest theoretisch - innerhalb kürzester Zeit beliebig oft zu wiederholen, ohne dass der Patient hierbei einem potentiellen Risiko (wie z. B. einer Strahlenbelastung) ausgesetzt wäre, ist die Ultraschalltechnik anderen etablierten Perfusionsverfahren überlegen.

Die Ultraschallperfusionsbildgebung ermöglicht durch Filterung und graphische Verarbeitung kontrastmittelspezifischer Ultraschallfrequenzen den Nachweis intravaskulärer Echosignalverstärker. Ultraschallperfusionsverfahren werden deshalb auch als Harmonic Imaging-Verfahren bezeichnet. Erste Anwendungsstudien am Herzen zeigten in vivo gute Übereinstimmungen zwischen der Lokalisation post mortem nachgewiesener myokardialer Infarkte bzw. ischämisch bedingter regionaler Wandbewegungsstörungen und der mit einem Ultra-

schallperusionsverfahren dargestellten Areale mit einem ausbleibenden Signalanstieg nach Injektion eines Echosignalverstärkers (68;148;184). Weitere Untersuchungen demonstrierten, dass diese Verfahren auch zur qualitativen Beurteilung regionaler Perfusionsverhältnisse anderer parenchymatöser Organe wie Leber, Pankreas oder Niere erfolgreich eingesetzt werden können (86;124;199;232). Das sogenannte Phaseninversions-Harmonic Imaging ermöglicht eine sensitive Darstellung hepatischer und pankreatischer Läsionen (Sensitivität 95-100%) (111;124).

Seit ersten tierexperimentellen Studien und Untersuchungen an gesunden Probanden Ende der neunziger Jahre haben neurosonologische Perfusionsverfahren eine starke technische Weiterentwicklung erfahren (187;206;207;251).

Kontrastmittelgestützte Ultraschallverfahren liefern nicht nur wichtige diagnostische Informationen, sondern könnten zukünftig vielleicht auch in der kausalen Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls eingesetzt werden (5).

1.4 Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Mit einem Anteil von 10-20% der akut aufgetretenen zerebralen Ischämien sind lakunäre Infarkte als häufig anzusehen (12;81). Über die Darstellbarkeit und Perfusionscharakteristika großer Territorialinfarkte im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media im Akutstadium (<48 Stunden) mittels Ultraschall liegen bereits erste Erfahrungswerte vor. Über die Perfusionsseigenschaften und Darstellbarkeit kleiner zerebraler Infarkte hingegen ist nur wenig bekannt (65). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden subkortikal im Bereich des Thalamus gelegene Infarkte mit Hilfe des Phaseninversions-Harmonic Imaging untersucht.

Folgenden Fragestellungen wird hierbei nachgegangen:

1. Welchen Durchmesser muss ein subkortikal gelegener ischämischer Hirninfarkt mindestens aufweisen, um mit Hilfe des Phaseninversions-Harmonic Imaging sicher dargestellt werden zu können?
2. Wie stellen sich genannte Infarkte mithilfe des genannten Verfahrens morphologisch dar? Durch welche Perfusionsseigenschaften zeichnen sie sich im Vergleich zu intakten Hirnstrukturen der diencephalen Schnittebene aus?
3. Inwiefern wird die Detektion eines Perfusionsdefizits durch Faktoren wie der Größe des Infarktes, dem Infarktalter und der Sondenposition beeinflusst?

2 Material und Methoden

2.1 Physikalische Grundlagen der Sonographie

Den ersten Grundstein zur technischen Nutzung von Ultraschallwellen legten 1880 die Brüder Pierre und Jacques Curie mit der Entdeckung des piezoelektrischen Effekts. Eingang in die Medizin hingegen fand der Ultraschall erst 1941. Damals untersuchte der österreichische Neurologe Karl Dussik mithilfe dieses Verfahrens die Beurteilbarkeit der Gehirnventrikel. Seither haben sonographische Untersuchungsverfahren eine rasante und fundamentale Wandlung erfahren; sie sind aus dem klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken.

2.1.1 Physikalische Eigenschaften der Ultraschallwellen

Schallwellen sind mechanische Schwingungen, die sich durch Übertragung von kinetischer Energie auf benachbarte Atome und Moleküle in Form gerichteter periodischer Dichteänderungen wellenförmig innerhalb eines Mediums fortpflanzen. Die Ausbreitung von Schallwellen ist an das Vorhandensein eines elastischen, komprimierbaren Mediums wie beispielsweise Luft, Flüssigkeiten oder Gewebe gebunden. Eine Schallausbreitung in einem Vakuum ist nicht möglich. Die durch Ultraschall induzierte Schwingung führt zu einer periodisch wiederkehrenden, alternierenden Annäherung (Kompression) bzw. Entfernung (Dekompression) benachbarter Teilchen. Die angeregten Teilchen schwingen hierbei in der Regel parallel zur Schallausbreitungsrichtung (siehe Abbildung 4), wobei die Anzahl der in einer Sekunde vollzogenen Partikelschwingungen in einem Medium der Frequenz f der Schallwelle entspricht. Unter der Voraussetzung eines festen und gleichbleibenden räumlichen Abstands zwischen Sender, Empfänger und Reflektor bleibt die Frequenz f gewöhnlich konstant. Sie verhält sich antiproportional zur Schwingungsdauer T (siehe Abbildung 4) und wird in Megahertz [MHz] angegeben. Schallwellen mit einer Frequenz über 20kHz werden als Ultraschall bezeichnet und liegen außerhalb des menschlichen Wahrnehmungsvermögens. Diagnostisch genutzt werden in der Regel Frequenzen zwischen 1 und 20 MHz (94).

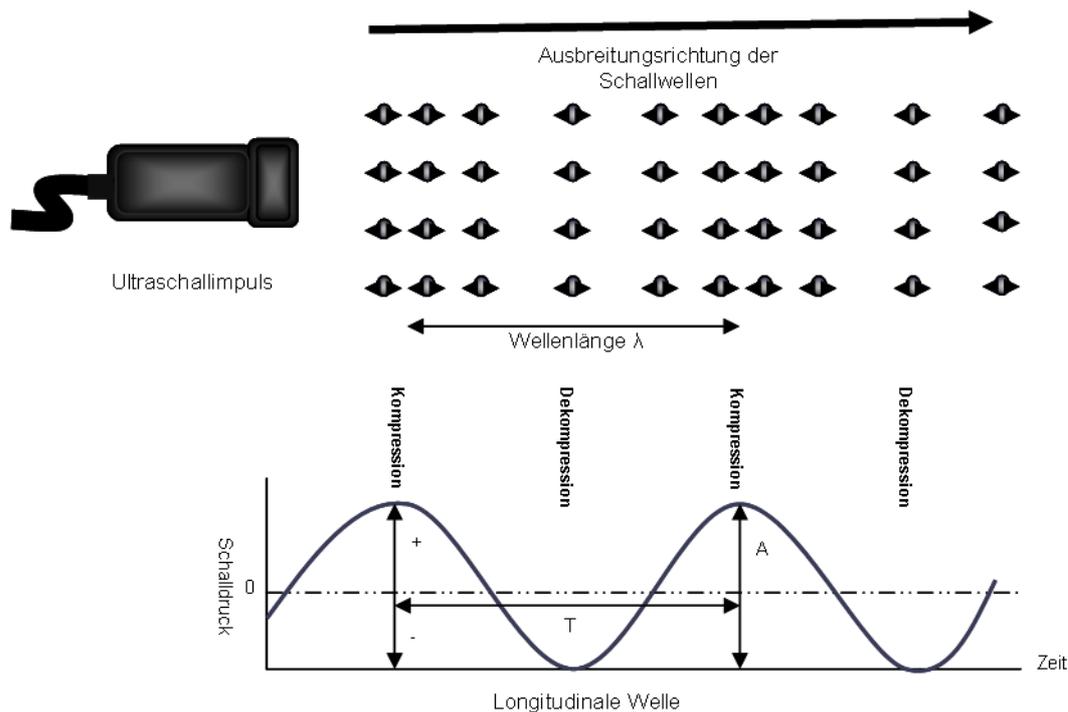


Abbildung 4:

Schematische Darstellung von Teilchen, die durch Ultraschall in einer Longitudinalwelle in Schwingung versetzt wurden; Schalldruck P entspricht dabei der durch die periodische Teilchenschwingung verursachte Druckschwankung und Ausrichtung der Schalldruckamplitude als Ausdruck der periodischen Kompressions- und Dekompressionszustände während einer Periode T .

Bei einem gleichbleibenden Abstand zwischen Teilchen und Schallquelle schwingen die angeregten Moleküle und Atome synchron mit einem identischen Kompressions- und Dekompressionszustand. Die räumliche Entfernung zwischen zwei identischen Kompressionszuständen in einem Medium entspricht der Wellenlänge λ . Durch periodische Schwingung der angeregten Partikel ändern sich die lokalen Druckverhältnisse. Die dadurch entstehenden Druckschwankungen entsprechen dem jeweiligen Schalldruck P , der in Pasqual angegeben wird. Ein weiterer elementarer Parameter ist die Schallintensität I , die Watt pro Quadratmeter [W/m^2] gemessen wird und Aufschluss über die Größe der Schallenergie in einem definierten Raumpunkt gibt. Sie ist von der Größe des Schalldrucks abhängig: so führt eine Verdopplung der Druckamplitude zu einer Vervierfachung der lokalen Schallintensität. Als indirekter Ausdruck der Schallenergie wird oft der Mechanische Index (MI) verwendet, welcher als deskriptiver mathematischer Terminus das Verhältnis des maximal auftretenden, negativen Schalldrucks in Korrelation mit der vom Schallwandler ausgesendeten Mittelfrequenz wiedergibt. Er dient zur Risikoabschätzung möglicherweise auftretender gewebsschädigender Kavitationsphänomene.

Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Ultraschallwellen in einem Medium ist von Teilchendichte eines Stoffes abhängig: so breiten sich Schallwellen bspw. in der Luft (330 m/s) langsamer als im Knochen (4000 m/s) aus. Während sich Schallwellen in den meisten biologischen Geweben (parenchymatöses Lungengewebe ausgenommen) mit einer relativ konstanten Geschwindigkeiten um 1540 m/s fortpflanzen, variieren die im Temporalknochen gemessenen Schallausbreitungsgeschwindigkeiten von 1752,1 bis 3285,3 m/s individuell sehr stark (8;75). Entgegen früherer Annahmen einer streng linearen Ausbreitung der Ultraschallwellen zeigen Untersuchungen der letzten Jahre, dass Schall-Gewebe-Interaktionen und echosignalverstärkende Mikrobubbles nichtlineare Systeme darstellen. Im Gegensatz zu Ultraschallkontrastmittelbubbles werden die harmonischen Echosignale im Gewebe durch eine nichtlineare Ausbreitung der Schallwellen hervorgerufen (31). In Zonen mit hohen Druckverhältnissen werden die Partikel komprimiert. Dadurch erhöht sich die lokale Dichte des Mediums. Somit steigt auch die Schallgeschwindigkeit lokal im Vergleich zu Zonen niedriger Drücke (Dekompression, engl. „rarefaction“) an. Es kommt zur Aufsteilung der Schallwelle. Diese bewirkt, dass ein Teil der Schallenergie der Grundwelle in harmonische Frequenzen konvertiert wird und die Welle somit nicht mehr sinusförmig ist (32). Sie besitzt nun Wellenteile der ursprünglichen Frequenz, der Grundwelle, und des Vielfachen der Insonationsfrequenz, sogenannte „harmonische Frequenzen“. Hierdurch verliert zum einen die Grundwelle an Energie, zum anderen kommt es zu einer Verringerung der Amplitude. Harmonische Wellen besitzen einige für die spätere Analyse wichtige Eigenschaften: Zum einen ist die Breite der Schallkeule geringer als die der Grundwelle, zum anderen sind die Nebenkeulen – welche zu einer Verschlechterung des Bildkontrasts führen – geringer ausgeprägt als bei der Grundwelle. Hierdurch kommt es zu einer Verbesserung der lateralen Auflösung, zu einer Verminderung von multiplen Reflexionen, die bei schlechten transtemporalen Insonationsbedingungen auftreten, sowie zu einer Verbesserung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses durch eine selektive Analyse harmonischer Frequenzen. Werden Schallwellen geringer Schallintensität – und somit niedriger Amplituden – verwendet, ist dieser Effekt technisch kaum nachweisbar. Aufgrund ihrer höheren Frequenz werden harmonischen Wellenanteile stärker gedämpft als diejenigen der ursprünglichen Schallwelle. Dadurch kommt es zu einem Rückgang der Aufsteilung. Zurück bleibt meist die ursprüngliche Welle, jedoch mit einer wesentlich kleineren Amplitude als zum Zeitpunkt ihrer Emission. Ultraschallverfahren, sogenannte „Harmonic Imaging“-Verfahren, die auf der Analyse harmonischer Frequenzen beruhen, sind dadurch tiefenabhängiger als die konventionelle B-Bild-Sonographie (32).

Neben Longitudinalwellen entstehen in festen Schallkörpern (z. B. dem Knochengewebe) durch mechanische Schwingungen senkrecht zur Wellenausbreitungsrichtung gerichtete Transversalwellen. Sie werden im Schädelknochen weit stärker als Longitudinalwellen absorbiert, so dass sie sich transkranial für den Bildaufbau nicht eignen.

2.1.2 Interaktion zwischen Ultraschall und biologischen Geweben

Alle Ultraschallverfahren basieren auf einem ähnlichen Prinzip, wobei kurze Ultraschallimpulse von einem Schallkopf ausgesendet und Ultraschallwellen an Grenzflächen im Gewebe reflektiert werden. Das dadurch emittierte Ultraschallsignal enthält Informationen über Amplitude, Phase und Frequenz, welche unter Einbeziehung der Zeitspanne zwischen Aussendung und Empfang des Echosignals und den Eigenschaften der ausgesendeten Ultraschallwellen über Lage, Bewegungsrichtung und physikalische Eigenschaften des Reflektors Aufschluss geben. Trotz der enormen Vielfalt der verschiedenen Ultraschallverfahren beruhen alle Ultraschallverfahren auf der technischen Nutzung einfacher physikalischer Phänomene wie der Reflexion und Streuung. Diese treten an Grenzflächen zweier aufeinander liegender Medien mit unterschiedlichen akustischen Widerständen, den Impedanzen, auf. Die akustische Impedanz (Z) eines Mediums ist von der Dichte des Stoffes (ρ) und der jeweiligen Schallausbreitungsgeschwindigkeit (c) abhängig:

$$Z = \rho \cdot c$$

Je größer der Impedanzunterschied der beiden Medien ist, desto stärker treten solche Phänomene in den Vordergrund. Trifft eine Schallwelle auf eine ebene Grenzfläche, wird ein Teil der Schallenergie als Schallecho reflektiert, wobei der Ausfallwinkel (θ_r) dem Einfallwinkel (θ_i) entspricht. Die transmittierte Schallwelle wird je nach Dichte des zweiten Mediums entweder zum auf der Grenzfläche liegenden Lot hin bzw. weg gebrochen und breitet sich im zweiten Medium weiter aus. Mit zunehmendem Impedanzunterschied nimmt auch die Amplitude der reflektierten Schallwellen zu. Gleichzeitig verringert sich dabei die Amplitude des transmittierten Wellenanteils. Ist der Impedanzunterschied sehr groß wie z. B. bei dem Übergang von Luft zu Knochen wird ein Großteil des Schalls reflektiert, so dass eine Untersuchung tiefer gelegener Strukturen erschwert oder sogar verhindert wird. In den meisten Fällen sind Grenzflächen nicht glatt; sie weisen bspw. an Organgrenzen Unebenheiten auf, an denen die einfallende Schallwelle in Form von mehreren niedrigamplitudigen Echos diffus reflektiert wird (Abbildung 5).

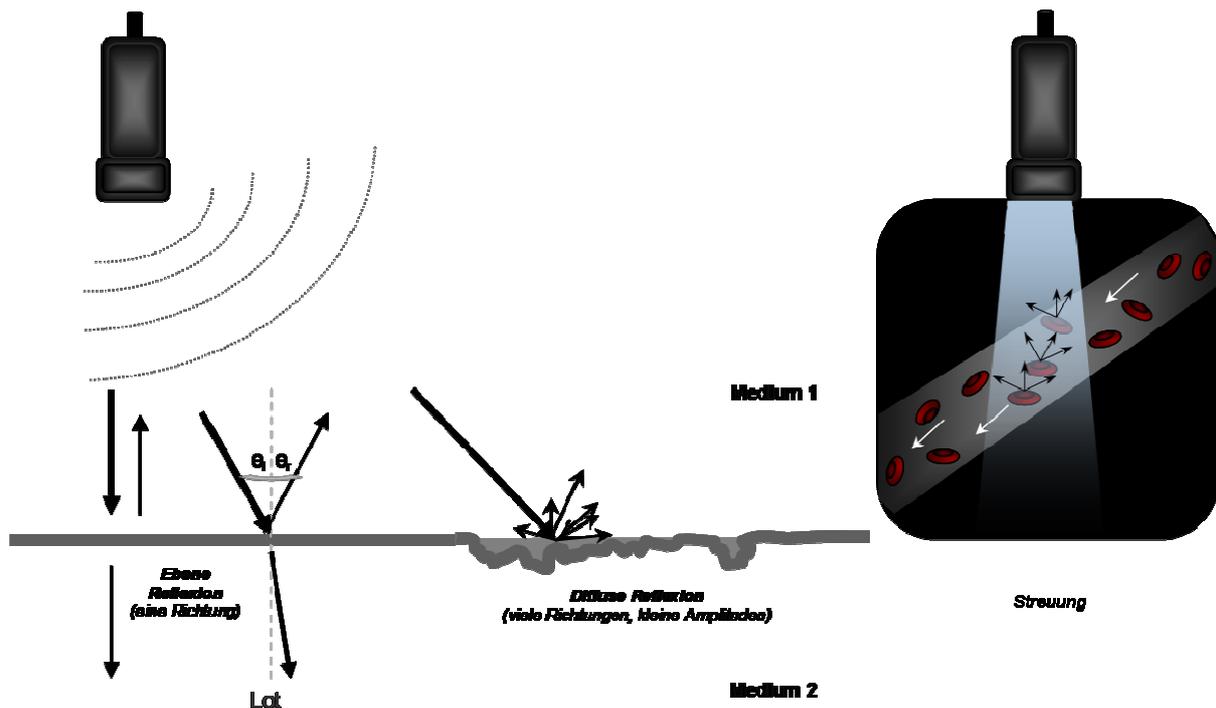


Abbildung 5:

Darstellung unterschiedlicher physikalischer Phänomene wie Streuung, Brechung und Reflexion von Schallwellen an Grenzflächen zweier unterschiedlicher biologischer Gewebe

Das Auftreten dieser beschriebenen physikalischen Phänomene führt konsekutiv zu Interaktionen von Ultraschallwellen in einem Medium. Laufen zwei Wellen gleicher Frequenz und Wellenlänge aufeinander zu, so bildet sich eine so „stehende Welle mit Knoten“, an denen sich entgegengesetzte Druckzonen überlagern. Schwingungsbäuche entstehen durch Überlagerungszonen von Wellen mit gleichen Kompressionszuständen. Betrachtet man den Wellenverlauf über eine Periode schwankt der Druck lokal durch die Überlagerung der beiden Wellen zwischen dem Doppelten des maximalen positiven und negativen Druckes der einzelnen Welle. Dies spielt insbesondere bei der Entstehung von Kavitationsphänomenen eine Rolle.

Der größte Teil der zum Bildaufbau verwendeten Ultraschallsignale beruht auf der akustischen Streuung, d.h. durch ungerichtete Reflexionen an kleinen, nicht mehr als eine Wellenlänge messenden, stationären Objekten wie sie in heterogenen Geweben, aber auch in Partikelsuspensionen in Form von Erythrozyten oder Ultraschallkontrastmittelbläschen vorkommen. Die Intensität der emittierten Echos kleiner Streuer ist von ihrer Anzahl und Größe sowie dem Ausmaß des Impedanzunterschieds und der Frequenz des ausgesendeten Ultraschallimpulses abhängig. In den meisten Fällen ist der Abstand zwischen den Streuern im Gewebe zu gering, als dass sie von einander getrennt abgebildet werden könnten. Die komplexe Überlagerung schwacher Echosignale führt in der grauwertsonographischen Darstellung zu einem

gewebsspezifischen Muster (Specklemuster): Die Anordnung und Verteilung der Bildpunkte im B-Bild ist technisch generiert und stimmt nicht zwangsläufig mit der Morphologie und den akustischen Eigenschaften des Gewebes überein. Mit steigender Frequenz nehmen Streuungsphänomene zu, welche durch kleine Partikel hervorgerufen werden, deren Größe die der Wellenlänge unterschreitet. Für diese sogenannten Rayleigh-Streuer (z.B. Erythrozyten) gilt, dass die Streuung mit der vierten Potenz der Beschallungsfrequenz ansteigt. Unabhängig von der Richtung des einfallenden Schallstrahls weisen alle gestreuten Echosignale gewöhnlich die gleiche Amplitude auf. Im Gegensatz zu stationären Reflektoren, welche eintreffende Ultraschallwellen in der Regel in der gleichen Frequenz emittieren (lineare Rückstreuung), tritt bei bewegten Objekten der sogenannte Dopplereffekt auf. Bewegt sich ein Reflektor auf den Schallkopf zu, verringert sich die Zeitspanne, die zwischen Aussendung des Ultraschallpulses und Empfang der emittierten Ultraschallwellen benötigt wird. Auf diese Weise reduziert sich die von der Schallwelle zwischen Schallkopf und mobilem Reflektor zurückzulegende Strecke bei gleichbleibender Schallgeschwindigkeit. Dies führt zu einer Verkürzung der Wellenlänge; hierdurch kommt es zu einer Erhöhung der von der Ultraschallsonde registrierten Frequenz des rückgestreuten Echosignals. Umgekehrt nimmt die Frequenz der rückgestreuten Schallwelle – dem gleichen Prinzip folgend – zu, wenn sich der Reflektor von der Schallquelle (z. B. Schallkopf) entfernt (siehe Abbildung 6). Dieser im Jahre 1843 erstmals von Christian Doppler (1803-1853) beschriebene und nach ihm benannte Effekt führt also zu einer Frequenzverschiebung des von der Schallsonde empfangenen Ultraschallsignals im Vergleich zum ausgesendeten Ultraschallimpuls („Doppler Shift“). Die Geschwindigkeit eines sich fortbewegenden Reflektors lässt sich näherungsweise durch die in der Abbildung 6 angegebenen Formeln berechnen.

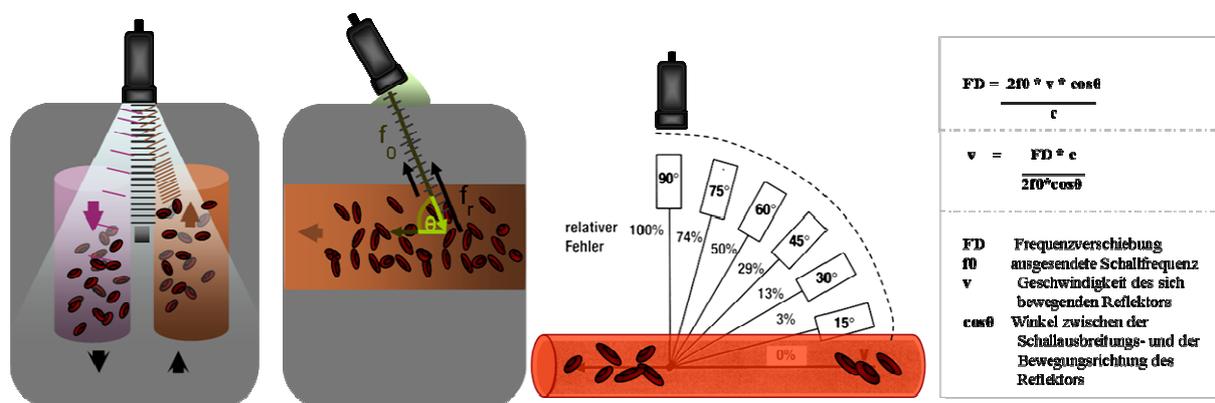


Abbildung 6: Der Dopplereffekt

Links: Schematische Darstellung der Frequenzverschiebung bei mobilen Reflektoren, anhand der hier dargestellten Erythrozyten mit gegensätzlichen Strömungsrichtungen in zwei verschiedenen parallel zueinander liegenden Gefäßen, im Vergleich zu einem stationären, gewebsständigen, in derselben

Schallebene liegenden Reflektor (grau), rechts: relativer Fehler bei der Messung der Flussgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Sondenposition (weitere Erläuterung siehe Text).

Sowohl die Dopplerfrequenz als auch die Geschwindigkeit des sich bewegenden Objektes sind abhängig von der Ausbreitungsgeschwindigkeit c der Ultraschallwellen im Gewebe und dem Schalleinfallwinkel θ (Winkel zwischen der Schallausbreitungs- und der Bewegungsrichtung des Reflektors). Treffen die Schallwellen senkrecht mit einem Einfallwinkel von 90° zum Reflektor auf, kann kein Dopplersignal abgeleitet werden (siehe Abbildung 6). Um die Flussgeschwindigkeit möglichst genau erfassen zu können, sollte der Einfallwinkel weniger als 30° betragen, da mit zunehmender Größe die Ungenauigkeit in der Bestimmung der realen Fortbewegungsgeschwindigkeit des mobilen Reflektors überproportional ansteigt (238).

In der medizinischen Ultraschalldiagnostik wird der Dopplereffekt zur Darstellung und Quantifizierung des Blutflusses in der Makrozirkulation angewendet. Bei mobilen Reflektoren innerhalb des Gefäßsystems handelt es sich in der Regel um Erythrozyten, welche sich in Abhängigkeit der lokalen Strömungsverhältnisse innerhalb eines Gefäßes (meist laminärer Blutfluss) unterschiedlich schnell fortbewegen. Die in diesem Dopplerspektrum enthaltenen Frequenzanteile werden im zeitlichen Verlauf bezüglich ihrer Größe und Häufigkeit durch die sogenannte Fourier-Transformation analysiert, zusammengefasst und graphisch im zeitlichen Verlauf dargestellt. Diese Spektralanalyse ermöglicht eine Beurteilung der Flussgeschwindigkeit, -charakteristik und -laminität in großen Blutgefäßen und liefert dadurch wichtige Hinweise auf mögliche hämodynamisch wirksame makrozirkulatorische Gefäßveränderungen. Durch Absorption von Schallwellen, wobei akustische Energie in Wärmeenergie umgewandelt wird (Dissipation), und durch das Auftreten von physikalischen Phänomenen wie Reflexion, Refraktion, Divergenz (eine bei punktförmigen Schallquelle auftretende Verbreiterung der Wellenfront mit zunehmender Eindringtiefe) sowie durch Streuung von Schallwellen kommt es mit zunehmender Eindringtiefe zu einem Energieverlust der emittierten Schallwellen. Der Grad der Schallabschwächung ist material- und frequenzabhängig. Die Intensität des transmittierten Schalls sinkt umgekehrt proportional zur Schallfrequenz und zum Absorptionsgrad bzw. exponentiell zur Eindringtiefe.

Das Absinken der Signalintensität wird als Dämpfung bezeichnet. Die Schalldämpfung beträgt im Weichteilgewebe circa $1\text{dB}\cdot\text{MHz}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$; in festen Medien wie z.B. Knochengewebe hingegen sogar ein Vielfaches dieses Wertes. Das Ausmaß der Dissipation ist abhängig von der Viskosität des Mediums und molekularen Relaxations- und Wärmeleitungsvorgängen, über die den Schallwellen Energie entzogen wird. Die Höhe eines ultraschallbedingten Tem-

peraturanstiegs ist sowohl von den gerätespezifischen Einstellungen der Ultraschallparameter wie der Frequenz, der Schallbreite, Bildrate, der verwendeten Leistung, der Pulsrepetitionsfrequenz, der Puls- sowie der Expositionsdauer als auch von den Eigenschaften des Gewebes wie dem Absorptionsgrad des Ultraschalls, der Wärmeleitung und den Perfusionsverhältnissen abhängig. Bei dopplersonographischen Verfahren erhöht sich die Schallintensität durch eine Verringerung und Fokussierung des Schallfeldes bei gleichbleibender Leistung und damit die auf das Gewebe einwirkende akustische Energie. Zur Messung und Beurteilung möglicher thermischer Schwankungen wurden im Rahmen eines intraoperativen, transkraniellen duplexsonographischen Monitoring mit einem 2,5MHz Schallkopf mehrere Wärmeelektroden zum einen im Hirnparenchym selbst und zum anderen sowohl an der Außenseite des Temporalknochens als auch an einer Stelle des Subduralraums eingebracht, die eine unmittelbare Nähe zu temporalen akustischen Knochenfenstern aufwies. Während des gesamten Untersuchungszeitraums konnte sowohl intraparenchymal als auch am Übergang von Weichteil- zu Knochengewebe kein Temperaturanstieg verzeichnet werden (155;195). In anderen Untersuchungen, in denen in vitro Temperaturmessungen unter vergleichbaren Untersuchungsbedingungen vorgenommen wurden, wie sie in klinischen Studien mit einer ultraschallgestützten Thrombolyse bei Patienten mit akut aufgetretenen Gefäßverschlüssen im Bereich der Hauptsegmente der Arteria cerebri media vorherrschen, konnte weder ein relevanter Temperaturanstieg innerhalb des Thrombus nachgewiesen werden, noch kam es bei der Verwendung von Schallfrequenzen von 0,12 -3,5MHz zu einem Anstieg der an der Schädelkalotte gemessenen Temperatur über 1°C. In allen Fällen kam es nach 30 bis 120 Sekunden zu einem Steady-State der gemessenen Temperatur (171).

Neben thermischen Effekten können Kavitationseffekte durch Ultraschallwellen im Gewebe auftreten. Bei Überschreiten der inneren Bindungskräfte des Gewebes können sich während der Unterdruckphase des Schallwechseldruckes spontan Hohlräume bilden, die eine Zerstörung der Gewebestruktur bewirken. Hohe Schalldrücke können zu einer Veränderung des Gleichgewichts zwischen gelösten und nicht gelösten Gasen führen, so dass kleine Gasbläschen entstehen (stabile Kavitation). Diese Mikrobläschen können durch eintreffende Ultraschallwellen zum Schwingen angeregt werden und bei hohen Schalldrücken kollabieren (transiente Kavitation). Die dabei freiwerdende Energie wird an die Umgebung abgegeben, wodurch es auf molekularer Ebene zu einer Zerstörung von Gewebe und konsekutiv zu lokalen Mikronekrosen oder -blutungen kommen kann (83). Im Gegensatz zu thermischen Effekten, die von der Dauer der Beschallung des Gewebes abhängig sind, können Kavitationsphänomene sofort nach Überschreiten des gewebsspezifischen negativen Schalldrucks auftreten. In der

diagnostischen Sonographie ist ein Auftreten von kavitationsbedingten Gewebsschäden unwahrscheinlich (83). Darüber hinaus können während der Beschallung an Grenzflächen Scherkräfte und Strömungseffekte in flüssigen Medien auftreten. Beide Phänomene sind allerdings biologisch nicht wirksam und spielen deshalb in der Praxis eine untergeordnete Rolle (83;112).

Für die doppler- und duplexsonographische Beurteilung intrakraniell gelegener Strukturen ist es bei der Untersuchung von Erwachsenen notwendig durch den intakten Schädelknochen zu schallen. In der transkraniellen Doppler- und Duplexsonographie werden identische sonographische Zugangswege genutzt. Neben dem wichtigsten, dem sogenannten temporalen Schallfenster, welches klinisch in drei Bereiche unterteilt wird, existieren okzipital sowie frontal noch weitere Schallfenster. Diese spielen jedoch klinisch eine untergeordnete Rolle (siehe Abbildung 7). Des Weiteren ist es möglich transorbital, -nuchal und submandibulär das Schädelinnere zu beurteilen, indem präformierte Schädelöffnungen (Fissura orbitalis superior, Foramen magnum, Foramen caroticum) als sonographische Zugangswege genutzt werden (25). Die durch den Schädelknochen hervorgerufene Abschwächung und die Distorsion der transmittierten Ultraschallwellen stellen die größten Limitationen transkranieller Ultraschallverfahren dar. Unzureichende Schallbedingungen aufgrund eines ungenügenden oder fehlenden temporalen Schallfensters finden sich bei etwa 18-27% der durchgeführten transkraniellen Sonographien an Erwachsenen (107;211;253). Aufgrund dieser Problematik wurde in den letzten Jahren nach alternativen sonographischen Zugangswegen geforscht, jedoch nur mit mäßigem Erfolg. Bereits bei der Untersuchung von gesunden Probanden mit einem Durchschnittsalter von 45,3 Jahren waren bei 26,7% der Probanden die Insonationsbedingungen im B-Bild-Modus des lateralen und in 48% die des paramedianen frontalen Schallfensters ungenügend (225).

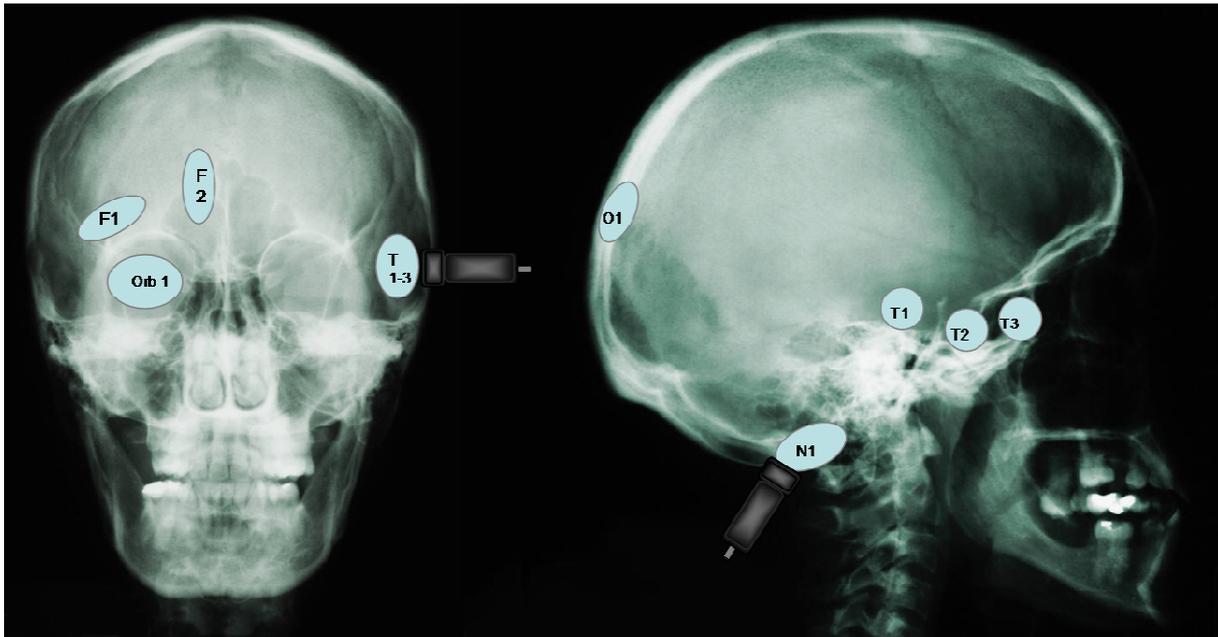


Abbildung 7:

Darstellung der verschiedenen transkraniellen Schallfenster: T1 bis T3 bezeichnet das hintere, mittlere und vordere temporale Schallfenster; F1 das laterale und F2 das paramediane frontale akustische Knochenfenster; mit O1 ist das okzipitale Schallfenster bezeichnet. Mit Orb1 und N1 ist jeweils der transorbitale bzw. transnuchale sonographische Zugangsweg gekennzeichnet.

Bei Passage der Temporalschuppe kommt es durch Streuungs- und Brechungsphänomene an knöchernen Strukturen insbesondere im Bereich der Spongiosabälkchen zu einer Intensitätsabnahme der transmittierten Schallwellen sowie zu einer Verzerrung des Schallfeldes, welche individuell und regional stark variieren und deren Ausmaß nicht vorhersagbar ist (50;249).

Untersuchungen über die physikalischen Auswirkungen des Temporalknochens auf die Transmission der Schallwellen zeigten Veränderungen des gesamten Schallfeldes und eine 55-95% Reduktion des mechanischen Index (MI). Neben einer erheblichen und interindividuell stark variierenden Reduzierung des Schalldrucks wurde außerdem eine Ablenkung der Strahlrichtung um 1,5-3,8° beobachtet. Streuungs- und Brechungsphänomene im Temporalknochen führen zu einer Phasenaberration und Defokussierung, durch die sich das Schallfeld um bis zu 176-370% verbreitern kann (8;105). Die Defokussierung des Schallstrahls führt zu einer Verschlechterung der lateralen und elevationalen Auflösung. Nur ein geringer Teil der Schalldämpfung, etwa $25\text{dB}\cdot\text{cm}^{-1}$ (bei einer Frequenz von 1MHz), wird durch die Kompakta verursacht (249). Der Großteil der Dämpfung der transmittierten Schallwellen ist auf Streuungsphänomene innerhalb der Diploë (durch ihre multiplen Grenzflächen insbesondere an den knöchernen Spongiosabälkchen) zurückzuführen. Ein Teil der gestreuten Schallwellen verbreitet sich im Gewebe paraxial zur ursprünglichen Schallausbreitungsrichtung. Dies führt zu

einer Phasenaberration mit einer Frequenzabnahme in den medialen und einer Frequenzzunahme in den lateralen Anteilen der Schallkeule und somit zu einer schlechteren Auflösung. Einflussfaktoren wie etwa ein höheres Lebensalter, weibliches Geschlecht und die ethnische Herkunft sind mit einem unzureichenden oder fehlenden temporalen Schallfenster assoziiert (24;211). Die Qualität des temporalen Schallfensters ist darüber hinaus abhängig von der Dicke des Schädelknochens. Studien zeigten, dass eine Knochendicke von $\geq 6\text{mm}$ in 100% bzw. $\geq 5\text{mm}$ mit einer Spezifität von 90% und Sensitivität 86% mit ungenügenden Schallbedingungen verbunden ist (126). Patienten mit akut aufgetretenen Infarkten im Versorgungsgebiet der A. cerebri media und einem unzureichenden temporalen Schallfenster wiesen mit 3,39mm eine größere Dicke des Os temporale auf als Patienten mit guten Insonationsbedingungen (142). Die Dicke der Kompakta ist für die Qualität des akustischen Schallfensters allerdings weniger ausschlaggebend als die der Diploë. Je größer der Anteil der Diploë ist, desto größer ist die Gefahr, dass kein adäquates akustisches Signal abgeleitet werden kann. Dies beruht wie eingangs schon beschrieben auf den morphologisch bedingten multiplen Grenzflächen innerhalb der Diploë, an denen die Schallwellen stark gestreut werden (126). Anatomische Besonderheiten, wie eine ausgeprägte Pneumatisierung des Os temporale oder eine Ausdehnung der Mastoidzellen bis in den Temporalknochen hinein, führen ebenfalls zu einer Verschlechterung des temporalen Schallfensters. Die Knochendichte nimmt bei Frauen im Gegensatz zu Männern mit zunehmendem Lebensalter ab. Frauen mit einem schlechten temporalen Schallfenster wiesen eine signifikant niedrigere Knochendichte als Frauen mit adäquaten Schallbedingungen auf (142). Hierbei ist die Homogenität der Knochenstruktur für die Qualität der transtemporalen Schallbedingungen entscheidend (schlechte Qualität des Schallfensters bei Inhomogenität) (142).

2.1.3 Erzeugung und Empfang von Ultraschallwellen

Die Erzeugung und der Empfang von Ultraschallwellen beruhen auf der technischen Anwendung des sogenannten piezoelektrischen Effekts, welcher 1880 von Pierre und Jacques Curie erstmals beschrieben wurde. Unter dem piezoelektrischen Effekt wird das Entstehen von elektrischen Spannungen an der Oberfläche bestimmter Kristalle verstanden, welche bei einer kompressionsbedingten gerichteten Verformung des Objektes auftreten. Umgekehrt wird der Kristall durch das Anlegen einer Spannung in Schwingung versetzt, so dass auf diese Weise Schallwellen emittiert werden. Wurden in den ersten Schallwandlern noch Quarzkristalle verwendet, so werden heutzutage vorwiegend piezoelektrische Materialien wie Bariumtitanat,

Bleizirkonat, Lithiumsulfat und synthetisch hergestellte Piezokeramiken eingesetzt. Während bei sogenannten „continuous wave“-Dopplerverfahren die Schallsonde zwei piezoelektrische Wandler enthält, von denen einer kontinuierlich Ultraschallwellen aussendet, während der andere zeitgleich eintreffende Echosignale empfängt, wird bei sogenannten „pulse wave“-Dopplerverfahren nur ein piezoelektrisches Element im Schallkopf verwendet, welches alternierend als Sender und Empfänger von Schallwellen fungiert. Das Prinzip einer abwechselnd als Empfänger und Sender fungierender Ultraschallsonde wird in vielen modernen Geräten verwendet (Puls-Echo-Prinzip). Die aktive, räumlich gerichtete Emission von Schallwellen beträgt dabei weniger als 1%, während über 99% der Zeit zwischen der Aussendung zweier aufeinander folgender Schallemissionen dem gerichteten Empfang von zurückkehrenden Ultraschallwellen aus dem Gewebe vorbehalten sind (25). Dieses Verfahren erlaubt durch die Bestimmung der unterschiedlichen Laufzeiten eine Tiefenlokalisierung der eintreffenden Echosignale. Zusätzlich wird in der B-Bild-Sonographie („B“ englisch für Brightness, Helligkeit; Syn. Grauwertsonographie) der Amplitudenhöhe der eintreffenden Schallwellen je nach Größe ein Helligkeitswert zugeordnet. Im Unterschied zum Puls-Doppler-Verfahren bei dem schmalbandige Sendepulse eingesetzt werden, um eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses und der Geschwindigkeitsauflösung zu erlangen, werden in der B-Bild-Sonographie breitbandige Sendeimpulse verwendet. Mithilfe mehrerer in Gruppen elektronisch zusammengeschalteter Einzelwandler und eines parallelen Versetzens des Schallstrahls nach lateral kann eine zweidimensionale, annähernd anatomisch korrekte Abbildung der in der Schallebene liegenden Strukturen ermöglicht werden. Bei Linear-Array- und den sogenannten Curved-Linear-Array-Schallköpfen wird dies durch ein Verschieben der aktiven Apertur bewerkstelligt, während dies bei Phased-Arrays durch ein Schwenken der Strahllinie erreicht wird. Die empfangenen Echosignale werden jeweils einer Strahllinie zugeordnet. Um eine bildliche Darstellung der gewonnenen Daten zu ermöglichen, werden durch eine Hüllkurvendetektion aus den Echodatensätzen A-Linien gebildet, anhand derer in der anschließenden Scankonvertierung Amplitudenwerte interpoliert und graphisch umgesetzt werden können. Heutige Schallwandler sind in der Lage unter Echtzeitbedingungen die empfangenen Echodatensätze zu analysieren und grauwertsonographisch darzustellen. Diese ermöglicht dem Untersucher eine schnelle Orientierung und ggf. eine zeitnahe Korrektur der Untersuchungs- und Geräteeinstellungen.

2.2 Echosignalverstärker

Echosignalverstärker wurden ursprünglich zur Verstärkung von Flusssignalen bei unzureichenden Schallbedingungen in der konventionellen Dopplersonographie entwickelt. Die Entdeckung der signalverstärkenden Eigenschaften von gashaltigen Mikrobläschen war eher einem günstigen Zufall verschuldet als einer gezielten Suche. Bereits circa 100 Jahre vor der Entwicklung spezieller sonographischer Untersuchungsverfahren, welche auf der Verarbeitung und Analyse des harmonischer Resonanzfrequenzen von Ultraschallkontrastmitteln beruhen, beschrieb bereits Lord Rayleigh das nichtlineare Resonanzverhalten von Gasbläschen in einem akustischen Feld (32). Diese Entdeckung geriet lange Zeit in Vergessenheit bis Mitte der 60er Jahre des letzten Jahrhunderts der Kardiologe Claude Joyner während der Injektion einer Kochsalzlösung in die Aortenwurzel kurzzeitig kleine Signalanhebungen in der M-Mode-Darstellung beobachtete. Ursächlich für die Steigerung der Echogenität waren kleine, hoch reflexive Luftbläschen, die aufgrund von Verwirbelungen an der Injektionsstelle zusammen mit der Lösung in das Gefäß injiziert worden waren. Schriftlich publiziert wurde dieses Phänomen erstmalig 1968 durch Gramiak und Shah (79). Bereits in den frühen 70er Jahren wurden in der Echokardiographie geschüttelte und intravenös injizierte wässrige Lösungen, wie bspw. Kochsalzlösungen, zur Diagnostik eines kardialen Rechts-Links-Shunts und Herzklappenfehlern sowie zur Validierung anatomischer Strukturen eingesetzt (4;117). Aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit und ihrer strukturellen Instabilität, die zu einer Zerstörung der Mikrobläschen während der Lungenpassage führte, war ihre Einsatzmöglichkeit auf die Untersuchung des venösen Gefäßsystems proximal der Injektionsstelle bis zum rechten Ventrikel beschränkt bzw. mussten sie intraarteriell appliziert werden, um eine Darstellung des großen Kreislaufs zu ermöglichen.

Die Mehrzahl der Echosignalverstärker wurden zur Darstellung und Messung des Blutflusses entwickelt; andere hingegen gezielt für die Darstellung des retikuloendothelialen Systems (157). Der Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln und die damit verbundene Erhöhung der Signalrückstreuung erlaubte nun die Detektion des Blutflusses in sich in Bewegung befindlicher, präformierter Körperhöhlen wie bspw. des kardialen Ventrikels, der Blase, der Eileiter oder des Uterus (30). Seit ihrer Einführung im Jahr 1993 haben sich Echosignalverstärker fest in der neurosonologischen Routinediagnostik etabliert. Mit ihrer Hilfe ist es möglich, den zerebralen Blutfluss in sondenfernen Hirngebieten zu detektieren und Hirnregionen mit niedrigen Flussgeschwindigkeiten oder einem geringen Blutfluss von kompletten Gefäßokklusionen mit vollständiger Unterbrechung des Blutflusses abzugrenzen, wo native konventionelle transkranielle Ultraschallverfahren aufgrund technischer Limitationen und unzureichender

Insonationsbedingungen an ihre Grenzen stoßen. Der Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln erleichtert dem Untersucher eine bessere Differenzierung zwischen hochgradigen, subtotalen Stenosen mit minimalem Restfluss von realen Gefäßokklusionen der großen intra- und extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße und erbringen so wertvolle Informationen für das weitere therapeutische Vorgehen (52). Während mit der konventionellen Dopplersonographie bei der Darstellung des Blutflusses großer Gefäße mit relativ hohen Blutflussgeschwindigkeiten gute Ergebnisse erzielt werden können, ist dieses Verfahren für die Darstellung der Mikrozirkulation ungeeignet. Mit Verringerung des Gefäßdurchmessers sinkt auch die Flussgeschwindigkeit innerhalb des Gefäßes, so dass in kleinen, arteriolären und kapillären Gefäßen die Doppler-Shift-Frequenzen ähnlich hohe Werte aufweisen wie die pulsatilen Bewegungen des Weichteilgewebes (31). Rauschen und Dopplersignale aus dem Gefäßsystem können von dem Ultraschallgerät nicht unterschieden werden - ein technisches Problem, das auch durch Erhöhung der Rückstreuung mittels Echosignalverstärker aufgrund identischer Dopplerfrequenzen nicht behoben werden kann. Um dennoch eine Detektion der Mikroperfusion zu ermöglichen, wurden zu Beginn der 90er Jahre parallel zur Weiterentwicklung der Echosignalverstärker Ultraschallverfahren entwickelt, welche auf einer Analyse und bildgebenden Verarbeitung des nichtlinearen Resonanzverhaltens der Mikrobläschen basieren und so eine Darstellung des Blutflusses in Gefäßen ermöglichen, die im Durchmesser kleiner als $40\mu\text{m}$ sind (94). Nach ihrer wissenschaftlichen Einführung im Jahre 1996 durch Burns et al., hat ein Teil dieser auch als „Harmonic Imaging Verfahren“ bezeichneten Untersuchungsverfahren bereits Eingang in die sonographische Routinediagnostik gefunden (31).

In den letzten Jahren wurden Echosignalverstärker nicht nur diagnostisch, sondern zunehmend auch therapeutisch – z. B. bei (ultraschallkontrastmittelgestützten) Sonothrombolyseverfahren oder bei gezielten Pharmako- bzw. Gentherapie durch Applikation von gewebspezifischen Echosignalverstärkern – eingesetzt (102). Ultraschallkontrastmittel lassen sich außerdem auch als Transportvehikel für Pharmaka oder Genmaterial verwenden, welche durch Zerplatzen der Mikrobläschen mit einem hochfrequenten Sendepuls in loco ihre Wirkung gezielt entfalten können (226).

2.2.1 Grundsätzliches zum Aufbau von Echosignalverstärkern

Grundsätzlich wurden alle Echosignalverstärker unabhängig von ihren speziellen pharmakologischen Eigenschaften und ihrer Applikation mit Ziel entwickelt, bestimmte physikochemische, akustische und ökonomische Anforderungen zu erfüllen. Zum einen sollten sie sich als

zusätzliche Streuer durch eine größtmögliche Echogenität auszeichnen, um auf diese Weise eine bestmögliche Darstellung des Blutflusses und Abgrenzung der Gefäße oder eines anderen Lumens von den Umgebungsstrukturen zu ermöglichen. Ultraschallkontrastmittelbläschen können vorübergehend aufgrund ihrer besonderen akustischen Eigenschaften das Echosignal lokal um mehr als das 300fache (ca. 25dB) im Vergleich zu konventionellen nativen Ultraschallverfahren wie der B-Bild-Sonographie und der Dopplersonographie anheben (94).

Des Weiteren sollten sie widerstandsfähig, langlebig und klein genug sein, um die kapilläre und kardiopulmonale Blutzirkulation möglichst unbeschadet zu überstehen und ausreichende Untersuchungszeiten zu ermöglichen. Bei den ersten Echosignalverstärkern handelte es sich um freie Gasbläschen, die durch den starken Impedanzunterschied zum Umgebungsmedium zwar hoch reflexiv, jedoch durch auf die Mikrogasbläschen einwirkenden komprimierenden Kräfte der Oberflächenspannung auch sehr kurzlebig waren und eine hohe Größenvarianz aufwiesen (176). Dies führte zur Entwicklung Echosignalverstärkern, die durch externe teilweise oberflächenaktive Substanzen enthaltene Hüllmembran stabilisiert wurden. Bei diesen ersten neuen bekapselten Ultraschallkontrastmittel handelte es sich zunächst um mit 80µm relativ große, stickstoffhaltige Mikrobläschen, die durch eine aus Gelatinemolekülen bestehende Hülle stabilisiert wurden (212). Die heutzutage verwendeten Ultraschallkontrastmittel bestehen aus kleinen nur wenige Mikrometer messende, gasgefüllte Mikrobläschen, welche im Durchschnitt eine wesentlich geringere Größe als ein Erythrozyt (7,5µm) aufweisen und Mikrosphären oder eine Zuckermatrix umhüllt werden (39). Sie sind somit stabil und klein genug, um die kapilläre und transpulmonale Passage unbeschadet zu überstehen, ohne eine kapilläre Embolie zu verursachen (Abbildung 8). Lungengängige Echosignalverstärker können zur Darstellung des großen Kreislaufs intravenös appliziert werden, was ihre Handhabung erheblich erleichtert und gegenüber einer früher notwendigen arteriellen Injektion weniger Risiken in sich birgt. Die Echosignalverstärker sollten sich durch Pulse hoher Schallenergien effizient zerstören lassen, wenn die dabei entstehenden akustischen Signale mit besonderen Ultraschallverfahren zum Bildaufbau verwendet werden sollen. Außerdem sollten Ultraschallkontrastmittel zwar ausreichende Untersuchungszeiten ermöglichen, aber schnell genug metabolisiert und eliminiert werden, ohne dass toxische oder akkumulierende Abbauprodukte entstehen. Des Weiteren sollten weder während noch nach der Untersuchung unerwünschte Nebenwirkungen auftreten oder die Perfusion in irgendeiner Weise beeinflusst werden. Darüber hinaus sollten sie sich unkompliziert aufbewahren, dosieren und applizieren, das heißt, sich möglichst benutzerfreundlich handhaben lassen. Echosignalverstärker sollten auch kos-

tengünstig sein. All diese genannten Eigenschaften werden von den heutzutage verwendeten Ultraschallkontrastmitteln erfüllt.

Die Mikrobläschen sind in der Blutbahn zyklischen Druckschwankungen und starken Scher- und Diffusionskräften ausgesetzt, die zu ihrer Zerstörung oder Beschädigung führen können. Echosignalverstärker neuerer Generationen enthalten meist inerte Gase, die ein hohes molekulares Gewicht und eine geringe Diffusionskapazität wie beispielsweise Perfluorkarbone aufweisen, um eine Abdiffusion des Gases in Umgebungsmedium und damit das Schrumpfen der Mikrobläschen möglichst gering zu halten (39;131;217). Die Abbildung 8 sowie die Tabelle 1 zeigen den Aufbau eines hüllenstabilisierten Mikrobläschens und geben exemplarisch Informationen über Bestandteile und Größe klinisch angewandeter Echosignalverstärker.

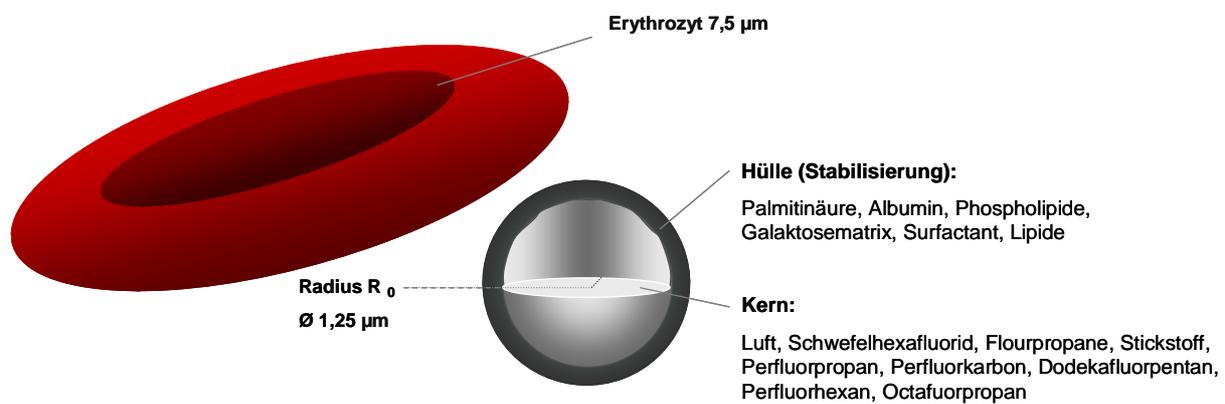


Abbildung 8:

Schematische Darstellung eines hüllenverstärkten Mikrobläschens mit Größenvergleich zu einem Erythrozyten durchschnittlicher Größe

Da Mikrobläschen den Intravasalraum nicht verlassen und sich nach intravenöser Injektion im gesamten Gefäßsystem verteilen, bevor sie und mehrfachen Zirkulationen im Blutkreislauf innerhalb einiger Minuten aus der Blutbahn vollständig eliminiert werden, sind sie für die Perfusionsmessungen bestens geeignet und können auch als Tracersubstanzen für hämodynamische Untersuchungen zur Bestimmung der arteriovenösen Transitzeit von gut perfundierten Organen wie der Leber, Niere und des Gehirns eingesetzt werden (4). Die mittlere arterielle Anflutungszeit, gemessen ab dem Zeitpunkt der peripheren intravenösen Bolusinjektion bis zu einem signifikanten Signalanstieg in der Aorta abdominalis, liegt, abhängig von der individuellen Kreislaufzeit und des Alters, bei 12 bis 30 Sekunden (146). Die Elimination erfolgt durch Metabolisierung der Hüllmembrankomponenten und Abatmung des in den Mikrobläschen enthaltenen Gases. Ultraschallkontrastmittel sind nicht nephrotoxisch und im Allgemei-

nen sehr gut verträglich. Neben unilaminär behüllten, gasgefüllten Mikrobläschen werden echogene, bilaminäre Liposomen und multilaminäre Mikrobläschen in Abhängigkeit des jeweiligen Verwendungszwecks eingesetzt. Einige Echosignalverstärker wie Levovist[®], SonoVue[®] und Sonazoid[®] besitzen besondere organspezifische Eigenschaften, die sich insbesondere bei der Diagnostik von Leber- und Milztumoren hilfreich erweisen können, so dass sich bis zu 90% aller fokalen Läsionen bezüglich ihrer Diagnose und Benignität charakterisieren lassen (4). Mikrobläschen des Ultraschallkontrastmittels Levovist[®] akkumulieren im Leberparenchym und lassen sich noch 20min nach Bolusgabe sonographisch nachweisen, wenn sie in der Makrozirkulation nicht mehr detektierbar sind. Die genauen Ursachen für diese leberspezifische Spätphase sind bislang ungeklärt. Vermutet wird ein durch Adhäsion der Mikrobläschen an Lebersinusoiden bedingtes Pooling oder eine Interaktion mit Kupfersternzellen. Der Echosignalverstärker SonoVue[®], welcher in der vorliegenden Studie verwendet wurde, scheint ebenfalls in den Lebersinusoiden zu akkumulieren (4;39).

2.2.2 Der Echosignalverstärker SonoVue[®]

SonoVue[®] (Bracco International B.V., Amsterdam, Niederlande) ist ein seit 2001 in der EU zugelassenes Ultraschallkontrastmittel der zweiten Generation, welches in Wasser gelöst, eine Suspension aus einer gasförmigen Perfluorverbindung bestehenden Mikrobläschen bildet, die durch Mikrosphären aus Phospholipiden und Palmitinsäure stabilisiert werden (siehe Abbildung 9) (132). Neben Sulfohexafluoriden enthält SonoVue[®] weitere Bestandteile wie Macroglol 4000, Distearoylphosphatidylcholin, Dipalmitoylphosphatidylglycerolnatrium und Palmitinsäure. Auf dem Gebiet der Echokardiographie und der Abdomensonographie ist dieser Echosignalverstärker bereits fest etabliert. Um die für die Injektion notwendige Suspension herzustellen, wird das in Pulverform vorliegende SonoVue[®] mittels eines Transfersystems vermischt. SonoVue[®] wird in der Neurosonographie meist in Form einer Bolusinjektion appliziert. Die durchschnittliche Konzentration beträgt etwa $2 \cdot 10^8$ Mikrobläschen pro Milliliter, der mittlere Durchmesser etwa 2,5µm. Neunzig Prozent aller Mikrobläschen sind kleiner als 8µm (198), so dass sie die kardiopulmonale und kapilläre Blutzirkulation unbeschadet überstehen können. SonoVue[®] zeichnet sich durch eine ausgeprägte harmonische Echoantwort schon bei einer Beschallung mit niedrigen Sendeleistungen aus und ermöglicht so eine kontinuierliche Echtzeitbildgebung ohne eine signifikante Zerstörung der Kontrastmittelbläschen (4). Die Mikrobläschen sind sehr stabil: Bereits präparierte Injektionslösungen können bis zu 6 Stunden ohne Beeinträchtigung der Qualität aufbewahrt werden. Allerdings sollte die Lö-

sung vor der Injektion noch einmal kurz etwas aufgeschüttelt werden (82). Für die extra- und transkranielle Gefäßdarstellung haben sich Applikationsdosen von 2,4-2,5ml der hergestellten Flüssigkeit als optimal erwiesen (82;114). Diese Dosis wurde auch in der vorliegenden Studie verwendet.

Sulfohexafluorid ist ein inertes, hydrophobes Gas, welches im Vergleich zu perflourcarbonhaltigen Echosignalverstärkern sich sowohl durch einen hohen Ostwald-Koeffizienten (als Maß für die Geschwindigkeit, mit der das Gas die Kompartimente wechselt) als auch durch eine relativ hohe Diffusionskapazität auszeichnet. Je höher diese beiden Parameter eines Gases sind, desto leichter kommt es bei einer Beschallung zu einer Zerstörung der Mikrobläschen. Diese Eigenschaft prädestiniert SonoVue[®] für den Einsatz bei destruiende Ultraschallverfahren, sogenannten High MI-Verfahren“ (191).

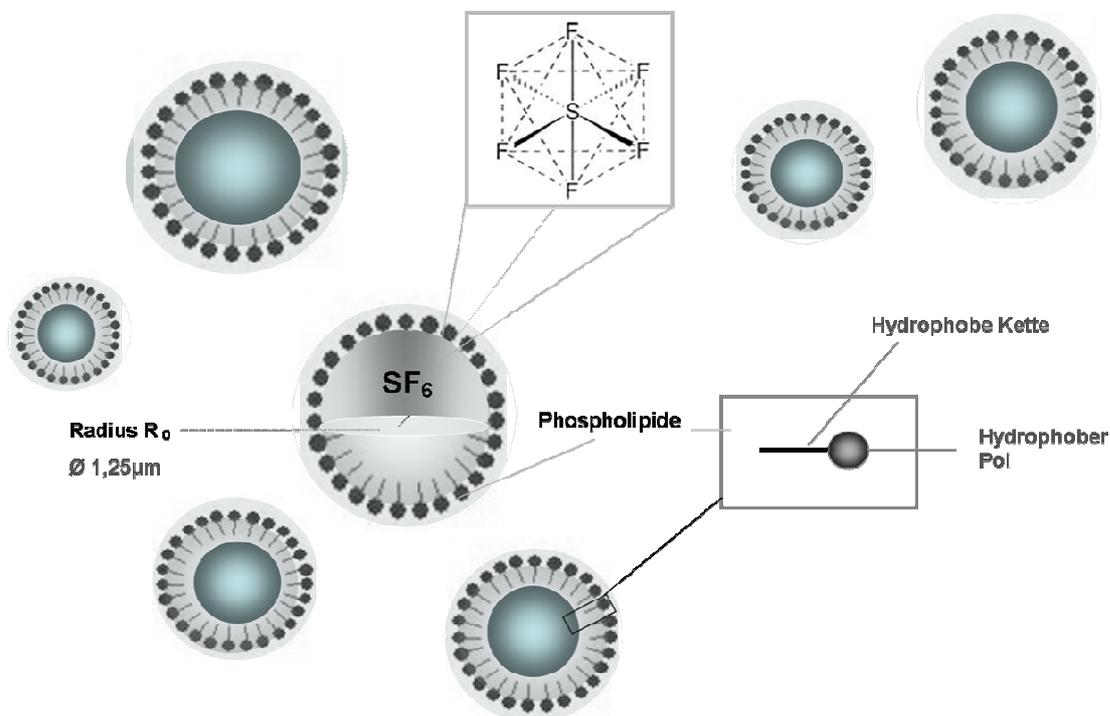


Abbildung 9: Aufbau des Echosignalverstärkers SonoVue[®] mod. nach (9)

Die gashaltigen Bestandteile werden pulmonal durch Abatmung aus dem Blutkreislauf eliminiert. Bereits zwei Minuten nach intravenöser Kontrastmittelgabe sind 80% und nach durchschnittlich 15min 100% des Sulfohexafluorids bei lungengesunden Probanden expiratorisch nachweisbar (198). Studienergebnissen zufolge scheint die Elimination des Echosignalverstärkers weder dosisabhängig zu sein, noch scheint es diesbezüglich einen Geschlechterunterschied zu geben (169). Bei Patienten mit chronisch obstruktiven und interstiellen Lungenerkrankungen kann sich allerdings die Verweildauer des Kontrastmittels - ohne Auswirkungen

auf das Nebenwirkungsprofil - im Blut verlängern (27). Studien belegen, dass SonoVue[®] im allgemeinen sehr gut verträglich ist (27;114;183). In einer großen multizentrischen Studie mit 23188 durchgeführten Untersuchungen traten in 0,125% leichte, nicht lebensgefährliche und in 0,0086% potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkungen nach intravenöser Applikation des Echosignalverstärkers auf. Die häufigsten, nichtlebensbedrohlichen Nebenwirkungen waren von milder Ausprägung und temporärer Natur. Sie bildeten sich selbstständig zurück, ohne dass medizinische Maßnahmen erforderlich gewesen wären. Bei den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen handelte es sich um lokale Reizerscheinungen und allergische Reaktionen wie Juckreiz an der Injektionsstelle, ein Wärmegefühl, ein Hauterythem, ein vorübergehendes Taubheitsgefühl in der oberen Extremität und bittere Geschmackssensationen, Kopfschmerzen, leicht ausgeprägte hypotensive Blutdruckwerte, Übelkeit und Erbrechen sowie ein nicht näher bezeichnetes Schwindelgefühl und Unwohlsein (183). Alle diese aufgezählten, nichtlebensbedrohlichen Nebenwirkungen wurden in ähnlicher Art und Weise auch nach intravenösen Injektionen einer Kochsalzlösung in einer klinisch randomisierten Studie beschrieben (172). In zwei Fällen traten schwere Reaktionen nach Kontrastmittelgabe in Form einer schweren Dyspnoe mit begleitendem Bronchospasmus bzw. einer vorübergehende Bewusstseinstörung bei hypotensiven Blutdruckwerten auf, die eine medizinische Intervention erforderten. Bei kardialen Hochrisikopatienten traten in Einzelfällen nach einer Applikation des Echosignalverstärkers SonoVue[®] Todesfälle auf, jedoch ohne Nachweis eines gesicherten kausalen Zusammenhangs (45). SonoVue[®] ist bei Patienten mit folgenden Krankheitsbildern kontraindiziert und darf nicht angewendet werden: bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Schwefelhexafluorid oder andere Bestandteile von SonoVue[®], bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom oder klinisch instabiler ischämischer Herzkrankheit, bei einem akuten Myokardinfarkt, einer instabilen Angina pectoris-Symptomatik oder einer signifikanten Verschlechterung von kardialen Symptomen innerhalb der letzten 7 Tage. Des Weiteren sollte bei Patienten, bei denen kurz zuvor eine Koronarangiographie durchgeführt wurde oder bei anderen Faktoren, die auf eine klinische Instabilität hindeuten bzw. bei Patienten mit akutem Herzversagen, Herzinsuffizienz der Klasse III/IV oder schweren Rhythmusstörungen von einer Kontrastmittelgabe abgesehen werden (9). Zudem darf SonoVue[®] bei Patienten mit einem bekannten Rechts-Links-Shunt, schwerem pulmonalen Hochdruck (pulmonalarterieller Druck >90 mmHg), unkontrolliertem systemischen Hochdruck und bei Patienten mit akutem Atemnotsyndrom nicht appliziert werden. Die Verträglichkeit von SonoVue[®] wurde bisher bei schwangeren Frauen, Müttern in der Stillzeit und Patienten, die das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet haben, noch nicht untersucht. SonoVue[®] sollte aus diesem Grund bei dieser Perso-

nengruppe nicht angewendet werden. Für teratogene Effekte gibt es bislang kein Anhalt (51;235). Untersuchungsergebnisse über Wechselwirkungen zwischen diesem Ultraschallkontrastmittel und anderen Arzneimitteln liegen bislang noch nicht vor. Im Zuge der experimentiellen kontrastmittelgestützten transkraniellen Sonothrombolyse insbesondere bei akut aufgetretenen Verschlüssen der Arteria cerebri media wurde die Frage ihres Gefahrenpotenzials hinsichtlich intrazerebralen Blutung durch kavitationsbedingte Mikroläsionen in den letzten Jahren intensiv und kontrovers diskutiert (167). Aktuelle Studien zeigen, dass zumindest im Bereich der diagnostisch angewendeten kontrastmittelgestützten Ultraschallperusionsverfahren von keiner Gefahr auszugehen ist (112;228).

2.2.3 Akustisches Verhalten von Echosignalverstärkern im Ultraschallfeld

Das akustische Verhalten von Mikrobläschen in einem Ultraschallfeld wird maßgeblich von den physikalischen Eigenschaften des Umgebungsmediums (z. B. Viskosität), der Schallwellen (bspw. der Frequenz, Amplitude und Schallintensität) sowie der Mikrobläschen selbst beeinflusst (46). Die akustischen Eigenschaften der Ultraschallkontrastmittelbläschen sind sehr komplex. Trotz zahlreicher Versuche anhand mathematischer Berechnungen Voraussagen über ihr Verhalten zu treffen, gibt es noch viele Unklarheiten. Ultraschallkontrastmittelbläschen besitzen ebenso wie Erythrozyten Radien (durchschnittlicher Radius von SonoVue[®] = 1,25µm), welche die im diagnostischen Bereich angewendeten Wellenlängen um ein Vielfaches unterschreiten ($\lambda = 616\mu\text{m}$ bei 2,5 MHz). Mikrogasbläschen werden aus diesem Grund auch als Rayleigh-Streuer bezeichnet. Die dynamische Interaktion der Ultraschallwellen mit gasgefüllten Mikrobläschen beruht einerseits auf dem großen Impedanzunterschied zwischen Gas und der die Bläschen umgebenden Flüssigkeit. Andererseits spielen Kompressibilität und Massenträgheit des Umgebungsmediums eine Rolle für das akustische Verhalten der Mikrobläschen (49). Entscheidend für die echosignalverstärkende Wirkung der Ultraschallkontrastmittel sind die physikalischen Eigenschaften des verwendeten Gases. Die linearen Streueigenschaften von Mikrogasbläschen in einem flüssigen Medium können durch ihren geometrischen Streuquerschnitt mathematisch beschrieben werden. Dieser nimmt mit der sechsten Potenz des Radius und der vierten Potenz der Frequenz zu. Mit der Konzentration der Mikrobläschen in einem Ultraschallfeld nimmt auch die gestreute Schallintensität zu. Weitaus wichtiger als diese linearen Streueigenschaften ist jedoch das nichtlineare Verhalten der Ultraschallkontrastmittelbläschen. Mikrobläschen agieren in Flüssigkeit wie winzige Resonanzkörper. Mit zunehmender Annäherung der Insonationsfrequenz an die Resonanzfrequenz der

Echosignalverstärker beginnen die Mikrobläschen zu oszillieren. Je besser die Stimulationsfrequenz ihrer Eigenfrequenz f_0 entspricht, desto größer wird auch die Oszillationsamplitude. Die Amplitudengröße wird durch im Medium wirkende Dämpfungskräfte, insbesondere der viskösen Dämpfung, limitiert (44;73). Die Eigenfrequenz der Mikrogasbläschen ist zum einen von der Dichte und Kompressibilität des verwendeten Gases, zum anderen ihrer Größe abhängig und nimmt mit steigendem Durchmesser ab (227). Die Resonanz- oder Fundamentalfrequenz wird jedoch auch erheblich von elastischen Eigenschaften der Hüllmembran beeinflusst.

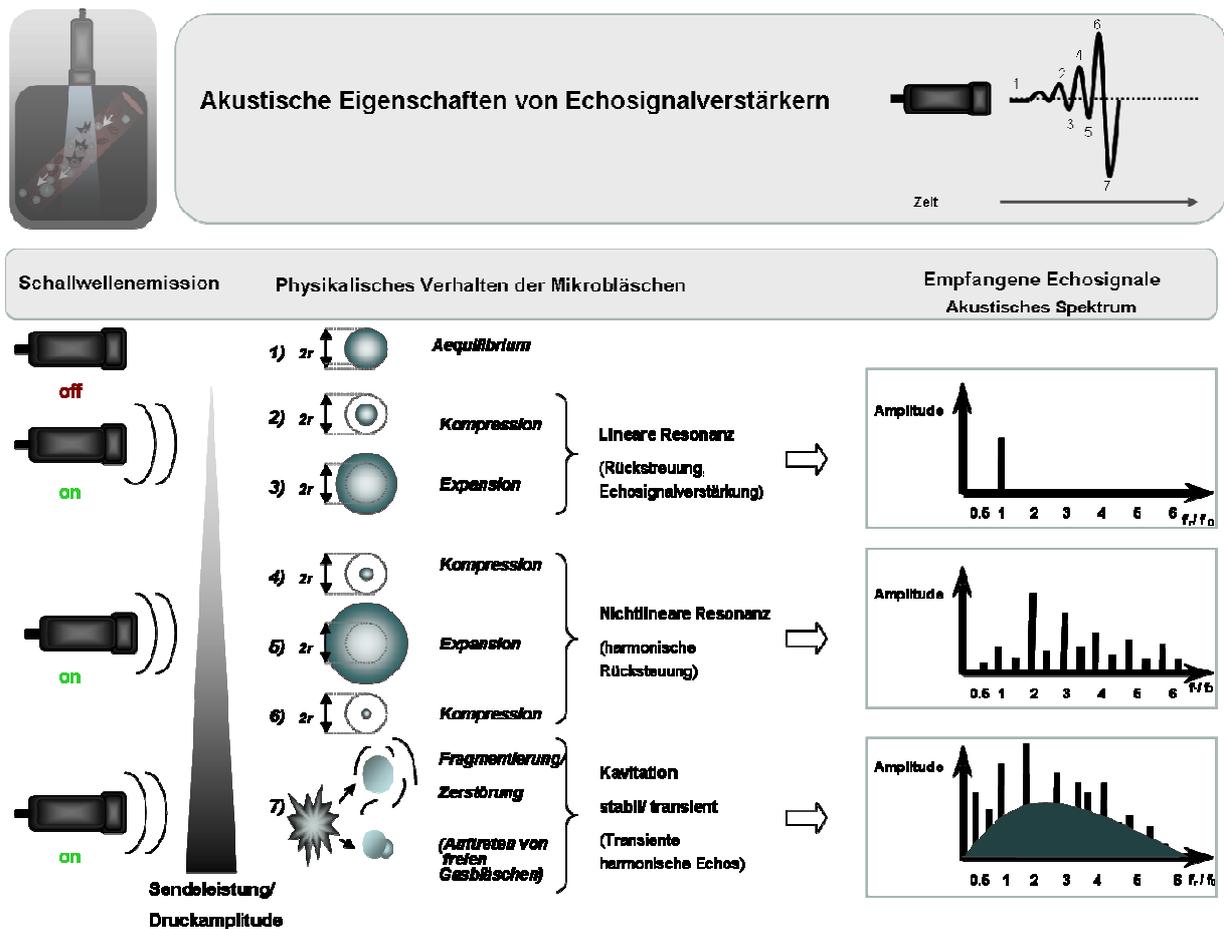


Abbildung 10:

Schematische Darstellung des akustischen Verhaltens der Echosignalverstärker bei Beschallung mit der Mikrobläschen mit der Fundamentalfrequenz f_0 unterschiedlicher Schallintensitäten mod. nach Kollmann et al. (127)

Die Zahlen 1-7 spiegeln schematisch das vom Ultraschallgerät aufgezeichnete, empfangene akustische Signal in Korrelation des jeweiligen physikalischen Zustands der Mikrobläschen wider. Rechts im Bild ist exemplarisch das emittierte Frequenzspektrum graphisch dargestellt, wobei f_r die Frequenzanteile des von den Mikrobläschen emittierten Echosignals bezeichnet.

Die experimentell gemessene Resonanzfrequenz der Mikrobläschen des von uns verwendeten Echosignalverstärkers SonoVue[®] (mittlerer Durchmesser 2,5 μ m) beträgt 7,7MHz bei einem

Durchmesser von $2,0\mu\text{m}$ (47). SonoVue[®] deckt jedoch durch die große Spannbreite der Mikrobüschengröße mit $1-10\mu\text{m}$ (Resonanz-)Frequenzen von $1-10\text{MHz}$ ab (82). Somit ist es auch für Low-MI-Verfahren und transkranielle Ultraschallperfusionsmessungen geeignet. Abbildung 10 stellt schematisch das akustische Verhalten der Echosignalverstärker bei Übereinstimmung von Insonations- und Fundamentalfrequenz dar.

Ist die Schallintensität zunächst niedrig, emittieren die Mikrobüschchen den Ultraschall linear, d. h. mit der Fundamentalfrequenz, und fungieren somit als einfache, zusätzliche Streuer. Hierbei erfolgt die Expansion und Kompression der Mikrobüschchen noch synchron zu den wechselnden Schalldrücken der Ultraschallwelle (73). Nimmt die Schallintensität weiter zu, so können die Bewegungen der Kontrastmittelbüschchen den Druckveränderungen nicht mehr folgen. Während sie in der negativen Phase der Größe des Schalldruckes noch expandieren, lassen sie sich aufgrund der begrenzten Kompressibilität des Gases nicht in gleicher Weise in der positiven Phase komprimieren. Die Oszillationen erfolgen nicht mehr symmetrisch, da die Radiusänderung in der Kompressionsphase geringer als in der Expansionsphase ausfällt. Das Mikrobüschchen emittiert den Ultraschall nicht mehr linear. Das nun emittierte Echosignal enthält neben der Fundamentalfrequenz harmonische Frequenzen, die ein Vielfaches der Fundamentalfrequenz bilden, wobei die zweite Harmonische in der Regel die stärkste ist. Neben diesen harmonischen Frequenzen kann das Echosignal auch sogenannte subharmonische und ultraharmonische Frequenzen, Bruchteile der Fundamentalfrequenz, enthalten (133;216). Bei sehr hohen Schallintensitäten kommt es während der negativen Phase zu einer starken Expansion des Mikrobüschchens um das Vielfache seines Ruhedurchmessers. In der positiven Phase kann die Hülle den Druckbelastungen und Größenverhältnissen nicht mehr standhalten, was zu einer Fragmentierung der Mikrobüschchen mit Zerplatzen der Hüllmembran führt. Dabei wird kurzzeitig ein breitbandiges, nichtlineares Echosignal mit einer hohen Amplitude emittiert, das sich fundamental von der akustischen Antwort intakter Kontrastmittelbüschchen unterscheidet (sog. Dekorrelation oder engl. loss of correlation). Man bezeichnet dieses Echosignal auch als „simulierte akustische Emission“ (SAE) oder „Transient Scattering“ (4). Der Zeitpunkt der Fragmentation wird zum einem durch die Zusammensetzung und physikalischen Eigenschaften der Mikrobüschchen und die der sie umgebenden Flüssigkeit, zum anderen durch die energetischen Eigenschaften der Schallwellen beeinflusst. Es wird damit indirekt von den Dämpfungseigenschaften der zwischen dem Schallwandler und den Mikrobüschchen liegenden Gewebe bestimmt. Nach Zerplatzen der Hüllmembran können sich für sehr kurze Zeit aus dem freiwerdenden Gas teilweise neue Mikrogasbüschchen bilden, welche wie freie Mikroluftbüschchen agieren und sich wie diese durch niedrige Resonanzfrequenzen, eine extrem kurze

Lebensdauer und einen hohen Streuungsquerschnitt auszeichnen (49). Neben akustischen Emissionen treten bei Kollabieren der Mikrobläschen weitere sonochemische und sonophysikalische Effekte, wie beispielsweise eine Sonolumineszenz, auf.

Wirken Schallwellen auf freibewegliche Mikrobläschen in einem Schallfeld ein, entstehen translationale und kompressionsbedingte nichtlineare Phänomene. Dies führt u.a. zu einer Migration der Kontrastmittelbläschen. Die Geschwindigkeit und Richtung der Bewegung der Mikrobläschen ist zum einen davon abhängig, ob es sich bei der einwirkenden Kraft, um die einer fortschreitenden oder einer stehenden Welle handelt. Zum anderen werden sie durch die Größe und Kompressibilität der Kontrastmittelbläschen bestimmt. Grund für die Migrationsbewegungen sind die sogenannten primären Bjerknes-Kräfte, welche sich auf die Interaktion von Schallwellen des primären Schallfeldes mit einem einzelnen Mikrobläschen beziehen, und die sekundären Bjerknes-Kräfte, welche in erster Linie zwischen oszillierenden Mikrobläschen wirken. Die Größe und der Wert der Bjerknes-Kräfte werden u.a. durch die Nichtlinearität der Oszillationen beeinflusst: emittierte Schallwellen benachbarter Kontrastmittelbläschen können zu sogenannten stehenden Wellen führen. In Abhängigkeit von der Größe der Echosignalverstärker bewegen sich Kontrastmittelbläschen mit einer kleineren Resonanzfrequenz in Richtung des Schwingungsbauchs und Mikrobläschen mit einer größeren Resonanzfrequenz in Richtung des Knotens. Sekundäre Bjerknes-Kräfte spielen im Vergleich zu primären Bjerknes-Kräften eine untergeordnete Rolle (141). Die bei einer im Gewebe fortschreitenden Welle entstehende Bjerknes-Kraft kann zu einer Translationsbewegung der Mikrobläschen in Richtung der Ausbreitungsrichtung der Welle führen. Klinisch kann dies dazu ausgenutzt werden mit Zielsubstanzen bestückte Mikrobläschen in ein bestimmtes Zielgebiet zu navigieren. Repetitive Zell-Mikrobläschen-Kontakte modifizierter Kontrastmittelbläschen scheinen eine Transfektion und eine Zellaufnahme der pharmakologischen Substanzen zu erleichtern (240).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass das akustische Verhalten der Mikrobläschen sehr komplex und schwer vorsagbar ist, insbesondere wenn man nicht nur ein einzelnes Bläschen, sondern mehrere Mikrobläschen betrachtet. Je nach Durchmesser variieren die Amplitude des rückgestreuten Echosignals und die Art des akustischen Verhaltens (linear versus nichtlinear). Die von den Mikrobläschen emittierten Ultraschallwellen interferieren in Abhängigkeit nach Anzahl und Verteilung unterschiedlich stark miteinander. Nichtlineare Echosignale können zum selektiv Bildaufbau verwendet werden (Abbildung 11). Dazu wurden parallel zur Weiterentwicklung der Echosignalverstärker in den 1990er Jahren spezielle als „Harmonic Imaging“ bezeichnete Ultraschallverfahren entwickelt. In Abhängigkeit von der verwendeten Sendeleis-

tung und den energetischen Eigenschaften der Ultraschallwellen werden sogenannte Low-MI- (niedriger Schalldruck) von High-MI-Verfahren (hohe applizierte Schalldrücke mit konsekutiver Destruktion der Mikrobläschen) unterschieden. Erste Harmonic Imaging Verfahren verwendeten selektiv die erste Oberwelle (Synonym für die zweite harmonische Frequenz) und werden deshalb auch als „Second Harmonic Imaging“ –Verfahren (SHI) bezeichnet.

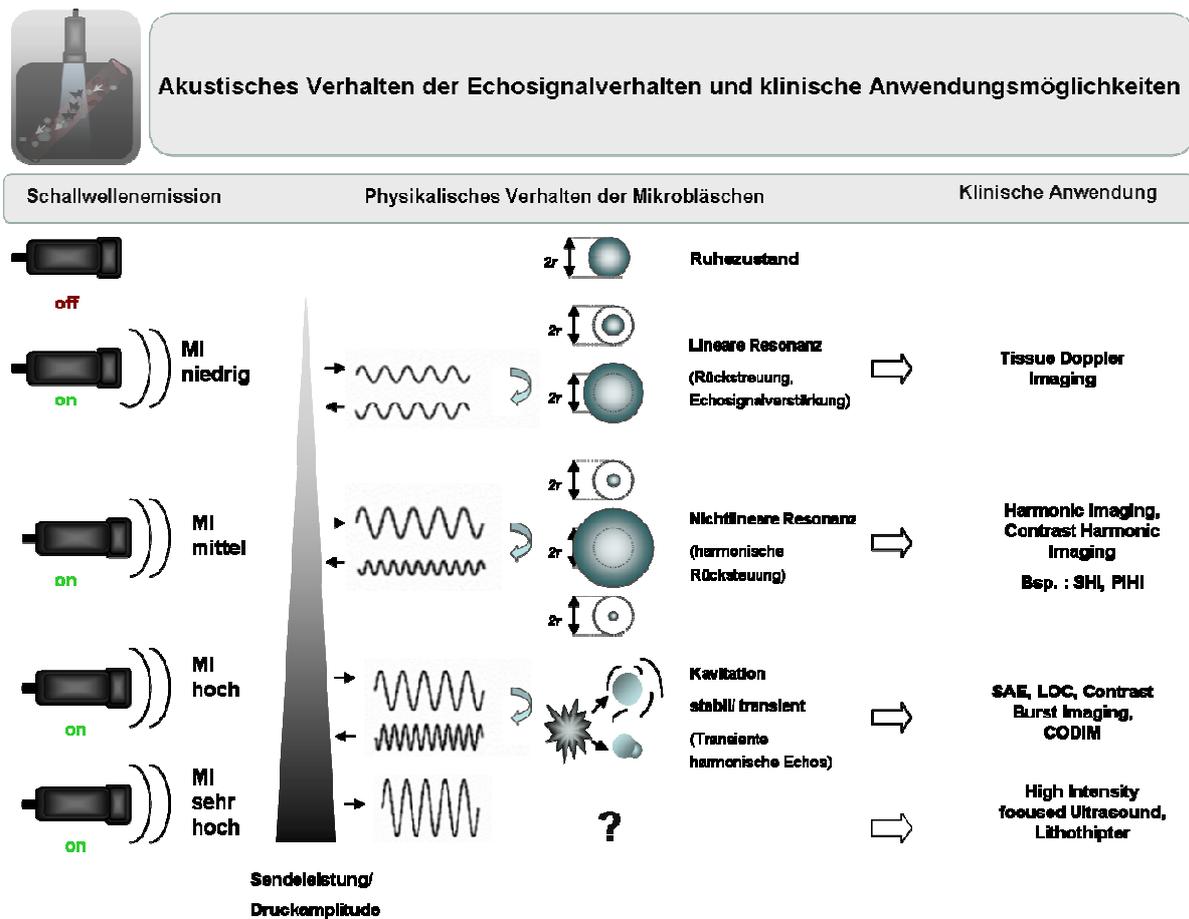


Abbildung 11:

Klinische Bedeutung der akustischen Eigenschaften von Ultraschallkontrastmitteln mod. nach Kollmann et al. (127)

Das Power Modulation Imaging ähnelt in seiner Funktionsweise der Phaseninversionstechnik, auf welches an späterer Stelle gesondert eingegangen wird. Bei diesem Verfahren werden initial kurz hintereinander, zwei verschiedenen Ultraschallpulse in das Medium – im Gegensatz zum Phaseninversions-Harmonic Imaging mit identischer Polarität, aber unterschiedlicher Amplitude – gesendet, wobei die Amplitude des ersten Ultraschallpuls doppelt so hoch ist wie die des zweiten. Das empfangene Echosignal des zweiten Impulses wird anschließend verdoppelt und von der Echoantwort des ersten Impulses subtrahiert. Sind beide Echoantworten

linear, d. h. kongruent zu den initial ausgesendeten Echosignalen, kommt es zu einer Signalauslösung, so dass allein nichtlineare Echoantworten wie bspw. harmonische Frequenzbildlich dargestellt werden (212). Das kürzlich entwickelte „Cadence Contrast Pulse Sequencing“-Verfahrens vereint Elemente der Phaseninversions- sowie der Power-Modulation-Technik: dabei werden drei bis fünf Pulse ausgesendet (mit unterschiedlicher Amplitudenhöhe und Phase; bspw. mit den Amplitudenkoeffizienten der Größenordnung $+1/2$, -1 und $+1/2$) und die Echoantworten summiert. Lineare Echoantworten werden dadurch supprimiert, sodass nichtlineare Grundsignale und harmonische Echosignale höherer Ordnung miteinander kombiniert und danach selektiv zum Bildaufbau verwendet werden. Im Gegensatz zu anderen Ultraschallperfusionsverfahren, können auch Nichtlinearitäten dritter Ordnung abgebildet werden. Dies ermöglicht eine bessere Differenzierung der von den Mikrobläschen emittierten von den im Gewebe entstandenen harmonischen Frequenzen.

Das Contrast Burst Imaging (CBI), das Time Variance Imaging (TVI), der Harmonic Power Doppler wie auch das Contrast Burst Depletion Imaging (CODIM) gehören zu den High-MI-Verfahren. Hierbei werden energiereiche Ultraschallimpulse verwendet ($MI > 1,0$) (188). Die genannten Verfahren beruhen auf dem Prinzip der Zerstörung der Mikrobläschen und der Aufzeichnung der dabei emittierten hochenergetischen Schallwellen (48). Durch den Einsatz eines Frequenzfilters können die rückgestreuten Echosignale der Mikrobläschen im CBI-Modus aufgrund ihres wesentlich breiteren Frequenzspektrums von aus dem Gewebe oder größeren Gefäßen stammenden Echos getrennt dargestellt werden (188). Bei der Zeitvarianz-Abbildung (TVI) wird das nichtlineare Resonanzverhalten der Echosignalverstärker im zeitlichen Verlauf analysiert. Hierbei wird jeweils eine Sequenz aus zehn hochfrequenten Ultraschallimpulsen ausgesandt. Die rückgestreuten Echosignale werden anschließend im Hinblick auf Amplitude und Asymmetrie des Echosignalspektrums über den Zeitraum der zehn Ultraschallimpulsantworten untersucht. Die Dynamik beider Parameter gibt Aufschluss über physikalische Phänomene, welche in Verbindung mit der Zerstörung, Spaltung, Verschmelzung, Schrumpfung und lokalen Akkumulation von Mikrobläschen auftreten und das Spektrum der Echoantwort beeinflussen (188;254).

2.2.4 Probleme bei der Verwendung von Echosignalverstärkern

2.2.4.1 Interaktionen von Gewebe und Echosignalverstärkern im Ultraschallfeld

Oszillierende Mikrobläschen verursachen eine Reihe physikalischer Phänomene, die in Abhängigkeit ihrer Lokalisation und der Art der Oszillation positive, therapeutisch nutzbare oder

potentiell schädliche Effekte auf ihre Umgebung - d.h. z.B. auf umliegendes Gewebe und benachbarte Mikrobläschen - haben können. Die Verwendung von Echosignalverstärkern wird unter Sicherheitsaspekten deshalb vielfach kontrovers diskutiert. Bei der Beschallung von Mikrobläschen und Gewebe entstehen mikroskopische Turbulenzen und Strömungen. Diese können dabei durch Scherkräfte zu einer transienten, reparablen und nicht letal wirkenden Ausbildung von Löchern in der Zellmembran (Sonoporation) führen. Dies erleichtert bspw. eine Transfektion von genetischem Material und Diffusion von pharmakologischen Substanzen ins Zellinnere. Neben Mikroströmungen führen stabile Kavitationsphänomene ebenfalls zu einer Sonoporation (240). Weiterhin werden bei der Beschallung von Mikrobläschen auftretende lokale absorptions- und dissipationsbedingte Temperaturerhöhungen sowie eine intrazelluläre Bildung von Sauerstoffradikalen als weitere Faktoren für eine transiente Permeabilitätssteigerung diskutiert (102). Obwohl bspw. Beeinträchtigungen der Bluthirnschranke mehrfach postuliert wurden, konnten in vivo makroskopisch kein Integritätsverlust bei der Verwendung niedrigen Ultraschallschallfrequenzen nachgewiesen werden (112). Darüber hinaus ist das Risiko einer erhöhten intrazerebralen Blutungsgefahr, Zellsterblichkeit oder eine Zunahme eines Hirnödems durch einen Einsatz von Echosignalverstärkern und niedrigen Schallintensitäten, wie bei der transkraniellen Sonographie derzeit üblich, als unwahrscheinlich einschätzen (228). Im Hinblick auf die biologische Wirksamkeit von Ultraschallkontrastmitteln erscheinen lokale akustische Eigenschaften der Echosignalverstärker eine weitaus geringere Rolle als die jeweiligen Geräteeinstellungen zu spielen, welche sich stärker auf die Sonoporation und die Zellvitalität auszuwirken scheinen (115).

2.2.4.2 Optische Signalintensität und Echosignalverstärkerkonzentration

Kontrastmittelgestützte Ultraschallverfahren sehen sich mit einer Reihe technischer und physikalischer Probleme konfrontiert, die ihre Aussagefähigkeit erheblich einschränken. Folgende Abbildungsprobleme spielen dabei eine Rolle:

Dämpfung und Interferenz. Trotz der ständigen Weiterentwicklung der Ultraschallgeräte sind der Auflösung technische Grenzen gesetzt. Die Auflösungszellen der heutigen Geräte betragen immer noch einige 100µm und übersteigen damit die vergleichsweise geringe Größe der Kontrastmittelbläschen (SonoVue[®] ca. Ø 2,5µm) um ein Vielfaches. Innerhalb einer solchen Auflösungszelle interferieren die emittierten Ultraschallwellen der dort befindlichen Mikrobläschen miteinander. Aufgrund der zufälligen Verteilung der Streuer und ihrer hohen Anzahl pro Auflösungszelle entsteht im B-Bild ein mathematisch generiertes Muster: das sogenannte

Specklemuster - ähnlich wie in der grauwertsonographischen Darstellung des Parenchyms. Der Helligkeitswert verhält sich zwar bei geringen Markerkonzentrationen proportional zu Streudichte, jedoch gibt er keine Auskunft über die Anzahl oder Verteilung der Mikrobläschen. Mit steigenden Markerkonzentrationen nimmt auch die Dämpfung zu. Dadurch bleibt ab einem bestimmten Punkt trotz steigender Konzentration ein weiterer Signalanstieg aus, d.h. die Markerkonzentration spiegelt sich nicht mehr in der optischen Signalintensität wider.

Nichtlinearität. Ein weiteres Problem liegt in dem nichtlinearen Verhalten der Kontrastmittelbläschen begründet und betrifft vor allem High-MI-Verfahren. Mit steigender Sendeamplitude nimmt auch die Amplitude des von den Mikrobläschen emittierten Echosignals zu. Verdoppelt man die Sendeamplitude kommt es zu einer Vervierfachung der Amplitude der zweiten Harmonischen, bei einer Verdreifachung verneunfacht sich der Amplitude der zweiten Harmonischen. Die meisten Harmonic Imaging-Verfahren können Nichtlinearitäten zweiter Ordnung abbilden (Die CPS-Technologie sei ausgenommen. Diese ermöglicht auch eine Darstellung nichtlinearer Echosignale dritter Ordnung).

Graphische Umsetzung der Messwerte. Ein drittes Problem liegt in der bildlichen Darstellung der gemessenen Intensitätswerte. Die gebräuchlichsten Bildformate wie DICOM oder TIFF verwenden eine logarithmische Einteilung mit 256 Helligkeits- oder Farbwerten. Dies bedeutet, dass feine Intensitätsunterschiede in der Abbildung mitunter nicht bildlich dargestellt und differenziert werden können. Letztlich lässt sich nicht genau sagen, um wie viel die Echogenität des Kontrastmittels sich tatsächlich erhöht, wenn es optisch zu einer Steigerung der Helligkeit um eine Graustufe kommt. Die Ursache liegt darin, dass die Signalverarbeitung nicht-linear (logarithmisch) erfolgen muss, um die Echodynamik von z.B. 120 dB aus dem Gewebe nach der laufzeitabhängigen Verstärkung (engl. TCG, Time Gain Compensation) in ca. 30dB zu transferieren, die man mit dem menschlichen Auge auf dem Monitor wahrnehmen kann. Außerdem werden schwache akustische Emissionen aus dem Gewebe überproportional verstärkt, damit auch kleine Echos noch optisch dargestellt werden können (250).

2.2.4.3 Dämpfungsbedingte Abschwächung des Schallfeldes

Wie bereits erwähnt, stellen Dämpfung und die damit verbundene Tiefenabhängigkeit dieser Verfahren wesentliche Limitationen dar. Wie zu Beginn des Kapitels beschrieben, wird die Dämpfung von Ultraschallwellen in einem Medium durch verschiedene Faktoren wie der Sendefrequenz, der Bildtiefe, dem Ausbreitungsmedium und letztendlich auch der Konzentration und Größe der Mikrobläschen beeinflusst. Neben der stärkeren Dämpfung harmonischer

Frequenzen spielt auch die lokale Kontrastmittelkonzentration für die Abschwächung des Schallfeldes mit zunehmender Eindringtiefe eine Rolle. So kommt es bei hohen Markerkonzentrationen zu einer starken Rückstreuung und Absorption der Schallwellen durch die Mikrobläschen, was in sondenferneren Regionen zu einer partiellen oder kompletten Schallauslösung führen kann. Dieser Effekt wird als „Shadowing“ oder Abschattungsphänomen bezeichnet. Er tritt häufig nach einer Bolusinjektion eines Echosignalverstärkers auf, da beim initialen Anfluten des Kontrastmittelbolus besonders hohe Mikrobläschenkonzentrationen erreicht werden (62;205;214). Dies bedeutet auch, dass sich mit der zeitlichen Änderung der Kontrastmittelkonzentration auch die Dämpfung im Gewebe verändert. Dies limitiert Aussagefähigkeit der Boluskinetik hinsichtlich der zerebralen Perfusionsdarstellung.

2.2.4.4 Weitere Artefaktquellen beim Einsatz von Echosignalverstärkern

Neben den bereits besprochenen Artefakten können auch Bewegungs- oder durch die Schädelkalotte verursachte Streifenartefakte die Beurteilbarkeit der in transkraniellen Ultraschallperfusionsverfahren gewonnenen Untersuchungsergebnisse stark einschränken (150). Streifenartefakte werden durch Inhomogenitäten innerhalb der Schädelkalotte hervorgerufen, welche durch Absorptions- und Reflexionsphänomene zu einer lokalen Abschwächung der transmittierten Schallwellen führen können. Ein sehr häufiges Problem in der kontrastmittelgestützten Farbdopplersonographie ist das sogenannte „Blooming“, ein Übersteuerungsartefakt, welches meist kurze Zeit nach Injektion des Kontrastmittelbolus auftritt. Die hohe Amplitude des von den Mikrobläschen rückgestreuten Echosignals führt dabei zu einer Übersteuerung der Empfangselektronik: Gefäßgrenzen verwischen im Farbdopplermodus; es werden Farbwerte für Bildpunkte in Regionen angezeigt, in denen keine Perfusion zu erwarten ist. Das von den Echosignalverstärkern rückgestreute Signal wird von dem Gerät fälschlich als Fluss-signal interpretiert. Mit Abfluten der Mikrobläschen und damit sinkender Konzentration verschwindet auch dieses Artefakt. Darüber hinaus können Zerstörungsartefakte (engl. „bubble noise“) mit konsekutiver Signalverzerrung und partiellen lokalen Signalauslöschung, und überschätzte Strömungsgeschwindigkeit im Spektraldoppler zu Fehlinterpretationen dopplersonographischer Untersuchungsbefunde verleiten (71). Durch eine exakte manuelle Kalibrierung der Geräteeinstellungen - bspw. durch einen verzögerten Untersuchungsbeginn, ein Absenken der Sensitivität (Blooming), der Schallenergie und/oder der Fokuszone (Zerstörungsartefakte) bzw. durch Reduktion des Doppler-Gain - können diese Artefakte aber umgangen werden.

Tabelle 1: Übersicht über Echosignalverstärker und ihre pharmakologischen Eigenschaften und Klassifikation


Pharmakologische Klassifikation der Echosignalverstärker mod. nach (39;46;127;132)

Handelsnamen	Generati-on*	Lungengängigkeit	Gasart	Hüllenkomponenten	Mittlerer messer [µm]	Durch-	Resonanzfrequenz [MHz] in Abhängigkeit des Diame-ters (Ø) in µm
<i>AL-700</i>	3.	-	Perfluorkarbon	Polymer	-	-	-
<i>Albunex®</i>	1.	lungengängig mit nur kurzer HWZ (< 5min nach i.v. Bolusinjektion)	Fluorpropan/Luft	Albumin	3,0-5,0 3,8 ± 2,5	-	Ø 1µm → 57,71 Ø 2µm → 20,50 Ø 5µm → 5.25 Ø 10µm → 1,90
<i>Bisphere®</i>	3.	-	Luft	Polymer	-	-	-
<i>BR 14</i>	2.	-	Perfluorbutan	Phospholipide	2,5-3,0	-	-
<i>BY 963</i>	1.	-	Luft	Lipide	-	-	-
<i>Cardiosphere®</i>	3.	-	Stickstoff	Polyaktid/Albumin	4,0	-	-
<i>Definity®</i>	2.	lungengängig, mit längerer HWZ (>5min nach i.v. Bolusinjektion)	Perfluorpropan	Lipide	1,1-3,3	-	-
<i>DMP 115</i>	2.	-	Perfluorkarbon	Lipide	2,5	-	-

EchoGen®	2.	lungengängig, mit längerer HWZ (> 5min nach i.v. Bolu- sinjektion)	Dodekafluorpentan	Keine, Surfactant	2,0-5,0	-
Echovist®	1.	nicht lungengängig	Luft	Keine (Galaktosematrix)	2,0 (97% < 6 µm)	-
Freie Mikrogas- bläschen <i>bspw. geschüttelte salinen Lösungen</i>	0	nicht lungengängig	Luft (freie Mikro- gasbläschen)	keine	-	Ø 1µm → 9,45 Ø 2µm → 3,87 Ø 5µm → 1,31 Ø 10µm → 0,61
Imagent® (AF0150)/ Imavist®	2.	lungengängig, mit längerer HWZ (> 5 min nach i.v. Bolu- sinjektion)	Perfluorhe- xan/Stickstoff	Keine, Surfactant	3,0	-
Levovist®	1.	lungengängig mit nur kurzer HWZ (< 5min nach i.v. Bolu- sinjektion); organspezi- fische Phase (Le- ber/Milz)	Luft	Galaktosematrix (99,9%) mit Palmitinsäure (0,1%)	2,0-3,0	-
Myomap®	1.	-	Luft	Albumin	10	-
Optison®	2.	lungengängig mit längerer HWZ (>5min nach i.v. Bolu- sinjektion)	Oktafluorpropan	Albumin	2,0-5,0	-

PEDSA (Perfluorocarbon-Exposed Sonicated Dextrose Albumin)	2.	-	Perfluorkarbon	Albumin	-	-
Quantison®	2.	-	Luft	Albumin	2,0-5,0	Ø 1µm → 127,6 Ø 2µm → 45,1 Ø 5µm → 11,4 Ø 10µm → 4,06
QW7437	2.	-	Perfluorkarbon	Keine, Surfactant	2,0-5,0	-
Sonavist®	1.	lungengängig mit längerer HWZ; (>5min nach i.v. Bolusinjektion); organspezifische Phase (Leber/Milz)	Luft	Zyanoakrylat	-	-
Sonazoid®	3.	lungengängig mit längerer HWZ (> 5 min nach i.v. Bolusinjektion) organspezifische Phase (Leber/Milz)	Perfluorkarbon	Lipide, Surfactant	2,4-2,5	-
SonoVue®/BR 1	2.	lungengängig mit längerer HWZ (> 5 min nach i.v. Bolusinjektion)	Schwefelhexafluorid	Phospholipide (Polyethylenglykol, Palmitinsäure)	2,5 (90% < 8µm)	Ø 1µm → 21,3 Ø 2µm → 7,7 Ø 5µm → 2,16 Ø 10µm → 0,9

* Einteilung der Mikrobläschen in Substanzklassen: Generation 0 = freie Gasbläschen ohne Hülle, 1. Generation = < 1min (Luftbläschen mit Hülle), 2. Generation = < 5min (inerte hüllenstabilisierte Mikrobläschen, enthalten ein stabiles, hydrophobes Gas), 3. Generation = > 5min (Gasbläschen mit Spezialhülle)

2.2.5 Phaseninversions-Harmonic Imaging

Bei der in dieser Arbeit verwendeten Phasen- oder Pulsinversionstechnik werden zwei um 180° zueinander phasenverschobene Echosignale unmittelbar nacheinander in das Medium ausgesendet. Als zweiten Schritt werden die Echoantworten der beiden Ultraschallsignale addiert und die Summe der Echosignale zum Bildaufbau verwendet (220). Die Phaseninversionstechnik dient zur selektiven Darstellung von nichtlinearen Echosignalen mit Unterdrückung von linearen Echos (Abbildung 12).

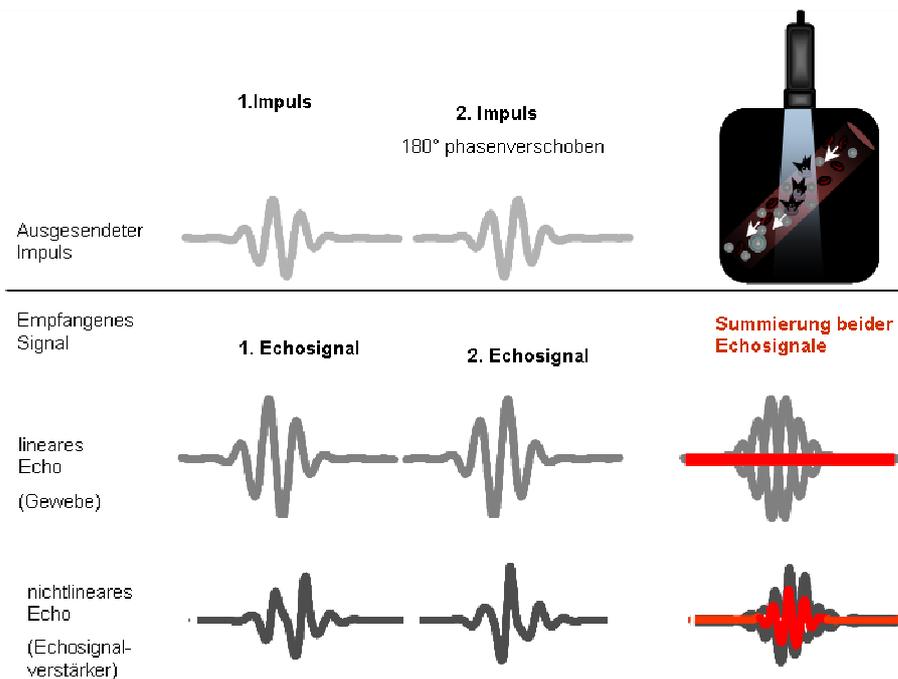


Abbildung 12: Physikalisches Prinzip des PIHI mod. nach Seidel et al, 2001 (212)

Durch den zeitlichen Aufwand bei der Emission der Impulse und der technischen Verarbeitung der Echoantworten halbiert sich die Bildrate im Vergleich zu konventionellen sonographischen Verfahren; sie liegt aber dennoch üblicherweise bei 10Hz oder darüber hinaus und bietet damit adäquate Insonationsbedingungen (4). Werden die beiden ausgesendeten Echosignale linear reflektiert, kommt es bei der Summierung der beiden Echosignale zu einer Auslöschung, d. h. das Summensignal ist null und wird bildlich nicht dargestellt. Treffen die beiden phasenverschobenen Schallwellen jedoch auf einen nichtlinearen Reflektor wie bspw. Echosignalverstärkern, so dass die emittierten Echosignale neben der Fundamentalfrequenz auch harmonische, sub- und ultraharmonische Frequenzanteile enthalten, werden die beiden initial ausgesendeten Impulse nicht genau spiegelbildlich „verzerrt“. Bei der Summierung kommt es zu keiner Signalauslöschung. Das entstehende Summensignal kann als Grauwert

zum Bildaufbau verwendet werden. Da bei niedriger Sendeleistung die Aufsteilung der Schallwellen im Gewebe noch nicht relevant ist und dadurch noch keine relevanten harmonischen Frequenzen bei der Schallausbreitung entstehen, werden die harmonischen Frequenzen der Mikrobläschen selektiv dargestellt. Bei besonders hohen Sendeleistungen kommt es bereits bei Eintreffen des ersten Ultraschallimpulses zu einer Fragmentation der Mikrobläschen mit der kurzzeitigen Emittierung kurzzeitig eines breitbandigen, nichtlinearen Echsignals mit hoher Amplitude (SAE). Da die Mikrobläschen bereits durch die erste Schallwelle zerstört worden sind, trifft der zweite Impuls auf weitaus weniger intakte (unter Umständen sogar auf keine) bzw. zerstörte Mikrobläschen. Bei der Summation entsteht ein Summensignal mit einer besonders hohen Signalintensität. Werden hohe Schallenergien verwendet, nimmt mit der Aufsteilung der Wellenfront auch der Anteil der im Gewebe entstehenden harmonischen Frequenzen zu, so dass die Mikrobläschen nicht mehr selektiv dargestellt werden können.

In einer Studie demonstrierten von Bibra et al. am Myokard, dass sich die Phaseninversionstechnik besser zum Nachweis ischämischer Perfusionsveränderungen eignet als Second Harmonic Imaging- und Harmonic Power Doppler-Verfahren. Die mit dem PIHI erhobenen Perfusionsdaten korrelierten hierbei am engsten mit SPECT-Befunden der untersuchten Patienten (243).

2.2.6 Pharmakokinetik der Echosignalverstärker und ihre Bedeutung für zerebrale Perfusionsmessungen

Echosignalverstärker verhalten sich hämodynamisch ähnlich wie Erythrozyten und werden deshalb neben ihrer Funktion als zusätzlicher Rückstreuer in der Blutbahn auch zur Bestimmung qualitativer und semiquantitativer Perfusionsparameter eingesetzt. Eine absolute Quantifizierung der Perfusion im menschlichen Hirnparenchym mittels kontrastmittelgestützter Ultraschallverfahren ist bislang noch nicht möglich (48;134). Jedoch wurden in den letzten intensive Anstrengungen unternommen, Verfahren zu entwickeln, mithilfe derer qualitative oder semiquantitative Aussagen über die Perfusion im Hirngewebe getroffen werden können.

Boluskinetik. Bei dieser Methode wird nach Injektion eines Kontrastmittelbolus die Kinetik der im Gewebe an- und abflutenden Echosignalverstärker als Veränderung der Signalintensität über die Zeit analysiert und anschließend visualisiert. Die Bolusmethode ist bislang das am häufigsten eingesetzte Verfahren zur Untersuchung der zerebralen Perfusion und wurde sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit Hirntumoren, Diabetes mellitus, me-

senzephalen Zysten, traumatischen Hirnverletzungen, intrazerebralen Blutungen und insbesondere bei Patienten mit akut aufgetretenen zerebralen Ischämien im Medialstromgebiet angewendet (22;38;55;57;65;87;100;118;119;163;174;215). Mit perfusionsbildgebenden Ultraschallmethoden, die einen Kontrastmittelbolus verwenden, lassen sich qualitative Aussagen über die Verteilung des Kontrastmittels Ultraschalls innerhalb eines betrachteten Gebietes (ROI; engl. „region of interest“) treffen. Nach einer intravenösen Injektion eines Kontrastmittelbolus und der Datenakquise mittels HI-Verfahren können aus den gewonnenen Rohdaten Zeitintensitätskurven - unter Berücksichtigung der Anflutungs- und Abflutungsphase des Echosignalverstärkers - berechnet und weiter analysiert werden. In der Abbildung 13 sind die häufigsten boluskinetischen Perfusionsparameter graphisch dargestellt. Mithilfe spezieller Auswertungsprogramme können die einzelnen Parameter als farbkodierte Bilder dargestellt werden. Die maximale Signalintensitätswert ist ein häufig verwendeter Parameter (34;164;174;251). Er kann auf unterschiedliche Art und Weise dargestellt werden: zum einen als Maximalwert eines Pixels einer bestimmten Anzahl von Bilder (der sogenannte PPI-Wert, PPI engl. für „Pixelwise peak intensity“), zum anderen als Durchschnittswert eines Pixels einer bestimmten Anzahl von Bilder (der sogenannte API-Wert, API engl. für „average peak image“).

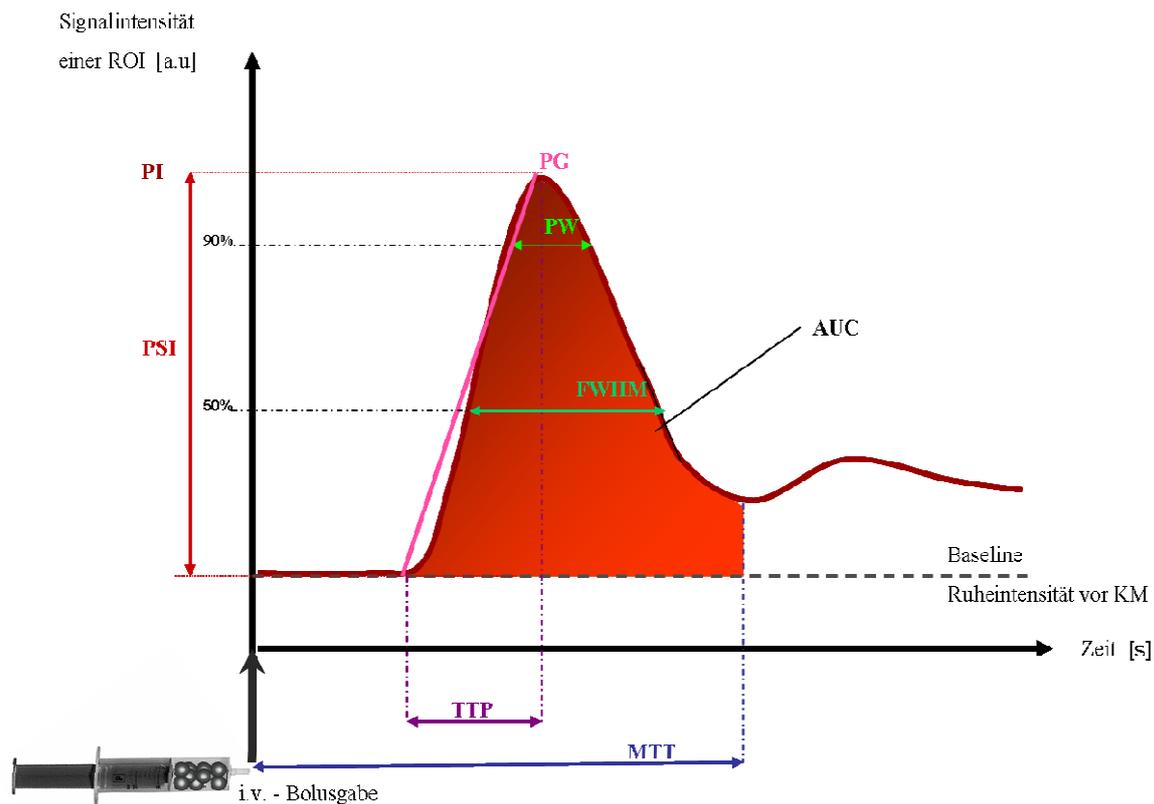


Abbildung 13:

Schematische Darstellung boluskinetischer Perfusionsparameter einer Zeitintensitätskurve mod. nach della Martina et al. (48); ROI= region of interest; PSI= peak signal increase (maximale Signalintensität) idem (P)PI = (pixelwise) peak intensity, PW= peak width (entspricht der Weite der Zeitintensitätskurve, wenn 90% der maximalen Signalintensität erreicht sind angegeben in Sekunden); PG= positive gradient (entspricht PI/TTP), FWHM = full width at the half the maximum intensity (Weite der Zeitintensitätskurve bei 50% der erreichten maximalen Signalintensität); AUC= area under the curve; TTP (=TPI) = time to peak intensity, MTT= mean transit time

Die Aussagekräftigkeit dieser Parameter ist aufgrund physikalischer (dämpfungsbedingte Tiefenabhängigkeit des Verfahrens mit Auswirkungen insbesondere auf die intensitätsbezogenen Parameter, Zerstörung von Mikrobläschen) und technischer Limitationen eingeschränkt. Trotzdem hat sich dieses Untersuchungsverfahren gegen über der Destruktions- und Wiederauffüllkinetik bei der Untersuchung der zerebralen Perfusion weitgehend durchgesetzt. Boluskinetische Verfahren eignen sich durch ihre einfache, ökonomische und zeitsparende Durchführbarkeit nicht nur im Akutsetting des Schlaganfalls, sondern auch im klinischen Alltag, wo Zeit ebenfalls ein wesentlicher limitierender Faktor darstellt.

Destruktionskinetik. Echosignalverstärker können sowohl als Bolus als auch als Infusion appliziert werden (203;204;208). Die Abtastzeiten sind bei dieser Methode relativ kurz. Bei destruktionskinetischen Verfahren werden Mikrobläschen durch hochenergetische Schallwellen

zerstört. Die Signalintensität sinkt zu Beginn rapide ab, bis sich nach kurzer Zeit ein Gleichgewicht zwischen Zerstörung und Nachflutung intakter Mikrobläschen einstellt. Die Balance zwischen Zerstörung und Reperfusion der Echosignalverstärker ist von der Bildrate und der Menge des injizierten Ultraschallkontrastmittels abhängig. Zur Analyse der Destruktionskinetik werden lineare, einfache exponentielle und komplexe exponentielle mathematische Modelle verwendet (siehe Abbildung 14B und C mit den dazugehörigen Formeln B.1, B.2, C.1) (61;64;165). Das lineare Destruktionskinetikmodell erwies sich bereits in einer Studie von Kern et al. bei der Detektion von ischämisch bedingten Perfusionsdefiziten im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media als geeignet (119). Mit der Verarmungsmethode, dem sogenannten CODIM-Verfahren, welches sich aus dem CBI und dem TVI entwickelte, werden semiquantitative Parameter für die Bestimmung der Perfusion des parenchymatösen Gewebes berechnet, die weder von der Untersuchungstiefe noch von einer gewebsbedingte Abschwächung des emittierten Echosignals beeinträchtigt werden (61;64).

Wiederanreicherungsverfahren. Auffüll- oder Wiederanflutungskinetiken erfordern konstante Infusionsraten der Echosignalverstärker, um eine homogene Verteilung und eine gleichbleibende Konzentration der Mikrobläschen in der Blutbahn zu gewährleisten. Nach Kontrastmittelgabe werden die Mikrobläschen in einem Schallfeld durch einen oder mehrere hochenergetische Ultraschallpulse zerstört. Anschließend wird die perfusionsbedingte Wiederanflutung intakter Mikrobläschen aus der Peripherie aufgezeichnet. Die Geschwindigkeit, mit der die Kontrastmittelbläschen in das Schallfeld nachströmen – gleichbedeutend mit der Geschwindigkeit des initialen Signalanstiegs – wird von der mittleren Blutflussgeschwindigkeit in der Region bestimmt (247). Sowohl das Blutvolumen innerhalb des beschallten Areal als auch die systemische Kontrastmittelkonzentration beeinflussen den nach Wiederanflutung maximal erreichbaren Signalintensitätswert. Das Nachströmen der Mikrobläschen kann mittels zweier unterschiedlicher Verfahren detektiert werden: zum einen durch die sogenannte intermittierende Sonographie, bei der die Bildrate zwischen den hochenergetischen Ultraschallimpulsen variiert wird (auf diese Weise werden Informationen über die Wiederanflutungsphasen gewonnen), zum anderen kann die Anflutung der Ultraschallkontrastmittelbläschen durch eine Verringerung der Sendeleistung mithilfe von Low-MI-Verfahren detektiert werden.

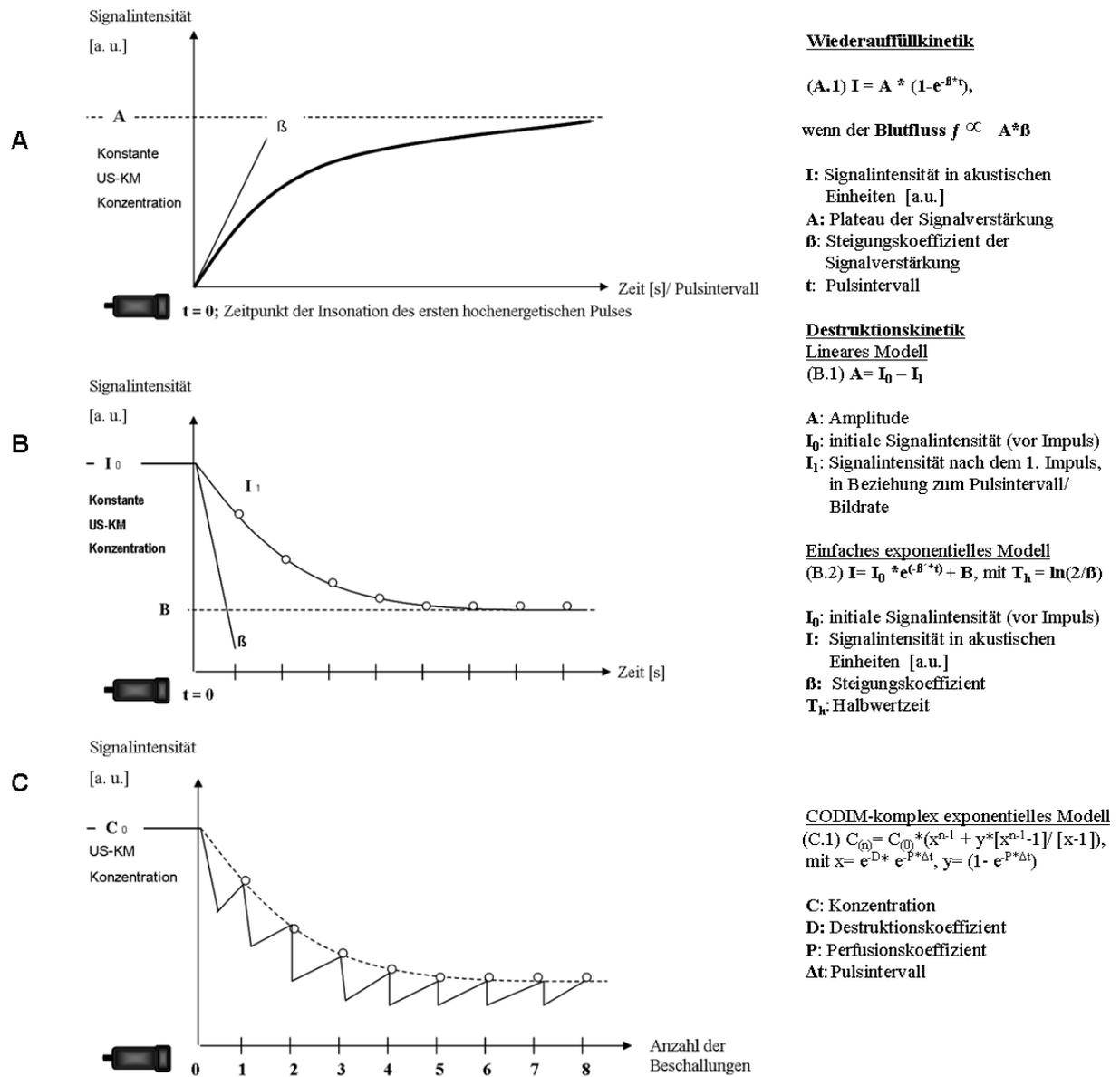


Abbildung 14:

Schematische Darstellung verschiedener auf der Destruktions- und Wiederauffüllungskinetik basierende Modelle

Nachdem Mitte der 1990er Jahre diese Methode zum erstmalig zur Beurteilung der myokardialen Perfusion angewandt wurde, kann dieses Verfahren auch zur Bestimmung der sowohl der renalen und zerebralen Perfusion als auch der zerebralen Autoregulation eingesetzt werden (161;196;208;213;218). Das von Wei et al. entwickelte mathematische Modell ermöglicht eine Berechnung der Perfusionsparameter durch eine genaue Analyse der gewonnenen Zeitintensitätskurven. Es gibt dadurch Aufschluss über die Perfusionsverhältnisse und den Vaskularisierungsgrad innerhalb eines im Schallfeld gelegenen Gebietes (Abbildung 14 A) (134;135;247). Die Parameter zeigen eine enge Korrelation mit dem zerebralen Blutfluss: der

Steigungskoeffizient β (frühe Phase des Wiederanflutung) korreliert mit der Blutflussgeschwindigkeit; während das in der späten Wiederanflutungsphase entstehende Signalintensitätsplateau A sich proportional zum regionalen Blutvolumen verhält. Das Produkt dieser beiden Parameter korreliert mit dem Blutfluss der untersuchten Region. Dieses Modell ist in seiner Aussagekräftigkeit erheblich limitiert, da es von einer konstanten Einströmungsgeschwindigkeit ausgeht und die zuführenden Gefäße sich in praxi hinsichtlich ihres Kaliber und ihrer Flussrichtung voneinander unterscheiden (247). Ein von Krix et al. vorgestelltes lineares mathematisches Modell berücksichtigt diese Limitation (135). Dieses Verfahren bietet den Vorteil eines Ersatzes der Kontrastmittelinfusion durch eine Bolusinjektion.

2.3 Untersuchungskollektiv

2.3.1 Patientenrekrutierung

Es wurden ausschließlich Patienten rekrutiert, die in der neurologischen Poliklinik des Rudolph-Virchow-Krankenhauses der Charité, Berlin, betreut wurden. Alle Studienteilnehmer unterzogen sich einer duplexsonographischen Routineuntersuchung der intra- und extrakraniellen Arterien zum Ausschluss hämodynamisch relevanter Stenosen oder Verschlüsse. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité geprüft und genehmigt.

2.3.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterium der Studie war das Vorliegen eines Thalamusinfarkts oder –beteiligung (älter als 10 Tage), dessen maximale longitudinale, kraniorostrale Ausdehnung und axiale 3cm in den T2-gewichteten MRT-Aufnahmen nicht überschritt.

2.3.3 Ausschlusskriterien

Nicht aufklärungsfähige Patienten, solche mit bekannten Kontraindikationen für den Echosignalverstärker SonoVue[®], hämodynamisch relevanten Stenosen oder Verschlüssen der intra- und extrakraniellen Arterien >50% und/oder einem schlechten temporalen Knochenfenster (sonographische Identifikation der Leitstrukturen der diencephalen Ebene im B-Mode nicht möglich) bzw. Patienten, die das 18. Lebensjahr zum Zeitpunkt der Untersuchung noch nicht vollendet hatten oder bei denen der erstmalige Beginn des klinisch mit dem Infarktareal korre-

lierenden, neurologischen Defizits weniger als 11 Tage zurücklag, wurden von der Studie ausgeschlossen.

2.4 Untersuchungsablauf und Gerätetechnik

Alle Messungen wurden mit dem Ultraschallgerät Sonoline[®] Elegra der Firma Siemens (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) mit der Phaseninversionstechnik durchgeführt. Für die Untersuchungen wurde ein 2,5MHz-Sektorschallkopf verwendet. Vor Messbeginn wurde bei jedem Patienten eine konventionelle MRT mit einer T1- und T2- Wichtung (1.5-T-Vision-MR-Tomograph, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Die T1- und T2-gewichteten Bilder dienten einerseits der Berechnung der axialen wie auch longitudinalen Längenausdehnung des Infarktes und gaben uns andererseits Informationen über die Infarktlokalisierung. Des Weiteren wurden die Patienten hinsichtlich ihres zerebrovaskulären Risikoprofils vor Untersuchungsbeginn befragt. Die Ergebnisse wurden tabellarisch festgehalten und um im Rahmen der kardiovaskulären Risikostratifizierung gewonnene, relevante diagnostische Befunde zum Zeitpunkt des zerebrovaskulären Ereignisses ergänzt. Vor Untersuchungsbeginn erfolgte eine duplexsonographische Routineuntersuchung der extra- und intrakraniellen Arterien zum Ausschluss von Stenosen >50% und Verschlüssen. Die extra- und intrakranielle farbduplexsonographischen Untersuchungen der hirnersorgenden Gefäße wurden bei allen Patienten nach den aktuellen Richtlinien durchgeführt (99). In allen Untersuchungen wurde zu Beginn jeder Messung die axiale diencephale Schnittebene mit drittem Ventrikel und Thalamus als Leitstrukturen eingestellt (initial betrug der Sektorwinkel 90°, durch Kippen der Sonde, um etwa 10° nach kranial gelingt in der Regel der Wechsel von der mesenzephalen zur diencephalen Ebene, siehe Abbildung 15).

Danach wurde ein Bolus von 2,5ml eines in einer Dispersion vorliegenden klinisch erprobten, sulphurhexafloridhaltigen Echosignalverstärkers (SonoVue[®], Bracco International B.V., Amsterdam, Niederlande) über eine 20-gauge durchmessende Venenverweilkanüle in eine antecubital gelegene Vene injiziert. Es wurde eine bihemispherielle Bildeinstellung gewählt. Die Untersuchungsebene wurde individuell unter Beibehaltung der diencephalen Schnittebene der Lage des Infarktes in den vorliegenden MRT-Bildern angepasst.

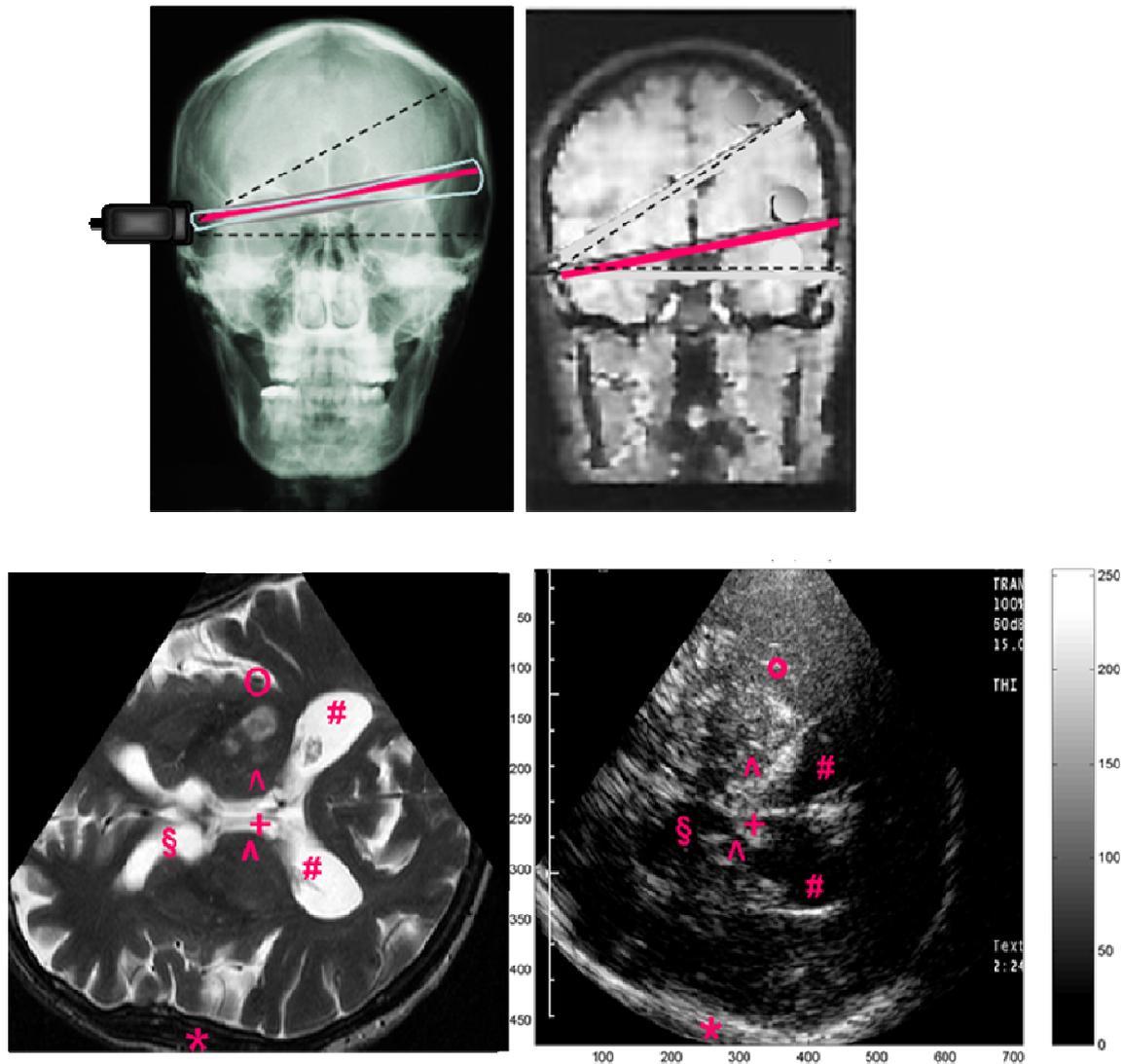


Abbildung 15:

Schematische Darstellung der dienzephalen Schnitt Ebene mit Bezeichnung ausgewählter Leitstrukturen (links Markierung der dienzephalen Schallebene – rote Linie- sowie der mesenzephalenen und Cella media –Linie, hier gestrichelt dargestellt) mod. nach von Reutern et al. (242); mit T2 gewichteten MRT-Schnittbilder (links koronar, rechts axiale Schnittführung); rechts außen korrespondierendes natives Ultraschall-Bild; °= ipsilaterale Sylvische Fissur, #= Hinterhörner der Seitenventrikel, ^= ipsi- und kontralateralen Thalamus, §= kontralaterale Vorderhorn des Seitenventrikels, *= kontralaterale Schädelkalotte; += III. Ventrikel

Die Patienten wurden nach der Kontrastmittelgabe gezielt nach möglichen Nebenwirkungen des Echosignalverstärkers SonoVue® befragt, die auf einem Dokumentationsbogen notiert wurden. Alle Messungen wurden beidseits, d.h. zwei Messungen pro Patient je ipsilateral und kontralateral des Infarktes, vorgenommen. Der Abstand zwischen den Bolusgaben betrug im Mittel 548 Sekunden (dies entspricht 09:08 min; Median 550 Sekunden), wobei darauf geachtet wurde, dass der erste Bolus bildgebend vor Gabe des zweiten eliminiert war. Diese Zeit wurde zum Abspeichern der gewonnenen Daten genutzt. Sendeleistung und Verstärkung wurden

zu Beginn jeder Messung den jeweiligen Insonationsbedingungen zufolge für jeden Patient optimiert und während des gesamten Messungszeitraums beibehalten (Mechanical Index 1,3 – 1,8) (207). Die Sendeleistung lag zwischen 44dB bis 60dB (40 – 100%). Die Bildtiefe wurde so gewählt, dass die kontralaterale Kalotte innerhalb des Schallfeldes sichtbar war, so dass bei Hemisphären beurteilt werden konnten (15 cm). Die Bildrate lag bei 1 Hz. Die akquirierten Daten wurden zur weiteren Analyse auf eine Magneto-Optical Disc gespeichert und auf einen Personal Computer für weitere offline- Auswertungen übertragen.

2.5 Bestimmung der Infarktausdehnung

Die maximale longitudinale Ausdehnung des Infarktes wurde unter Berücksichtigung der Schichtabstände anhand der Anzahl der T2-gewichteten MRT-Bilder, auf denen der Infarkt sichtbar war, berechnet. Der maximale transversale Infarktdurchmesser wurde ebenfalls unter Zuhilfenahme der den Untersuchern vorliegenden T2-gewichteten MRT-Bilder für jeden einzelnen Patienten bestimmt. Dazu wurde zum Anzeigen der digitalen Bilder wurde eine spezielle Software verwendet (AccuLite Version 3.116, AccuImage diagnostics Cooperation, South San Francisco).

2.6 Erhebung und Evaluation der Perfusionsparameter

Für beide Perfusionsparameter, Peak-Signal-Increase (PSI) und Time-to-Peak-Intensity (TTP), wurden mithilfe eines in Matlab[®] 6.5 (The MathWorks, Inc.) programmierten Algorithmus ohne Verwendung einer Fitfunktion farbkodierte Parameterbilder berechnet. Die PSI wurde als maximale Intensitätsänderung definiert und nach der folgenden Formel berechnet:

$$\text{PSI} = I_{\text{max}} - I(t_0)$$

wobei $I_{\text{max}} = I(t_{\text{max}})$ der in der Zeitverlaufskurve maximal erreichten Signalintensität und der Ruheintensität $I(t_0)$ kurz vor Anflutung der Mikrobläschen in den zerebralen Gefäßen entsprechen. Die TTP korrespondiert mit der Zeit [s], die zwischen Beginn (1.Referenzwert: letzter Ruheintensitätswert vor Beginn des Signalanstiegs) und der maximalen Anflutung des Echosignalverstärkers (2. Referenzwert) vergeht und ist gleichbedeutend mit dem Echosignalanstieg (137;251). Pixel, die ein PSI-Schwellenwert von 10 [a.u.] unterschritten oder in der TTP

keinen Signalanstieg aufwiesen, wurden für die Berechnung der Parameter als inadäquat eingestuft. Neben den farbkodierten Darstellungen der Parameter, wurden weitere TTP- und PSI-Mittelwerte für manuell platzierte Messfelder (engl. Regions Of Interest, ROIs) im ipsi- und kontralateralen Thalamus, der ipsilateralen Arteria cerebri media (wenn verfügbar), im kontralateralen Temporallappen sowie des postulierten Perfusionsdefizits (soweit vorhanden) berechnet. Obwohl insbesondere das mikrozirkulatorische Perfusionsverhalten von parenchymatösen Hirnstrukturen von Interesse war, entschlossen wir uns zusätzlich zu einer Evaluation der Signaleigenschaften arterieller Gefäße (insbesondere Äste der ipsilateralen Arteria cerebri media). Arterielle Gefäße zeichnen sich in der Boluskinetik durch eine höhere Signalintensität und kürzere Anflutungszeiten des Kontrastmittels als parenchymatösen Hirnstrukturen aus (174). Da die kontrastmittelbedingte Signalanhebung in beiden Thalami, insbesondere im Bereich des kontralateral zur Sonde gelegenen Thalamus, durch Streifenartefakte und die Qualität des akustischen Knochenfensters beeinträchtigt wurde, entschlossen wir uns für ein manuelles Legen der ROI. Es wurden für jeden Parametermittelwert unter Berücksichtigung der Schnittbildanatomie und der sonographischen Besonderheiten im nativen B-Bild fünf ROIs gleicher Größe und Position gelegt und mit einem in Matlab[®] programmierten Algorithmus analysiert. Anschließend wurden die auf diese Weise erhaltenen Werte nochmals gemittelt. Die genaue Platzierung der ROI ist in der Abbildung 16 dargestellt.

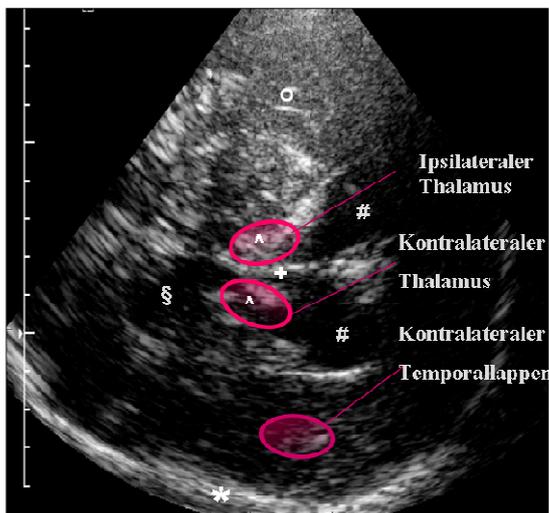


Abbildung 16:

Darstellung der dienzephalen Schnitt Ebene einer nativen grauwertsonographischen Aufnahme mit Markierung der entsprechenden Leitstrukturen sowie der exemplarischen Platzierung der ROI des ipsi- und kontralateralen Thalamus und des kontralateralen Temporallappens; ° = ipsilateraler Sulcus lateralis Sylvii, # = Hinterhörner der Seitenventrikel, ^ = ipsi- und kontralateralen Thalamus, § = kontralaterale Vorderhorn des Seitenventrikels, * = kontralaterale Schädelkalotte; + = III. Ventrikel

In Anlehnung an bereits veröffentlichte Studien wurde das Perfusionsdefizit als ein Areal definiert, welches durch einen fehlenden Signalanstieg und eine fehlende oder als inadäquat beurteilten Intensitätszunahme gekennzeichnet ist sowie von zwei erfahrenen Untersuchern als solches unabhängig voneinander beurteilt wurde (174). Damit ein Perfusionsdefizit auch als eine regionale zerebrale Ischämie befundet wurde, mussten zwei Bedingungen erfüllt sein: zum einen musste sich das Perfusionsdefizit im parenchymatösen Hirngewebe befinden (zum Ausschluss von physiologischen Perfusionsdefiziten wie beispielsweise den liquorgefüllten Seitenventrikeln) und in seiner Lage anatomisch mit der Lokalisation des Infarktes in den MRT-Aufnahmen übereinstimmen; zum anderen musste es von Gewebe mit einem regelrechten Signalanstieg bei adäquaten Insonationsbedingungen umgeben sein bzw. musste der Signalanstieg im postulierten Infarktgebiet unter dem mittleren Signalintensitätsanstieg des umgebenden Gewebes liegen (65;215). Zwei Untersucher beurteilten den Signalanstieg im Bereich beider Thalami anhand der nach Kontrastmittelbolusgabe aufgenommenen Bildsequenzen sowie der Ergebnisse der farbkodierten Parameterbilder: die Ziffer null bedeutete eine fehlende; eins eine ausreichende Signalanhebung innerhalb des gesamten Thalamus. Wurden beide Thalami mit der Ziffer null, d. h., in Übereinstimmung mit beiden Untersuchern mit einem unzureichenden Signalanstieg bewertet, wurden diese von der weiteren Datenanalyse ausgeschlossen.

Um die Qualität der Parameterbilder hinsichtlich der anatomischen Orientierung genauer beurteilen zu können, wurden unter Zuhilfenahme der aufgenommenen grauwertsonographischen Bilder vor Kontrastmittelbolusgabe, der vorliegenden magnetresonanztomographischen und anatomischen Schnittbilder eines jeden Patienten anatomische Leitstrukturen der diencephalen Schnittebene (beide Thalami, dritter Ventrikel) evaluiert. Darüber hinaus wurden weitere anatomische Strukturen der jeweiligen Untersuchungsebene der B-Mode-Aufnahmen anhand korrespondierender Strukturen der vorliegenden MRT-Schnittbilder sowie eines neuroanatomischen Atlases identifiziert und danach in den Parameterbildern aufgesucht. Aufgrund des manuellen Kippens des Schallkopf und den drei Freiheitsgraden zur Positionierung der Sonde erhält man in der transkraniellen B-Bild-Sonographie keine axialen Schnittbilder, so dass die anatomischen Anschnitte der beiden Hemisphären nicht kongruent sein können. Das bedeutet, dass bei Einstellung des kontralateral zur Sonde gelegenen Thalamus je nach Kippung des Schallkopfes Hemisphäre anatomisch tiefer gelegene Strukturen zur Darstellung kommen. Die Zuordnung erfolgte für folgende zerebrale Hirnstrukturen: Hinter- und Vorderhörner der Seitenventrikel, kontralateraler Temporallappen, ipsilaterale Arteria cerebri media, Venae cerebri internae und Vena cerebri magna, ipsilaterale Arteria cerebri posterior, kontrala-

terlaer Sulcus lateralis sowie der ipsilateraler und kontralateraler Okzipitallappen. Neben den anatomischen Strukturen wurde gesondert die Anzahl und Art der auftretenden Artefakte in beiden Parameterbildern notiert (150;151). Aufgrund der manuellen Steuerung der Sondenposition wurden sowohl die grauwertsonographischen Aufnahmen als auch die Parameterbilder auf Bewegungsartefakte untersucht.

2.7 Statistische Auswertung der erhobenen Daten

Die statistische Auswertung der gewonnenen Daten wurde mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows, Version 12.0. SPSS, Inc vorgenommen. Die Korrelationen (Infarktdetektion mit Infarktalter, -größe, untersuchter Seite mit rechts versus links, insuffizientes temporales Schallfenster mit Alter und Geschlecht der Patienten) wurden mithilfe des Spearman's Rank Korrelationskoeffizienten getestet.

Um die verschiedenen Mittelwerte der genannten Perfusionsparameter des Perfusionsdefizits und der drei anderen ROIs gegeneinander zu testen, verwendeten wir den Wilcoxon-Test für nicht normalverteilte Mittelwerte, wobei ein Ergebnis mit $p < 0.02$ als signifikant betrachtet wurde. Die erhobenen Parametermittelwerte thalamischer ROIs wurden ebenfalls dem Wilcoxon-Test zweiseitig gegeneinander getestet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenbezogene Daten des Untersuchungskollektivs

3.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung der Patienten

Von März bis Dezember 2004 konnten insgesamt siebzehn Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Dabei handelte es sich um vier Frauen (24%) und dreizehn Männer im Alter von 29 bis 67 Jahren (Median 53 Jahre, Mittelwert 52 ± 11 Jahre).

3.1.2 Kardiovaskuläres Risikoprofil der Studienteilnehmer

Nikotinabusus, arterielle Hypertonie und Hyperlipoproteinämie waren die führenden kardiovaskulären Risikofaktoren unter den in diese Studie eingeschlossenen Patienten. Neun von siebzehn Personen gaben an zu rauchen. Jeweils acht Patienten hatten einen arteriellen Hypertonus oder eine Hyperlipoproteinämie. Drei Patienten wiesen sowohl eine arterielle Hypertonie als auch eine Erhöhung der Blutfette auf. Bei vier der siebzehn untersuchten Männer und Frauen gab es eine positive Familienanamnese hinsichtlich des Auftretens eines zerebrovaskulären Ereignisses bei einem Verwandten ersten Grades vor Vollendung des 65. Lebensjahres. Drei Patienten hatten mindestens einen Verwandten ersten Grades, bei dem vor dem 65. Lebensjahr eine arterielle Verschlusskrankheit diagnostiziert wurde. Zwei Personen in unserem Untersuchungskollektiv, in beiden Fällen Frauen, hatten eine Migräne in der Vorgeschichte. Eine Patientin nahm vor dem zerebrovaskulären Ereignis ein östrogenhaltiges Kontrazeptivum ein. Hinweise auf einen bestehenden Diabestes mellitus, Alkoholabusus, Adipositas oder ein Vorhofflimmern fanden jeweils nur bei einem Studienteilnehmer. Ein Patient wies laborchemisch eine leichte Erhöhung der Protein-S- und Protein-C-Antikörper bzw. eine Hyperhomozyteinämie auf. In der duplexsonographischen Untersuchung der hirnversorgenden Arterien fanden sich bei sechs Studienteilnehmern mäßige arteriosklerotische Wandveränderungen (ausschließlich Männer). Unter diesen Personen befanden sich drei Patienten mit inadäquaten Insonationsbedingungen und einer ungenügenden Kontrastmittelanreicherung für die weitere Berechnung und Analyse der Perfusionsparameter. Fünf Patienten (vier Männer, eine Frau) wiesen sonologisch nur geringe arteriosklerotische Veränderungen der hirnversorgenden Arterien auf. Bei sechs Personen (3 Männer, 3 Frauen) fanden sich in der trans- und extrakraniellen duplexsonographischen Untersuchung sich keinerlei Hinweise auf arteriosklerotische Gefäßveränderungen. Letztere waren durchschnittlich jünger als Patienten mit mäßi-

gen Wandveränderungen (Mittelwert mit Standardabweichung: 40 Jahre \pm 8,92 versus Mittelwert 61,2 Jahre \pm 4,79). Eine tabellarische Übersicht über die genaue Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren innerhalb der Studiengruppe und des neurosonologischen Befunds befindet sich im Anhang.

3.1.3 Infarktalter zum Zeitpunkt der Untersuchung

Das Alter des Infarktes variierte von 11 Tagen bis 7,26 Jahren (Median 230 Tage; Mittelwert mit Standardabweichung 613 Tage \pm 834). Eine genaue Übersicht über personenbezogenen neuroradiologischen Daten und Informationen über das individuelle Infarktalter zum Untersuchungszeitpunkt sind Tabelle 2 dargestellt.

3.1.4 Lokalisation und Ausdehnung der subkortikalen Infarkte

Die siebzehn in die Studie eingeschlossenen Patienten wiesen insgesamt achtzehn Infarkte im Bereich des Thalamus mit einem Durchmesser \leq 3cm (16 unilaterale, ein bilateraler Infarkt) auf. Drei Patienten hatten eine weitere ischämische Läsion im Okzipitallappen im Rahmen eines Infarktgeschehens im vertebrobasilären Stromgebiet (siehe Tabelle 2).

Die maximale longitudinale Infarktausdehnung in den T2 gewichteten Aufnahmen variierte zwischen 5,0mm und 29mm (Mittelwert und Standardabweichung: 15,2mm \pm 6,1). In der Transversalebene schwankten die Maximalwerte zwischen 4,5mm und 30mm. Die gemittelte axiale Infarktausdehnung betrug 12,3mm und war damit durchschnittlich geringfügig kleiner als der maximale longitudinale Infarktdurchmesser.

Tabelle 2: Infarktcharakteristika in der Übersicht

Patient	Alter des Infarktes zum Zeitpunkt der Untersuchung in Tagen	Maximale longitudinale Ausdehnung des Infarktes in mm anhand T2 gewichteter MRT-Bilder	Maximale axiale Infarktausdehnung in mm anhand T2 gewichteter MRT-Bilder	Infarktlokalisierung	Vermutete Ätiologie des zerebralen Infarktes
1	504	7,0	8,0	Thalamus links	unbekannt
2	1289	7,0	10,0	Thalamus links	unbekannt
3	2650	13,8	9,4	Thalamus links	Arterioarterielle Embolie

4	2555	20,4	11,2	Thalamus rechts	unbekannt
5	51	15,0	9,0	Thalamus rechts	Arterioarterielle Embolie
6	194	5,0	4,5	Thalamus links	Arterioarterielle Embolie
7	248	13,8	17,3	Thalamus links	Arterioarterielle Embolie
8	131	13,8	7,1	Thalamus links	Arterioarterielle Embolie
9	106	20,4	13,3	ACP-Infarkt mit Infarzierung des Okzipitalappens links und des linken Thalamus	Migränöses Infarktgeschehen und/oder Thrombembolie bei Kontrazeptivaeinnahme
10	230	15,0	14,1	Thalamus rechts	Kardioembolische Genese
11	11	15,0	6,0	ACP-Infarkt links mit Infarzierung des Zerebellums rechts und des linken Thalamus sowie des Okzipitalappens links	Arterioarterielle Embolie durch flottierenden Appositionsthrombus bei Dissektion der Arteria vertebralis rechts
12	11	11,5	9,9	Thalamus rechts	Hypertensive Mikroangiopathie
13	1161	15,0	12,0	Thalamus/Capsula interna links	unbekannt
14	551	11,5	10,3	Thalamus rechts	Arterioarterielle Embolie
15	281	29,0	15,0	Thalamus links (bilateraler Infarkt)	unbekannt
		19,8	12,0	Thalamus rechts (bilateraler Infarkt)	
16	30	15,0	30,0	ACP-Infarkt mit Infarzierung des Okzipitalappens und des Thalamus rechts	Migränöses Infarktgeschehen
17	61	25,0	21,6	Thalamus/Capsula interna links	unbekannt
Mittelwert ± STAW	613 ± 834	15,2 ± 6,1	12,3 ± 6,0		

STAW = Standardabweichung, ACP= Arteria cerebri posterior

3.2 Analyse und Evaluation der Perfusionsmessungen

Zusammengenommen wurden bei den 17 Patienten insgesamt 34 Ultraschallperfusionsmessungen durchgeführt. Von diesen 34 Messungen standen 6 (18%) aufgrund inadäquater Insonationsbedingungen und einer ungenügenden Kontrastmittelanreicherung für eine weitere Analyse nicht zur Verfügung. Patienten mit einem inadäquaten akustischen temporalen Knochenfenster waren im Durchschnitt etwas älter (57 Jahre \pm 11 versus 51 Jahre \pm 11). Eine signifikante Korrelation zwischen der Qualität des temporalen Schallfensters und dem Alter ($p=0,476$) bzw. dem Geschlecht ($p=0,106$) der Patienten konnte nicht nachgewiesen werden.

Von 34 Untersuchungen standen damit 28 Messungen mit insgesamt 30 theoretisch detektierbaren Infarkten zur weiteren Analyse zur Verfügung.

3.2.1 Visuelle Analyse der fehlfarbenkodierten Parameterbilder

Die Leitstrukturen der diencephalen Ebene konnten in beiden Parameterbildern gleich gut identifiziert werden. Der dritte Ventrikel, ipsilaterale Thalamus sowie die ipsilaterale Arteria cerebri media waren in allen 28 Messungen darstellbar.

Der dritte Ventrikel stellt sich grauwertsonographisch als hypoechogenes Areal dar, welches von einer hyperechogenen Doppelkontur begrenzt wird (siehe Abbildung 17b-f).

Intraluminal war bei allen Aufnahmen beider Parameter im Bereich des dritten Ventrikels Regionen mit einem geringen oder einem fehlenden Signalanstieg aufzufinden. Im Vergleich zu benachbarten Strukturen wie bspw. den beiden angrenzenden Thalami zeichnete er sich durch eine niedrigere oder fehlende PSI sowie verlängerte oder fehlende TTP-Werte aus.

Der ipsilaterale Thalamus konnte im Vergleich zum kontralateralen Thalamus etwas häufiger dargestellt werden (100% versus 96%). Der Signalanstieg in beiden Thalami war in allen Messungen höher als in den angrenzenden Strukturen des dritten Ventrikels und der Seitenventrikel, jedoch niedriger als in der ipsilateralen Arteria cerebri media. Parametermittelwerte sind in der Tabelle 3 wiedergegeben. Es gab bezüglich der Darstellbarkeit der beiden thalamischen Strukturen keinen Unterschied zwischen den Parametern TTP und PSI. Ebenso wie der dritte Ventrikel und der ipsilaterale Thalamus konnten auch ipsilateral zur Sonde gelegenen Teile der Arteria cerebri media in allen Parameterbildern identifiziert werden. Diese zeichnet im Vergleich zu anderen im Schallfeld sichtbaren Hirnstrukturen durch die höchsten PSI und niedrigsten TTP-Werte aus.

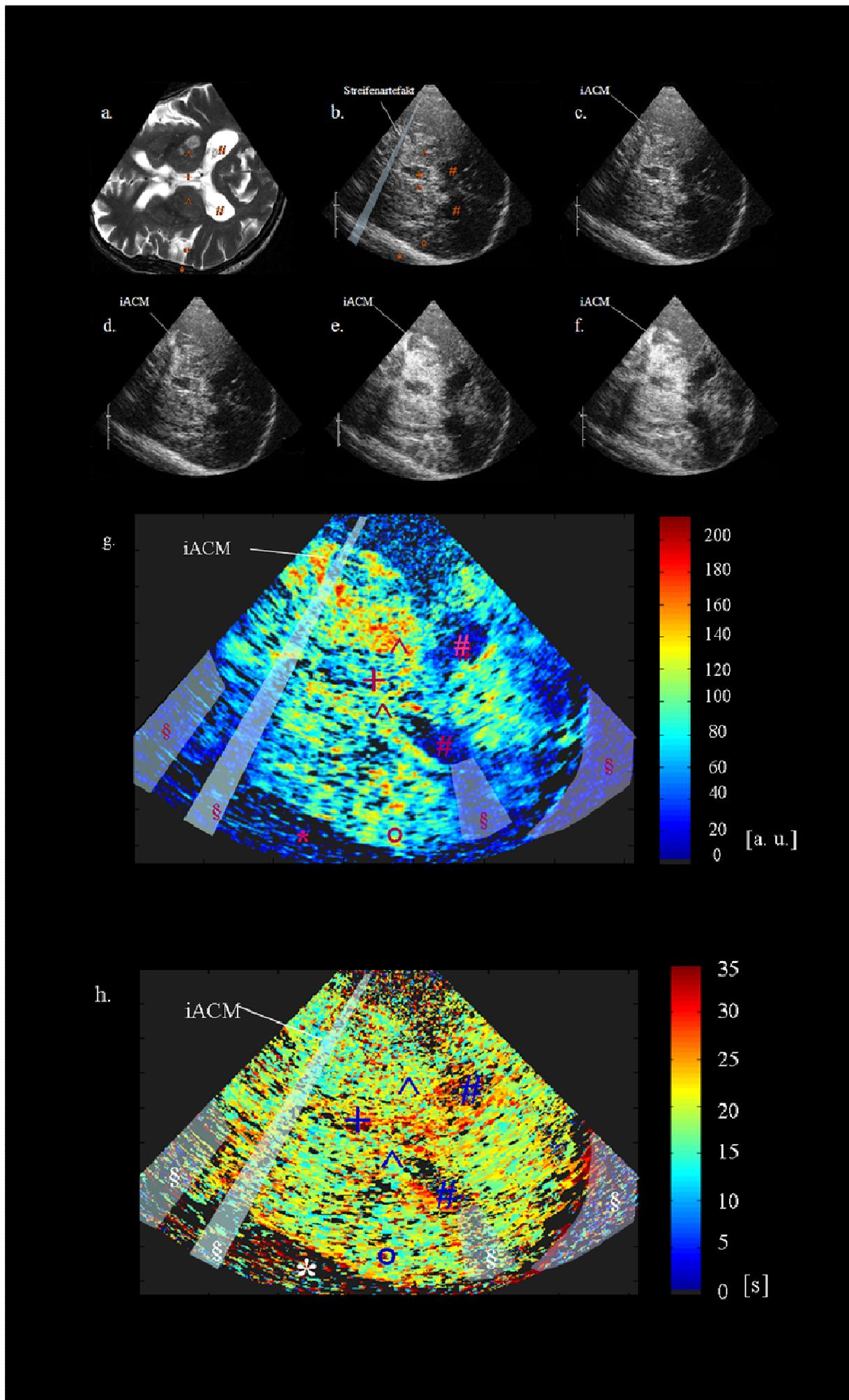


Abbildung 17:

Darstellung der mittels Phaseninversionstechnik erhobenen Boluskinetikparameter mit grauwertsonographischen Aufnahmen (vor und nach Kontrastmittelgabe, Abbildungen b-f), Parameterbildern sowie korrespondierendem MRT-Schnittbild (T2 gewichtetes Bild, Abbildung a.) des Patienten 17. Das B-Bild der Abbildung b., wurde vor Injektion des Echosignalverstärkers aufgenommen. Korrespondierende anatomische Strukturen wurden zu einem besseren Verständnis in den Parameterbildern der PSI (Abbildung g.) und TTP (Abbildung h.), in dem Ruhebild b. sowie dem MRT-Bild wie folgt markiert: Hinterhorn des Seitenventrikels (#), Dritter Ventrikel (+), Thalamus (^), kontralateraler Temporallappen (°) und die kontralaterale Schädelkalotte. Sichtbare Artefakte (§) unterschiedlicher Genese wurden ebenfalls in beiden Parameterbildern markiert. Die maximalen Intensitätswerte sind sogenannten arbitrary units [a.u.], einer gerätespezifischen Einheit, angegeben (Bild 18g.). Die Anflutung des Kontrastmittels mit einer frühen Signalanhebung im Bereich eines Astes der Arteria cerebri media ist in den Abbildungen c.-f. (5s, 10s, 15s und 20s nach Beginn des Signalanstiegs) deutlich erkennbar. Weiterhin auffällig sind in den beiden dargestellten Parameterbildern dieses Patienten die hohe individuelle Schwankungsbreite der TTP- und PSI-Werte für Pixel parenchymatöser Strukturen.

Analog zur Parameterkonstellation im Bereich der Arteria cerebri media konnten in 8 Messungen (29%) auch Teile der Arteria cerebri posterior mit beiden Parametern gleichermaßen visualisiert und identifiziert werden. In Analogie zu den Signaleigenschaften des dritten Ventrikels wiesen die Vorder- und Hinterhörner der Seitenventrikel im Unterschied zum umgebenden Gewebe einen geringen oder fehlenden Signalanstieg auf. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Ultraschallperfusionstudien von Eyding et al. 2005 fielen bei einem Teil der Patienten (11 von 28 Messungen, 39%) hohe TTP-Werte im Bereich der Vorder- und Hinterhörner auf (57). Vergleichbare Perfusionscharakteristika hinsichtlich der beiden hier beschriebenen Parameter zeigten sich auch bei mesenzephalen Zysten (174). Obwohl es sich sowohl bei dem dritten Ventrikel als auch bei den Seitenventrikeln, um liquorgefüllte Hirnstrukturen handelt, in denen prinzipiell kein Signalanstieg zu erwarten wäre, ist dies praktisch dennoch physiologisch möglich und lässt sich durch die Gefäßversorgung ependymaler Strukturen erklären. Das ipsilaterale Hinterhorn des Seitenventrikels konnte bei beiden Parametern gleich häufig identifiziert werden (29% aller Messungen). Das kontralaterale Hinterhorn ließ sich in den PSI-Parameterbildern nur geringfügig häufiger als in den korrespondierenden TTP-Bildern darstellen (61% versus 54%). Die gleichen Tendenzen zeigten sich bei der Darstellung des ipsilateralen und kontralateralen Vorderhorns des Seitenventrikels (21% versus 18% bzw. 21% versus 14%). In der Abbildung 23 sind exemplarisch korrespondierende fehlerfarbencodierte Parameterbilder dargestellt, in denen neben parenchymatösen Hirnstrukturen auch sichtbare Gefäßanschnitte markiert sind. In beiden Parameterbildern findet sich in Höhe des dritten Ventrikels eine Struktur, die topographisch mit den Venae internae cerebri übereinstimmt und darüber hinaus hohe TTP- und PSI-Werte aufweist. Die Parameter TTP und PSI erwiesen bei der Darstellung der Venae internae cerebri als gleichwertig (43% aller Messungen).

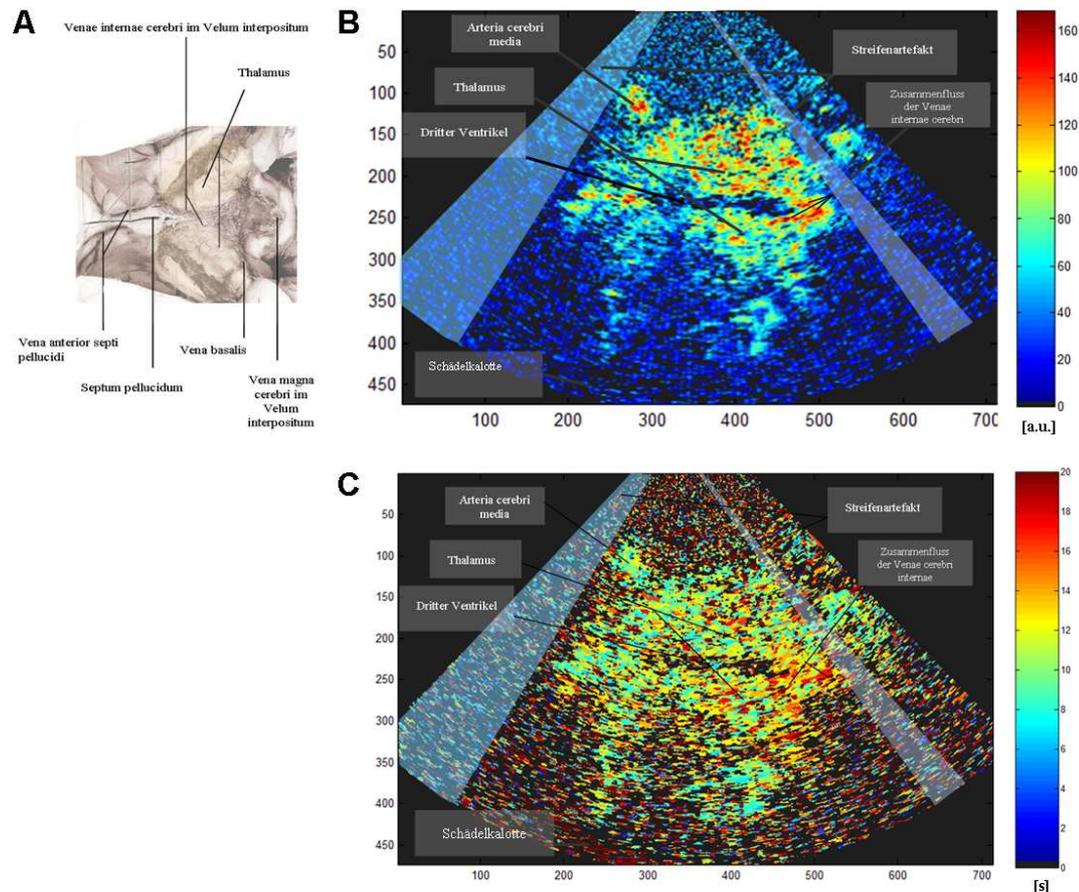


Abbildung 18:

Übersicht über neuroanatomischer Strukturen der diencephalen Ebene in beiden farbkodierten Parameterbildern in der ipsilateral zum Infarkt durchgeführten Darstellung der Boluskinetik des Patienten Nr. 12

Abbildung A Anatomisches Präparat modifiziert nach Valerius et al. (239) bei eröffneten Seitenventrikeln mit Blick auf den dritten Ventrikel und den Gefäßverlauf der Arteriae internae cerebri, der insbesondere in dem hier dargestellten Parameterbild der PSI gut erkennbar ist; Abbildung B zeigt das PSI-Parameterbild der ipsilateralen Messung des Patienten Nummer 12 (die Intensitätswerte sind in arbitrary units [a.u.] angegeben); Abbildung C stellt das korrespondierende farbkodierte TTP-Bild dar. In beiden Parameterbildern wurden neben anatomischen Hirnstrukturen auch sichtbare Streifenartefakte (hellblaue semitransparente Flächen) markiert.

Bei 36% der Messungen konnte in beiden Parameterbildern ein schmales Areal ohne sichtbaren Signalanstieg (fehlende PSI- und TTP-Werte) nachgewiesen, welche topographisch mit der kontralateralen hyperechogenen Kontur des Sulcus lateralis der grauwertsonographischen Nativaufnahmen übereinstimmte (siehe Abbildung 16).

Neben den zuvor genannten Hirngebieten konnten auch Signalanhebungen im Bereich des ipsilateralen Okzipitallappens sowie des kontralateralen Temporal- und Okzipitallappens verzeichnet werden, wobei ipsilaterale Teile des Okzipitallappens häufiger darstellbar waren als kontralaterale (PSI: 32% versus 14%; TTP: 43% versus 21%). In beiden Parameterbildern

konnte eine Kontrastmittelanreicherung im kontralateralen Temporallappen gleich häufig nachgewiesen werden (61%).

3.2.2 Analyse des Zeitintensitätsverlaufs ausgewählter Hirnregionen

Bei 10 von insgesamt 30 potentiell detektierbaren Infarkten (33%, bei insgesamt 2 Frauen und 3 Männern) konnten nach den zuvor genannten Kriterien mithilfe des PIHI als in Lokalisation mit den Infarkten korrelierende Perfusionsdefizite identifiziert werden. Im Ruhe-B-Bild zeigte sich bei zwei Patienten (Patient 4 und 17 mit insgesamt vier Messungen), bei denen eine Detektion eines Perfusionsdefizits möglich war, eine hyperechogene Struktur, die sich von der Echogenität des umgebenden Hirnparenchym unterschied und lokalisatorisch sowohl mit der Lage des Infarktes in den MR-Aufnahmen als auch der Lage des Perfusionsdefizit in den farbkodierten Parameterbildern Übereinstimmungen aufwies (siehe Abbildung 20). Perfusionsdefizite waren gekennzeichnet durch eine niedrige PSI oder einen ausbleibenden Signalanstieg bzw. verlängerte oder fehlende TTP-Werte (65). Drei Patienten wiesen kernspintomographisch neben einem thalamischen Infarktgeschehen einen weiteren Infarkt im Bereich des Okzipitallappens auf (jeweils ipsilateral zum infarzierten Thalamus gelegen). Eine Beurteilung dieser Region war bei den genannten Patienten durch posteriore Randartefakte nicht möglich.

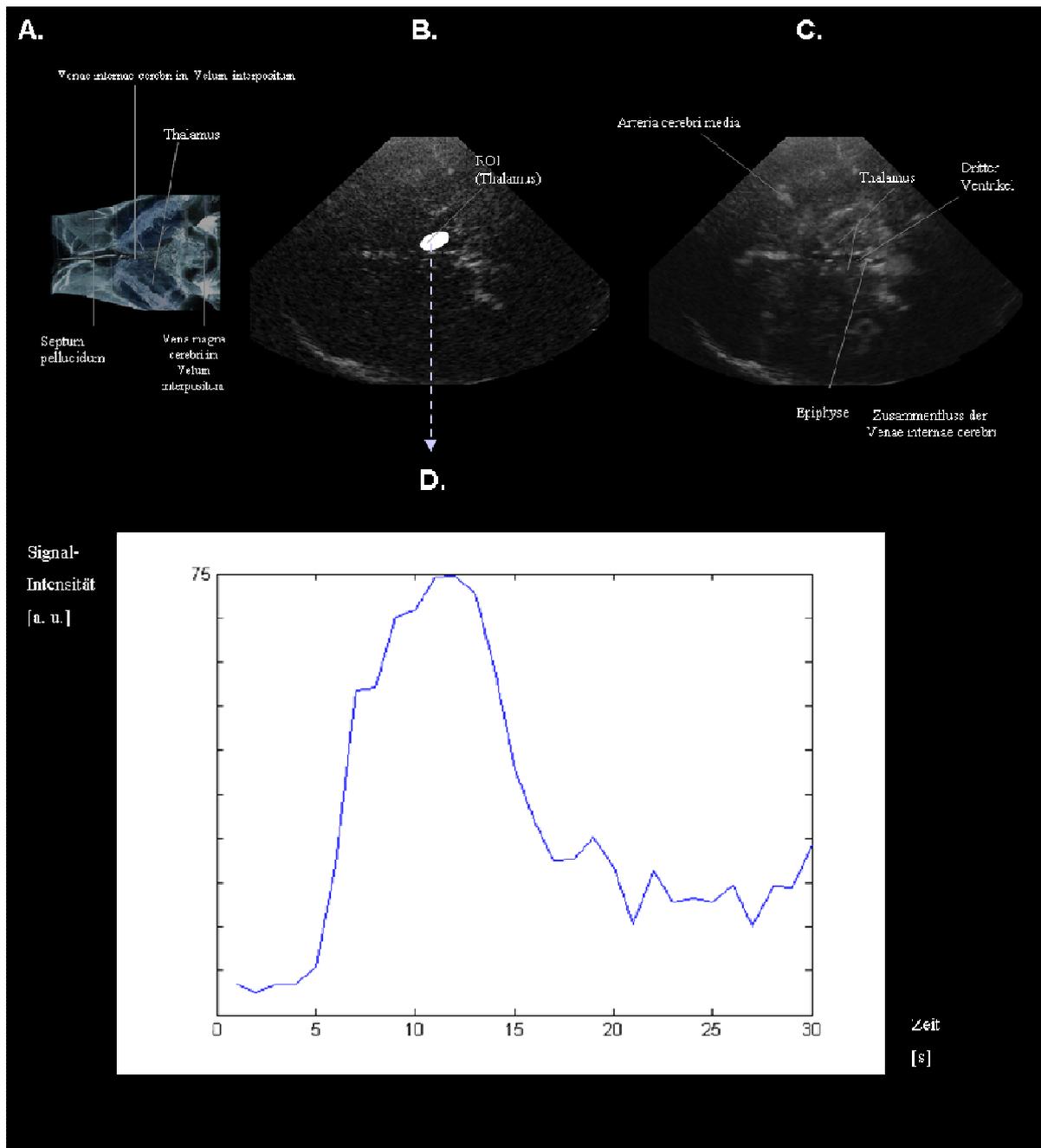


Abbildung 19:

Exemplarische Darstellung einer Zeitintensitätsverlaufskurve einer innerhalb des ipsilateralen (betroffenen) Thalamus gelegenen ROI mit Markierung in beiden dargestellten B-Bildern sichtbaren neuroanatomischen Strukturen der diencephalen Ebene

Abbildung A Anatomisches Präparat modifiziert nach Valerius et al.(239); Abbildung B zeigt eine grauwertsonographische Aufnahme vor Injektion des sowie die Positionierung der ROI des ipsilateral zum Schallkopf gelegenen Thalamus (Patient 12). Abbildung C ist ein 15 Sekunden nach Kontrastmittelgabe aufgenommenes B-Bild desselben Patienten; die Abbildung D. zeigt den Zeitintensitätsverlauf der in B. darstellten ROI.

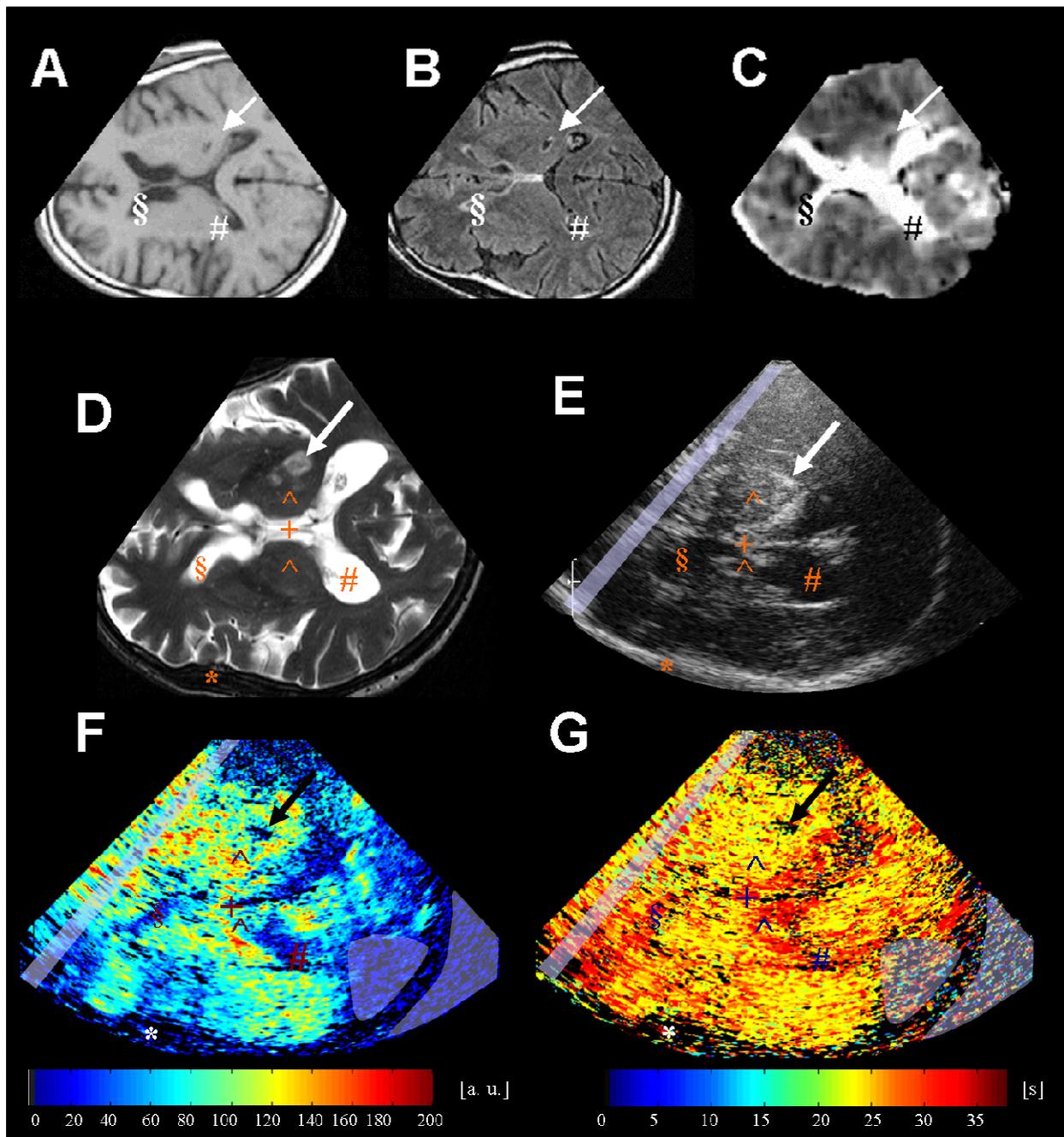


Abbildung 20:

Nachweis eines Perfusionsdefizits in farbkodierten Parameterbildern und korrespondierenden magnetresonanztomographischen Schnittbildern

A-D MRT-Bilder der dienzephalen Schnittebene des Patienten 17. In der T1 gewichteten MRT-Bild [A] und der FLAIR-Aufnahme [B] ist innerhalb des in der T2 gewichteten Aufnahme sichtbaren Infarktgebietes ein Substanzdefekt deutlich erkennbar. Dieses Gebiet korreliert mit einer Perfusionsstörung innerhalb des linken Thalamus, welches sich in dem magnetresonanztomographischen Parameterbild der mittleren Transitzeit (MTT, Abbildung C) darstellt. Perfusionsgewichtete Aufnahmen standen nicht für alle Patienten zur Verfügung. **E** Ultraschall-B-Bild vor Kontrastmittelgabe (Ruhebild). Zur besseren anatomischen Orientierung wurden in allen Abbildungen die Thalami (^), die kontralaterale Schädelklotte (*), das kontralaterale Vorderhorn (§) und das Hinterhorn des Seitenventrikels (#) mit einer Markierung versehen. **F** farbkodierte Darstellung des maximalen Signalintensitätsanstiegs (Peak-Signal-Increase, PSI) [a. u.]. **G** farbkodierte Darstellung der Time-To-Peak (TTP) [s]. In den Abbildungen C und D findet sich im posterioren Teil des ipsilateralen Thalamus ein Perfusionsdefizit, welches durch einen fehlenden Signalanstieg gekennzeichnet ist und mit der Lage des Infarktes in den MRT-Bildern A-D korreliert. Der Pfeil markiert in den korrespondierenden MRT-Bildern ein hypo- (A, B) bzw. hype-

rintenses Areal (D) sowie ein korrespondierendes hyperechogenes Gebiet im B-Bild (E) bzw. ein Perfusiondefizit (C, F und G), welches lokalisateurisch mit der Lage des Infarkts übereinstimmt. Weiterhin wurden sowohl im grauwertsonographischen Ruhebild als auch in den Parameterbildern vorhandene Artefakte markiert (semitransparente Flächen). In den Abbildungen E-G ist im anterioren Bildabschnitt ein Streifenartefakt zu sehen. Im Bereich der hinteren Schädelgrube findet sich ein weiteres Artefakt, welches möglicherweise durch Abdämpfung der Schallwellen durch eine hohe Echosignalverstärkerkonzentrationen in sondennäheren Arealen verursacht wurde (Abschattungsphänomen, das sogenannte Shadowing). Jenseits der Schädelkalotte befindet sich sowohl in den Parameterbildern als auch in der B-Bild-Aufnahme ein drittes Artefakt, dessen Ursache nicht bekannt ist. Dieses Artefakt trat bei allen Untersuchungen auf.

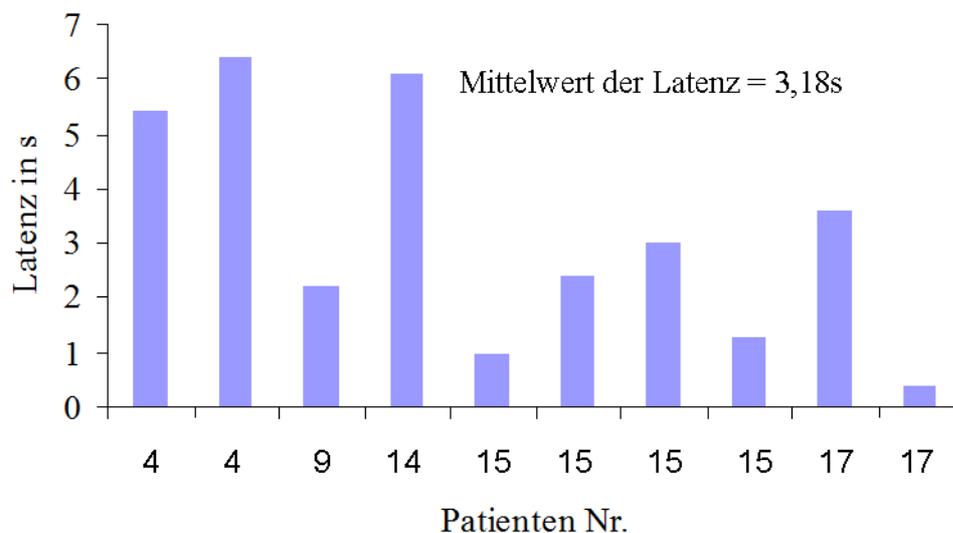


Abbildung 21:

Time to Peak-Latenzen der einzelnen Mittelwerte zwischen Perfusionsdefizit und umgebenden Thalamusgewebe

Im Vergleich zu den PSI-Werten des ipsilateralen (Mittelwert \pm Standardabweichung: 86,1 a,u, \pm 30,4, $p=0,012$), kontralateralen Thalamus (71,0 a, u, \pm 27,7, $p=0,017$) sowie des kontralateral Temporallappens (62,3 a,u, \pm 14,9, $p=0,018$) war die PSI-Mittelwerte des Perfusionsdefizits signifikant niedriger (57,5 a,u, \pm 10,0). Die TTP-Mittelwerte des Perfusionsdefizits waren mit 18,4s signifikant länger als korrespondierenden Parametermittelwerte des ipsilateralen ($14,0s \pm 2,5$, $p=0,012$) und kontralateralen Thalamus ($14,9s \pm 3,0$, $p=0,012$) sowie des kontralateralen Temporallappens ($16,1s \pm 2,6$, $p=0,018$). Hierbei wurden Mittelwerte nur für Pixel berechnet, die einen ausreichenden Signalanstieg aufwiesen (siehe auch Kapitel Material und Methoden). Wie zu erwarten war, zeichneten sich die Mittelwerte der ipsilateral gelegenen Arteria cerebri media durch die höchste Signalanhebung und die kürzeste Anflutungs-

zeit aus (Mittelwerte \pm Standardabweichung: PSI $133 \pm 26,0$ versus TTP $10,2 \pm 1,8$), Dies ist aus anderen Studien bereits bekannt (58;174),

Der Mittelwert des maximalen Signalanstiegs innerhalb des Perfusionsdefizits betrug 51,2% bis 76,6% des PSI-Mittelwertes des betroffenen Thalamus (Median: 57,3%).

Die Latenz des maximalen Signalanstiegs des Perfusionsdefizits im Vergleich zum gleichseitig gelegenen Thalamusgewebe war heterogen (Median: 3s, Minimalwert: 0,4s; Maximalwert: 6,4s) und betrug im Mittel 3,18s (siehe Abbildung 21). Wie schon aus anderen Studien bekannt, die ebenfalls mit dem Boluskinetikverfahren arbeiteten, wiesen die Mittelwerte beider Parameter aller evaluierten Strukturen eine hohe Varianz auf (siehe Tabelle 3). Weiterhin zeigen die in der Tabelle 3 dargestellten Mittelwerte, dass die maximale Signalintensität mit der Distanz der parenchymatösen Struktur zum Schallkopf abnimmt. Dies ist bereits aus anderen Studien bekannt (58;174). Eine weitere statische Betrachtung der für die beiden Thalami erhobenen Mittelwerte ergab nicht nur einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der gemessenen PSI-Mittelwerte der beiden thalamischer Hirnstrukturen ($p < 0,0001$), sondern auch für den zeitabhängigen Parameter TTP ($p < 0,0299$).

Tabelle 3: Übersicht der erhobenen Einzelwerte der beiden Perfusionsparameter

Pa-tient	Lage des Infarktes in Bezug auf die Sondenposition	Sondenposition	Ipsilaterale A. cerebri media		Ipsilateraler Thalamus		kontralateraler Thalamus		kontralateraler Temporallappen		Perfusionsdefizit	
			PSI [a.u.]	TTP [s]	PSI [a.u.]	TTP [s]	PSI [a.u.]	TTP [s]	PSI [a.u.]	TTP [s]	PSI [a. u.]	TTP [s]
1	ipsilateral	links	108,0	10,4	71,7	13,1	46,9	12,2	36,5	14,0	-	-
2	kontralateral	rechts	93,2	10,0	72,3	14,6	52,0	12,0	-	-	-	-
3	kontralateral	rechts	150,9	8,3	71,4	13,8	53,6	13,3	-	-	-	-
3	ipsilateral	links	125,1	10,1	78,8	13,2	49,5	13,1	-	-	-	-
4	ipsilateral	rechts	145,8	7,1	61,8	9,7	54,5	8,9	62,3	11,4	40,4	15,1
4	kontralateral	links	163,6	8,4	113,5	12,8	95,6	10,1	64,5	13,8	52,7	16,5
5	ipsilateral	rechts	143,2	9,9	70,9	13,3	40,8	16,1	42,2	14,8	-	-
5	kontralateral	links	113,2	8,7	85,4	11,1	79,3	13,1	48,1	14,1	-	-
7	kontralateral	rechts	153,3	11,2	32,9	15,1	38,1	16,4	-	-	-	-
7	ipsilateral	links	153,5	8,7	105,0	13,3	94,8	14,0	52,2	15,8	-	-
8	kontralateral	rechts	91,1	12,0	43,0	14,0	32,6	15,8	-	-	-	-
8	ipsilateral	links	120,9	13,4	71,4	12,0	45,5	16,1	-	-	-	-
9	ipsilateral	links	170,4	11,2	100,4	14,7	67,6	13,3	-	-	74,3	15,5
9	kontralateral	rechts	148,0	11,8	72,9	13,4	52,5	15,7	-	-	-	-
11	kontralateral	rechts	142,8	13,0	52,0	15,0	37,5	15,5	-	-	-	-
11	ipsilateral	links	143,8	11,2	45,9	15,1	-	-	-	-	-	-

12	ipsilateral	rechts	72,7	8,2	36,8	10,7	26,0	12,0	-	-	-	-
12	kontralateral	links	112,5	10,3	75,0	11,9	65,2	15,4	48,8	16,0	-	-
13	kontralateral	rechts	133,1	9,4	98,6	13,7	74,9	14,7	57,1	16,4	-	-
13	ipsilateral	links	99,7	11,4	90,1	15,7	85,3	15,3	53,8	16,3	-	-
14	ipsilateral	rechts	154,3	10,5	116,7	12,8	86,1	14,5	65,7	18,1	59,7	18,9
14	kontralateral	links	130,5	9,7	110,2	14,7	100,0	17,2	66,0	18,3	-	-
15	bilateral	rechts	147,4	10,6	112,9	16,6	70,9	15,7	66,6	15,8	54,3 / 60,3	17,6 / 18,1
15	bilateral	links	103,2	8,5	98,5	15,0	77,9	16,5	71,6	15,9	46,4 / 66,2	18,0 / 17,8
16	ipsilateral	rechts	145,2	6,8	128,9	12,1	138,9	16,5	94,2	13,1	-	-
16	kontralateral	links	182,6	8,6	159,5	14,2	132,9	13,5	69,7	17,5	-	-
17	ipsilateral	rechts	141,4	12,3	125,3	21,1	85,3	24,0	83,9	22,1	65,7	24,7
17	kontralateral	links	123,8	13,6	108,1	20,6	88,3	20,9	76,5	20,5	55,3	21,3
Mittelwert			132,6	10,2	86,1	14,0	71,0	14,9	62,3	16,1	57,5	18,4
Minimalwert			72,7	6,8	32,9	9,7	26,0	8,9	36,5	11,4	40,4	15,1
Maximalwert			182,6	13,6	159,5	21,1	138,9	24,0	83,9	22,1	66,2	24,7
Median			142,1	10,2	82,1	13,8	69,3	15,3	64,5	15,9	57,5	17,9
STABW*			26,0	1,8	30,4	2,5	27,7	3,0	14,9	2,6	10,0	2,8

*Standardabweichung (STAW)

3.4 Unerwünschte Nebenwirkungen des Echosignalverstärkers SonoVue®

Bei drei Patienten (11%) traten nach Kontrastmittelinjektion unerwünschte Nebenwirkungen im Sinne eines kurzzeitigen Schwindelgefühls und einer Flushsymptomatik, eines Kältegefühls an der Injektionsstelle und einer metallischen Geschmacksveränderung auf der Zunge auf, die sich innerhalb von wenigen Sekunden aber vollständig zurückbildeten.

3.5 Artefakte

Streifenartefakte zählten in dieser Studie zu den häufigsten Artefakten und traten bei 88% der analysierten Messungen auf. Da ihr Auftreten wie eingangs erwähnt durch die individuelle Beschaffenheit der Schädelkalotte beeinflusst wird, sind sie in den grauwertsonographischen Aufnahmen wie in den Parameterbilder gleichermaßen sichtbar (siehe Abbildung 17,18 und 20). Die regionale Zuordnung der Streifenartefakte in drei unterschiedliche Teilbereiche ist in der Abbildung 23 dargestellt.

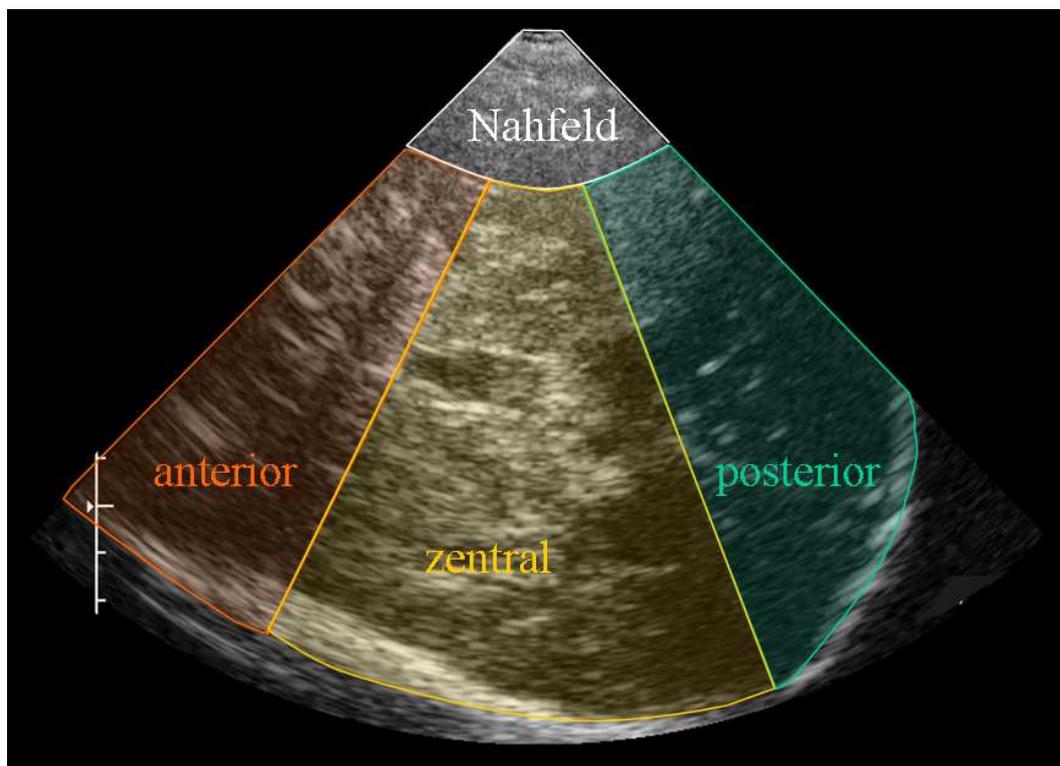


Abbildung 23:

Aufteilung des Sektorschnittbildes und Zuordnung der Streifenartefakte in drei Teilbereiche. Axiale grauwertsonographische Aufnahme der dienzephalen Schnitt Ebene vor Kontrastmittelgabe mit farblicher Kennzeichnung der einzelnen Sektoren.

Insgesamt waren bei 47% der Messungen zentrale (16 von 34 Untersuchungen) Streifenartefakte sichtbar. Randartefakte waren bei 85% der Untersuchungen (29 von 34 Messungen) nachweisbar (siehe Tabelle 4). Meist handelte es sich dabei zwei oder mehr lateral gelegene Streifenartefakte (79%, Median = 2). Des Weiteren traten kontrastmittelabhängige Artefakte auf. Bei Abschattungsphänomenen (Shadowingartefakte) führt eine hohe Absorption und Streuung von Ultraschallwellen in näher zur Sonde gelegenen Arealen, bspw. durch eine starke Kontrastmittelanflutung, zu einer Abschwächung der transmittierten Ultraschallwellen in weiter distal gelegenen Gebieten. Dies kann in einer partiellen oder kompletten Signalauslöschung resultieren (Beispiel siehe Abbildungen 17 und 18). Abschattungsphänomene traten in beiden Parameterbildern bei 29% der durchgeführten Messungen gleich häufig auf, bei denen grauwertsonographisch eine starke Kontrastmittelanflutung bei bereits vor Kontrastmittelgabe guten Insonationsbedingungen zu verzeichnen waren. In denselben Untersuchungen (29%) gab es bei der graphischen Darstellung der Perfusionswerte ein weiteres Problem (Abschnitt 3.2.4.2). Visuell konnten in beiden Parameterbildern Perfusionswerten großer Äste der Arteria cerebri media (jedoch deutlich sichtbar in den grauwertsonographischen Kontrastmittelbildern) von angrenzenden parenchymatösen Hirnstrukturen nur sehr schwer unterschieden werden (siehe Abbildung 20 F-G). Dieses Problem trat bei insgesamt acht Messungen auf (bei den Patienten 4, 14, 15, 16 und 17). Eine Anpassung des dargestellten Messbereichs der Parameterbilder brachte kein Vorteil zur Darstellung des gesamten Spektrums.

Neben den genannten Artefakten können durch die manuelle Fixierung des Schallkopfs Bewegungsartefakte auftreten. In allen aufgenommenen grauwertsonographischen Bildern gelang es die zu Beginn der Messung eingestellte Sondenposition während des gesamten Zeitraums beizubehalten. In den aufgenommenen grauwertsonographischen Perfusionsbildern waren keine Bewegungsartefakte sichtbar. Die Analyse der ungefilterten Zeitintensitätskurven ergab Intensitätsschwankungen innerhalb der einzelnen Kurvenverläufe. Diese können durch für das menschliche Auge nicht wahrnehmbare Bewegungsartefakte verursacht werden.

Tabelle 4: Übersicht über die Verteilung der in dieser Studie aufgetretenen Artefakte

		Echosignalverstärkerunabhängige Artefakte			Echosignalverstärkerabhängige Artefakte
		Anteriore laterale Streifenartefakte/ Randartefakte	Posteriore laterale Streifenartefakte/ Randartefakte	Zentrale Streifenartefakte	Abschattungsphänomene (Shadowing)
Anzahl der Messungen		n=34			n=28
Frauen n= 8		7 (21%)	7 (21%)	2 (6%)	3 (11%)
Männer n= 26		22 (65%)	22 (65%)	14 (41%)	5 (18%)
Artefaktanzahl	1	29 (85%)	24 (71%)	16 (47%)	-
	2	0	5 (15%)	0	
Gesamt		29 (85%)	29 (85%)	16 (47%)	8 (29%)

4 Diskussion

Darstellung zerebraler Perfusionsdefizite mittels transkranieller Ultraschallverfahren

Neurosonologische Perfusionsverfahren ermöglichen die Darstellung von Perfusionsdefiziten in der Frühphase des ischämischen Schlaganfalls. Obwohl die Art des Harmonic Imaging-Verfahrens in den unterschiedlichen Studien variiert, liegen bislang insgesamt 178 Untersuchungen an Patienten mit zerebralen Ischämien Erfahrungen mit perfusionsbildgebenden Harmonic Imaging Verfahren vor (21-23;57;59;60;65;119;159;163;164;187;203;207;215;219;223;251). Ein Großteil der Studien beschäftigt sich mit der Untersuchung akut aufgetretener, ausgedehnter Ischämien im Stromgebiet der Arteria cerebri media (56;57;65;187;251). Mithilfe von Ultraschallperfusionsverfahren können zum einen Voraussagen über Größe und Lage von zerebralen Infarkten im Akutstadium getroffen werden. Zum anderen ermöglichen sie eine Abschätzung des klinischen Verlaufs und der Folgeerscheinungen von Patienten mit ischämischen Perfusionsstörungen im vorderen Stromgebiet (119;215;251). Nach meinem Kenntnisstand wurden mit einer Ausnahme in allen derzeit publizierten Ultraschallperfusionsstudien, welche sich mit der Untersuchung von Patienten mit einem Hirninfarkt beschäftigten, boluskinetische Verfahren verwendet, wobei überwiegend nichtdestruktive Harmonic Imaging-Verfahren mit niedrigen Sendeleistungen eingesetzt wurden (in einer Studie von Kern et al. wurden in der Destruktionskinetiken bei Patienten mit Mediainfarkten untersucht) (21;22;22;56;57;59;60;65;119;159;163;164;187;203;207;207;215;219;223;251).

Postert et al. gelang es als erste Arbeitsgruppe, ein akut aufgetretenes ischämiebedingtes Perfusionsdefizits im Versorgungsbereich der Arteria cerebri media nach Applikation eines lufthaltigen Echosignalverstärkers erfolgreich sonographisch zu visualisieren (Messbeginn innerhalb von 48h nach Symptombeginn nach Injektion von 4g Levovist[®] als 10ml Bolusgabe pro Messung). In den Untersuchungen wurde ein Second Harmonic Imaging- Verfahren mit einer Ekg-Getriggerten Ableitung verwendet (1 Bildaufnahme alle 2 Herzzyklen). Die Auswertung der gewonnenen Daten erfolgte analog zu früheren Studien anhand von Zeitintensitätskurven ausgewählter Hirnregionen (187;189). Ischämische Perfusionsstörungen im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media lassen sich mit der Phaseninversionstechnik und dem Echosignalverstärkers SonoVue[®] sensitiv nachweisen (57;59;60).

Anhand der Analyse boluskinetischer Zeitintensitätsverläufe können mit dem Phaseninversions-Harmonic Imaging Voraussagen über Lokalisation und Größe des Hirninfarktes getroffen

werden. Darüber hinaus gelingt es mit diesem Verfahren, pathologische Perfusionsdefizite zu detektieren, noch bevor Infarktfrühzeichen in computertomographischen Aufnahmen zu sehen sind (57;59;119;215;251). Es ermöglicht außerdem eine Unterscheidung zwischen irreversibel geschädigtem Hirngewebe (Infarktkern), potentiell reversibel hypoperfundierten Hirngebieten (Penumbra) und normal perfundierten Arealen, sofern hämodynamisch relevante Stenosen oder vorbestehende, asymptomatische Verschlüsse hirnversorgender Arterien als Ursache für eine Perfusionsverzögerung ausgeschlossen wurden (57;60). Änderungen der Perfusionsverhältnisse können in den ersten 36 Stunden in ihrer Dynamik sensitiv erfasst werden (60). Auf diese Weise werden wertvolle Informationen über den zerebralen Perfusionsstatus gewonnen, welche insbesondere, wenn keine anderen bildgebenden Verfahren verfügbar sind (CT oder MRT), für die weitere Therapieentscheidung von Nutzen sein können.

Unabhängig von der Art des verwendeten Ultraschallkontrastmittels und des jeweiligen Harmonic Imaging-Verfahrens stellt die Detektion kleiner Hirninfarkte eine große Herausforderung dar. Nur drei von insgesamt sieben berichteten lakunären Infarkten konnten mit einem Ultraschallperfusionsverfahren erfolgreich visualisiert werden (57;65;207). Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der technischen Grenzen des PIHI. Untersucht wurde die Darstellbarkeit kleiner subkortikal im Bereich des Thalamus gelegener Infarkte mit diesem Ultraschallverfahren. Darüber hinaus wurden in dieser Arbeit erstmalig systematisch Infarkte untersucht, welche das Versorgungsgebiet der Arteria cerebri posterior betreffen. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass dieses Verfahren eine Detektion kleiner zerebraler Infarkte mit einem maximalen Durchmesser von 30mm oder weniger erlaubt. Analog zu anderen Publikationen konnte in der vorliegenden Studie eine positive Korrelation zwischen Infarktgröße und Detektionswahrscheinlichkeit nachgewiesen werden (57;65;251).

Die vorliegenden Ergebnisse implizieren eine Detektionsgrenze für kleine Infarkte mit einem maximalen Durchmesser von 1 bis 2cm. Hierbei ließen sich 90% aller Infarkte mit einem longitudinalen Durchmesser größer 2cm mit der Phaseninversionstechnik darstellen. Infarkte, die einen longitudinalen oder axialen Durchmesser kleiner als 1cm aufwiesen, blieben mit dieser Methode weitgehend unentdeckt. In dieser Studie waren Infarktlokalisierung und -größe aus MRT-Aufnahmen vorbekannt. Einschränkend muss methodisch jedoch angemerkt werden, dass die Infarkte nicht zufällig entdeckt wurden, sondern aktiv nach ihnen gesucht wurde.

Das Infarktalter und die Lage des Infarktes hatten statistisch betrachtet keinen Einfluss auf die Detektionswahrscheinlichkeit eines Perfusionsdefizits.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie verdeutlichen, dass auch chronische Infarkte ein Perfusionsdefizit verursachen können. Die den Infarkten zugrunde liegenden Perfusionsstörungen können dementsprechend nicht nur im subakuten Stadium, sondern auch nach Monaten noch persistieren (jenseits des 5. Tages nach dem Akutereignis) (21;23). Es besteht die Möglichkeit, dass ältere Infarkte somit perfusionssonographisch mit akut aufgetretenen zerebralen Ischämien verwechselt werden können.

Bislang sprechen Ergebnisse aktueller Studien, welche die Infarktentwicklung anhand diffusionsgewichteter MRT-Aufnahmen untersuchten, dafür, dass es nach einer anfänglichen Zunahme der Infarktgröße (mit Erreichen des Maximums circa 24 bis 36 Stunden nach Auftreten der ersten Symptome gefolgt von einer anschließenden Abnahme der Läsionsgröße) innerhalb von sieben Tagen zur einer Stabilisierung der Läsionsgröße kommt (144;202). Systematische Untersuchungen über das Perfusionsverhalten insbesondere kleiner zerebraler Infarkte im zeitlichen Verlauf über das Akutstadium (unter Berücksichtigung pathogenetischer Aspekte) hinaus stehen bislang noch aus. Sicher ist jedoch, dass auch im chronischen Stadium Perfusionsstörungen (circa 90 Tage nach dem Schlaganfallereignis) im Infarktgebiet und angrenzenden Strukturen bestehen können, welche sich mit computer- und magnetresonanztomographischen Perfusionsverfahren nachweisen lassen (18). Eine vollständige Reperfusion chronischer Infarkte ist unwahrscheinlich. Veränderungen des Perfusionsverhaltens treten ausgenommen bei Vorliegen einer bilateralen hochgradigen Stenose der Arteria carotis interna nicht oder in einem sehr geringen Maße auf (246). Spontane Rekanalisationen eines betroffenen Gefäßes mit Reperfusion des abhängigen Versorgungsgebietes finden meist innerhalb der ersten Woche nach Einsetzen erster neurologischer Symptome im Rahmen eines zerebralen Infarktgeschehens statt (28). Höhergradige, hämodynamisch relevante Stenosen oder Verschlüsse der hirnversorgenden Arterien waren Ausschlusskriterien dieser Studie. Die untersuchten Patienten wiesen duplexsonographisch allenfalls mäßige arteriosklerotische Wandveränderungen der intra- und extrakraniellen Arterien auf.

HI-Verfahren und ihre Bedeutung für die Darstellung der Hirndurchblutung

Ende der 1990er Jahren zeigten Postert et al. und Seidel et al. erstmals an gesunden Probanden, dass sich auf dem Harmonic Imaging basierende Ultraschallverfahren auch zur Erfassung der zerebralen Perfusion eignen (186;189;209). Beide Arbeitsgruppen verwendeten in ihren Studien luftgefüllte Echosingalverstärker (Levovist[®] und BY963) und ein Herzzyklus getriggertes Ultraschallverfahren (Transient Response Harmonic Imaging), welches bereits in der Echokardiographie erfolgreich zur Beurteilung der Myokardperfusion eingesetzt wurde.

EKG-getriggerte Emissionen von Schallwellen bieten den Vorteil der Messung der Signalintensität zu einem konstanten Zeitpunkt während der unterschiedlichen Phasen der Anflutungskonzentrationen des Kontrastmittels im Gefäßsystem. Diese Ableitungsmethode ist zu bevorzugen und wird in vielen zerebralen Ultraschallperfusionsstudien angewendet; sie ist jedoch nicht in allen Ultraschallgeräten verfügbar (159;163;185;203;218;223;251). Umfangreiche Studien von Eyding und Engelhardt et al. sowie eine Fallstudie von Nolte et al. (in der dasselbe Ultraschallgerät wie in der vorliegenden Studie verwendet wurde) zeigten, dass sich auch ohne EKG-Triggerung bei niedrigen Schallemissionsraten von 0,5-1 Hz pathologische Perfusionsveränderungen erfolgreich detektieren lassen (55;57;59;60;174).

Eine quantitative Erfassung der zerebralen Perfusion ist mit boluskinetischen Ultraschallverfahren aus verschiedenen Gründen nicht möglich: Zum einen müssten für eine Quantifizierung des regionalen zerebralen Blutfluss theoretisch Zeitintensitätsverläufe der zuführenden Arterie und der abhängigen Zielregion bekannt sein, um die Flächen unter der Auswaschkurve des zuführenden Gefäßes (area under the curve, AUC) und die mittleren Transitzeiten (mean transit time, MTT) ermitteln zu können (212). Eine sichere Identifikation des arteriellen Gefäßes, welches das Zielgebiet versorgt, ist aufgrund der Größe und Qualität des akustischen Knochenfensters in der Regel nicht möglich. Weitere Hindernisse stellen die tiefenabhängige Abschwächung der Schallwellen und das technisch nur schwer erfassbare, nichtlineare akustische Verhalten der Echosignalverstärker dar (55;62;88-92;162-165;174;186;187;189;206;207;215). Trotz der genannten Einschränkungen können mit der Bolusmethode der zerebrale Blutfluss qualitativ beschrieben und normal perfundierte Hirngebiete perfusionssonographisch von Geweben mit pathologisch veränderten Perfusionsverhältnissen differenziert werden (22;38;55;89;92;163;174;187;189;190;203;204;223).

Alternativ zur Bolusmethode können Verfahren, die auf Analysen der Wiederanflutungskinetik oder der Verarmungsmethode (engl. „depletion method“) beruhen, zur Beurteilung der zerebralen Perfusion eingesetzt werden.

Im Gegensatz zu boluskinetischen Verfahren bietet ihr Ansatz den Vorteil einer (zumindest theoretisch tiefenunabhängigen) semiquantitativen Beschreibung der Durchblutungsverhältnisse des Hirngewebes (63;64;208;213).

Das Phaseninversions-Harmonic Imaging erwies sich hinsichtlich der Detektion fokaler ischämischer Perfusionsstörungen nicht nur mit der Bolusmethode sondern auch der Wiederanflutungskinetik als geeignetes Verfahren (6). Allrogen et al. gelang in einer tierexperimentellen Studie der Nachweis fokaler zerebraler Ischämien an zuvor kraniektomierten Ver-

suchstiere mithilfe des Phaseninversions-Harmonic Imaging und in Übereinstimmung mit korrespondierenden perfusions- und diffusionsgewichteten MRT-Befunden (6;7). Die Auffüllkinetik ermöglicht im Gegensatz zur Boluskinetik theoretisch eine Quantifizierung der zerebralen Perfusion. Der Nachteil dieser Methode ist ein erheblicher Zeitaufwand durch Pausen, die zwischen der Emission der Ultraschallpulse eingehalten werden müssen, um eine Wiederauffüllung des Kapillarbettes mit Mikrobläschen zu gewährleisten. Hohe lokale Echosignalverstärkerkonzentrationen werden bei dieser Methode vermieden. Dadurch entstehen theoretisch weniger Abschattungsphänomene. Allerdings bleibt die tiefenabhängige Abnahme vorwiegend von Echosignalverstärkern emittierter nichtlinearer akustischer Signale auch bei der Wiederanflutungskinetik ein Problem. So zeigte eine Untersuchung an gesunden Probanden, dass nach einer Steigerung der Infusionsrate eines perfluoropropanhaltigen Ultraschallkontrastmittels (Optison®) die Stärke des akustischen Signals im Bereich des kontralateralen Thalamus für eine quantitative Auswertung häufig nicht ausreichte (213).

Bei steigenden Infusionsraten kommt es - bedingt durch hohe Echosignalverstärkerkonzentrationen im Nahfeld - zu einer verstärkten Schallabschwächung in sondenferneren Arealen (Shadowing/ Abschattungseffekt). Dadurch verlängert sich zum einen die Halbwertszeit des Ultraschallkontrastmittels, wodurch sich das Signalintensitätsplateau verändert (siehe Kapitel 2.2.6) (161;208;213). Darüber hinaus erfordert die Wiederanflutungsmethode konstante Infusionsraten eines Echosignalverstärkers und damit auch höhere Gesamtapplikationsdosen (6;7;161;208;213). Das Krix et al. vorgestellte mathematische Modell ermöglicht den Ersatz der konstanten Kontrastmittelinfusion durch eine Bolusinjektion (135). Dieses Verfahren ist jedoch hinsichtlich der Messung der zerebralen Perfusion klinisch noch nicht getestet worden.

Offen bleibt bislang die Frage, ob dieses Verfahren bei Patienten mit ischämischen Schlaganfällen erfolgreich einsetzbar ist, insbesondere hinsichtlich der Tatsache, dass die akustischen Eigenschaften des intakten Temporalknochens für die Analysen bei der Kontrastmittelkinetiken eine große Barriere bedeuten.

Die Verarmungskinetik vereinigt die Vorteile der Bolusmethode mit der Erhebung semiquantitativer Perfusionsparameter, die weder von der Untersuchungstiefe abhängig sind noch durch eine gewebsbedingte Abschwächung des emittierten Echosignals beeinträchtigt werden (61;64). Ähnlich wie bei der Wiederanreicherungskinetik sind auch für die Verarmungsmethode konstante Markerkonzentrationen während des gesamten Messzeitraums unerlässlich. Dies kann jedoch durch eine einmalige kurze Injektion eines Kontrastmittelbolus ca. 40 Sekunden vor Messbeginn erreicht werden, da sich die Kontrastmittelbläschen zu diesem Zeitpunkt in einer annähernd gleichmäßig im Gefäßsystem verteilt haben. Bedingt durch den Aus-

strom von Kontrastmittelbläschen aus dem Messvolumen und der Zerstörung im Messbereich befindlicher Mikrobläschen durch hochenergetische Ultraschallwellen kommt es zu einem Abfall der Signalintensität. Zwischen den destruktiven Ultraschallpulsen strömen abhängig von der Blutflussgeschwindigkeit und des Blutvolumens Kontrastmittelbläschen in das Messvolumen nach, bis sich schließlich ein Gleichgewicht zwischen einströmenden Mikrobläschen einerseits und Zerstörung bzw. Abfluten von Kontrastmittelbläschen andererseits ausbildet. Mit der von Eyding et al. vorgestellten Modellfunktion können Perfusion und Zerstörung der Mikrobläschen unabhängig von einander über eine getrennte Analyse der Form der Zeitverlaufskurven bestimmt werden, ohne dass Anfangs- oder Gleichgewichtskonzentration des Ultraschallkontrastmittels innerhalb einer Messregion für die Berechnung der beiden Parameter bekannt sein müssen (siehe Kapitel 2.2.6 und Abbildung 14C) (64). Dies bedeutet jedoch auch, dass genügend Messpunkte bis zum Erreichen der „Gleichgewichtskonzentration“ vorhanden sein müssen, um eine realistische Schätzung der Parameter zu ermöglichen. Wird das Gleichgewicht zu schnell erreicht, sind die Kurven für die weitere Analyse nicht verwertbar. Schallleistung und Bildrate müssen dementsprechend an die Perfusionsrate der Zielregion angepasst werden (149).

Der Perfusionskoeffizient spiegelt die Austauschrate der Mikrobläschen innerhalb des Messvolumens wider. Er verhält sich proportional zum zerebralen Blutfluss, bleibt theoretisch unbeeinflusst von der Untersuchungstiefe, Art des Echosignalverstärkers und der Konfiguration des akustischen temporalen Knochenfensters und ermöglicht auf diese Weise eine semiquantitative Beschreibung der zerebralen Perfusion. Der Destruktionskoeffizient beschreibt die Zerstörung der Mikrobläschen in einem definierten Messvolumen, die durch Untersuchungstiefe, Bildrate und Sendeleistung beeinflusst wird, und liefert dadurch nur qualitative Informationen (63;149).

Neben der bereits genannten Problematik der Berechnung der beiden Parameter gibt es weitere Limitationen der Verarmungsmethode, die bereits zuvor im Zusammenhang mit nicht destrukturierenden boluskinetischen Harmonic Imaging-Verfahren genannt worden sind (Kapitel 2.2.4). Aus den bereits genannten Gründen verhalten sich optische Signalintensität und Kontrastmittelkonzentration nicht linear zueinander, so dass der Kurvenverlauf eine nur näherungsweise Beschreibung der lokalen Mikrobläschenkonzentrationen zulässt. Ein weiteres bekanntes Problem stellt die Abschattung im Gewebe und der daraus resultierenden Schalldämpfung in sondenfernen Gebieten dar, was folglich in den betroffenen Regionen zu einer Veränderung der gemessenen „Konzentration“ über die Zeit führt. Dies wirkt sich auf den Kurvenverlauf aus. Die Kurven sind nicht mehr eindeutig. Um Abschattungsphänomene so

gut wie möglich zu minimieren, müssen die Kontrastmittelkonzentrationen aus diesem Grund insgesamt relativ niedrig gehalten werden.

Letztlich ist für eine erfolgreiche Durchführung dieses Verfahrens viel Erfahrung insbesondere bei der Anpassung der Geräteeinstellungen an die jeweiligen Schallbedingungen notwendig. Konfiguration und Inhomogenitäten innerhalb des temporalen akustischen Knochenfensters machen eine Kalibrierung sehr schwierig.

Die von Eyding et al. vorgestellte Verarmungsmethode konnte in vitro in einer Studie von Lucidarne et al. validiert werden (149). In vivo-Untersuchungen an gesunden Probanden fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Werten des mit dem CODIM-Verfahren berechneten relativen Perfusionskoeffizienten und den entsprechenden relativen CBF-Werten der Perfusions-MRT. Folgestudien von Eyding et al. aus dem Jahr 2004 und 2005 konnten die Ergebnisse nochmals bestätigen (61;63). Darüber zeigte sich, dass dieser Algorithmus nicht allein auf ein High-MI-Verfahren beschränkt - im Fall des CODIM handelte es sich um einen Contrast Burst Imaging-Modus (CBI) - sondern auch auf andere Verfahren - wie beispielsweise auf phaseninvertierte HI-Verfahren (dem sogenannten „Phase Inversion Harmonic Depletion Imaging“, kurz PIDIM) - übertragbar ist. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Absolutwerten des Perfusionskoeffizienten, die mit dem CBI bzw. mit dem phaseninvertierten Harmonic Imaging-Verfahren erhoben worden waren (61).

Da das Phaseninversions-Harmonic Imaging insgesamt weniger artefaktanfällig ist und wichtige Informationen über die akustischen Eigenschaften des (Hirn)Gewebes liefert, welche u. a. eine räumliche Orientierung auch vor Kontrastmittelgabe ermöglichen, ist es dem CBI-Verfahren vorzuziehen. Aufgrund dieser ermutigenden Ergebnisse sollte das Verarmungsverfahren mit dem von Eyding et al. entwickelten Algorithmus, hinsichtlich einer weiteren Validierung, an neuen Ultraschallperfusionsverfahren wie beispielsweise der CPS-Technologie getestet werden. Darüber hinaus wäre nach der erfolgreichen Erprobung dieser Methode an gesunden Probanden eine Anwendung bei Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen denkbar.

Analyse boluskinetischer Perfusionsdaten

Um nach Injektion eines Ultraschallkontrastmittelbolus die Perfusionsverhältnisse in einem Gewebe zu bestimmen, kommen zwei verschiedene Methoden zum Einsatz: zum einen die Auswertung und Interpretation von Zeitintensitätskurven in vordefinierten Hirnabschnitten (57;59;60;65;119;137;164), zum anderen die visuelle Analyse von Parameterbildern

(57;60;164;203;207;251). Letztere liefern einen Überblick über das Perfusionsverhalten aller in der Insonationsebene liegenden Hirnstrukturen. Sie bieten somit den Vorteil Perfusionsveränderungen auf einen Blick erfassen und diagnostisch einordnen zu können. Die in dieser Studie verwendete bihemispherielle Perfusionsdarstellung erlaubt bei einem ausreichenden Signalanstieg auch die Beurteilung kontralateraler Hirnstrukturen (z.B. des kontralateralen temporalen Kortex), welche bei ipsilateraler Beschallung durch Interferenzen im Nahfeld (in einem Radius von circa 20-30mm zum Schallkopf) nicht evaluiert werden können. Im Gegensatz zu anderen Studien, welche ebenfalls die bihemispherielle Darstellung wählten und sowohl das gleiche Gerät als auch den Echosignalverstärker SonoVue[®] in ihren Untersuchungen verwendeten (SonoVue[®] 2,5ml/5ml Bolusinjektion pro Messung), konnte nur bei 61% der Messungen ein ausreichender Signalanstieg im kontralateralen temporalen Kortex gemessen werden (58;137). Mögliche Erklärungen für dieses Phänomen ist zum einen die stärkere Dämpfung harmonischer Frequenzen sowie der daraus resultierenden tiefenabhängigen Abschwächung des von den Kontrastmittelbläschen emittierten akustischen Signals. Zum anderen beeinflussen die individuellen verschiedenen akustischen Eigenschaften des Temporal-knochens die Qualität der Kontrastdarstellung (252).

Analyse und Limitationen boluskinetischer Parameter bei Patienten mit Hirninfarkten

Intensiv diskutiert wird darüber, welche Parameter am besten zur Analyse der Boluskinetik und damit auch zur Beschreibung der zerebralen Perfusionsverhältnisse geeignet seien. In den letzten Jahren wurde eine Reihe von Parametern vorgeschlagen (siehe Abbildung 13).

Einige Studien favorisieren die PSI (207;222;251), andere die TTP als robustesten Parameter zur Beschreibung der zerebralen Perfusion und Detektion pathologischer zerebraler Durchblutungsstörungen (57;58;60;137). Sicher ist, dass die Berechnung der TTP als zeitabhängige Variable gegenüber signalintensitäts – und somit tiefenabhängigen Parametern wie PSI und AUC Vorteile bietet, auf die im Verlauf noch eingegangen wird (90).

Zur Beurteilung und Analyse der erhobenen Perfusionsdaten wurden sowohl Parameterbilder als auch Mittelwerte für verschiedene Hirngebiete für zwei Perfusionsparameter (PSI und TTP) berechnet. Diese Kombination hat sich schon in früheren Studien zur Darstellung akut aufgetretener ischämischbedingter Perfusionsdefizite als geeignet erwiesen (57;60;122;164;207). Die visuelle Auswertung beider Parameter zeigt, dass beide Parameterbilder gleichermaßen eine topographische Zuordnung aus grauwertsonographischen Nativaufnahmen bekannter anatomischer Strukturen ermöglichen (sofern ein ausreichender Signalan-

stieg vorhanden war). Dies ist wichtig, um bei der visuellen Auswertung der Parameterbilder eine räumliche Orientierung zu gewährleisten und pathologische von physiologischen Perfusionsmustern bzw. von Artefakten differenzieren zu können. Genaue neuroanatomische Kenntnisse und Wissen über die Perfusionseigenschaften der sichtbaren Hirnstrukturen sind unumgänglich, um Fehlinterpretationen und Messfehler insbesondere beim manuellen Legen einer ROI zu minimieren. In Übereinstimmung mit Untersuchungsergebnissen akut aufgetretener ischämischer Perfusionsstörungen wiesen die in dieser Studie untersuchten Perfusionsdefizite signifikant niedrigere PSI-Mittelwerte auf im Vergleich zu ipsilateralen und kontralateralen Thalamus sowie des kontralateral Temporallappens gemessen wurden (164;207;215;251).

Auswertung des Parameters PSI

Die maximalen gemittelten Intensitätswerte der dargestellten Perfusionsdefizite waren im Vergleich zum umgebenden Thalamusgewebe um 23,4% bis 48,2% reduziert.

Diese Reduktion fiel deutlich geringer im Vergleich zu den Perfusionswerten aus (mit einer Abnahme der maximalen Signalintensität über 50%), welche bei akut aufgetretenen ischämischen Perfusionsstörungen im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media von Seidel et al. gemessen worden sind (207). Inwiefern sich dieser Unterschied durch die Art, Größe und das Alter der Infarkte beeinflusst wurde, ist nicht klar. Denkbar wäre eine partielle Normalisierung der lokalen Perfusionsverhältnisse – beispielsweise durch Rekrutierung neu in das geschädigte Areal eingesprossener Kapillaren - bei kleinen subkortikal gelegenen Hirninfarkten im chronischen Stadium im Vergleich zur Durchblutungssituation im Akutstadium des Infarkts. Zur Klärung dieser Fragestellung sind weitere Studien notwendig: zum einen, um das Perfusionsverhalten von Hirninfarkten im Ultraschall unter Berücksichtigung der genannten Parameter im zeitlichen Verlauf zu untersuchen, und zum anderen, um die Ergebnisse dieser Arbeit zu validieren.

Des Weiteren fiel in der vorliegenden Arbeit eine tiefenabhängige Abnahme der maximalen Signalintensitätswerte in den genannten Hirnregionen auf. Dieses ist ein physikalisches Problem und ist bereits aus anderen Studien bekannt (58;90;137). Mit zunehmendem Abstand des Streuers zur Schallsonde werden emittierte Schallwellen durch Absorptions- – und Streuungsphänomene abgeschwächt (siehe Abschnitt 2.1.2). Weiterhin fiel eine hohe intra- und interindividuelle Varianz bei Betrachtung der berechneten PSI-Mittelwerte der einzelnen ROI auf. Dies ist bereits bei gesunden Probanden beobachtet worden (58;137).

Inter- und individuelle Schwankungen der Signalintensitätswerte werden durch eine Reihe von Faktoren hervorgerufen. Eine zentrale Rolle spielen Inhomogenitäten im Bereich der Temporalschuppe (siehe Kapitel 2.1.2), die zu einer individuell verschiedenen Abschwächung des Schallfeldes führen. Dies kann bei entsprechend hohen Schallenergien zu einer partiellen oder vollständigen Zerstörung der Mikrobläschen (siehe Kapitel 2.2) führen. Darüber hinaus können kreislaufbedingte Schwankungen der lokalen Mikrobläschenkonzentration zum Messzeitpunkt die gemessene Signalintensität beeinflussen.

Caruso et al. wiesen in ihrer Untersuchung signifikant niedrigere maximale Intensitätswerte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, ohne Hinweis auf eine zerebrovaskuläre Erkrankung zum Untersuchungszeitpunkt, im Vergleich zu gesunden altersgematchten Probanden nach (38). Hierbei waren das verwendete Ultraschallperfusionsverfahren (Phaseninversions-Harmonic Imaging) und Echosignalverstärker (2,5ml SonoVue[®] als Bolusgabe pro Messung) mit denen dieser Arbeit identisch. Pathophysiologisch erscheint es einleuchtend, dass arteriosklerotische Veränderungen der Gefäßwand – damit der Zustand des Gefäßsystems – die Perfusion des Hirngewebes maßgeblich beeinflussen (37). Dies könnte zusätzlich zu den bereits genannten Faktoren die interindividuellen Schwankungen der gemessenen Perfusionswerte erklären.

Hinzu kommen technische Probleme bei der Signalverarbeitung, die eine quantitative Erfassung der Echosignalverstärker beeinträchtigen (siehe Kapitel 2.2.4.2). Während bei niedrigen Kontrastmittelkonzentrationen die Signalintensität linear zunimmt, können bei hohen Konzentrationen Sättigungseffekte auftreten (250), sodass die gemessene Signalintensität nicht mit der Anzahl der Mikrobläschen korreliert. Folglich sind gut vaskularisierte Hirnregionen wie beispielsweise das Thalamusgewebe (siehe Kapitel 1.2) und Bereiche mit einem Anschnitt großkalibriger zerebraler Gefäße (wie z. B. die in dieser Studie dargestellten Äste der Arteria cerebri media) als erste und in der Regel am stärksten von diesem Phänomen betroffen. In einer Studie von Seidel et al. ließ sich innerhalb temporoparietaler Teile der weißen Substanz eine signifikante dosisabhängige Erhöhung der PSI-Werte nachweisen. Dies konnte jedoch nicht im ipsilateralen Thalamus und Ästen der Arteria cerebri media beobachtet werden, wie theoretisch bei einem linearen Zusammenhang zwischen Markerkonzentration und gemessener Signalintensität zu erwarten gewesen wäre (209).

Dieses Problem betrifft nicht nur den Parameter PSI, sondern auch weitere boluskinetische Parameter wie die AUC. Derzeit sind umfassende Bemühungen im Gang mathematische Algorithmen zu entwickeln, um eine quantitative Erfassung der Echosignalverstärker zu ermöglichen (154).

Um PSI-Werte unterschiedlicher Probanden besser untereinander bzw. mit Perfusionsdaten magnetresonanztomographischer Referenzmethoden (PWI und DWI) vergleichen zu können, verwendeten einige Arbeitsgruppen Quotienten aus Mittelwerten unterschiedlicher ROIs bzw. wurden die ermittelten Parametermittelwerte der verschiedenen ROIs den Werten einer zuvor definierten Referenz-ROI gegenüber gestellt (90;160;189). Dabei handelte es sich u.a. um Vergleichsstudien zwischen Perfusions-MRT und insgesamt drei verschiedenen Ultraschallperfusionsverfahren (mit zwei unterschiedlichen Ultraschallkontrastmitteln: SonoVue[®] und Levovist[®]) (90;160). In beiden Studien korrelierten die mit dem Ultraschallperfusionsverfahren gemessenen TTP-Werte signifikant mit den Untersuchungsergebnissen des Perfusions-MRT, während sich perfusionssonographisch erhobenen maximalen Intensitätsmittelwerte in Abhängigkeit der gewählten ROI von den gemessenen relativen CBF-Werten statistisch abwichen. Keine Übereinstimmungen gab es zwischen Perfusions-MRT und – Sonographie für die PSI-Mittelwerte, welche für das ipsilaterale Marklager berechnet wurden. Durch die topographische Nähe zu Ästen der Arteria cerebri media ist es nicht ausgeschlossen, dass PSI-Werte größerer Gefäße versehentlich in die Berechnung der PSI-Mittelwerte dieser ROI miteinfließen und dadurch zu einer artifiziellen Erhöhung der maximalen Intensitätswerte führten.

Trotz der genannten Limitationen zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, dass die PSI (insbesondere in Kombination mit dem zeitabhängigen Parameter TTP) nicht nur in der Frühphase des ischämischen Schlaganfalls ein geeigneter Parameter zur Darstellung eines ischämisch bedingten Perfusionsdefizits ist, sondern auch darüber hinaus (164).

Bei der näheren Betrachtung der Parametermittelwerte des ipsilateral und kontralateral zum Schallkopf gelegenen Thalamus ergaben sich für beide Parameter statistisch signifikante Unterschiede. Diese stehen teilweise im Gegensatz zu von Eyding et al. publizierten Studienergebnissen an gesunden Probanden, nach denen die TTP als zeitabhängiger Parameter innerhalb Hirnstrukturen grauer Substanz keine signifikanten Unterschiede aufwies (58). Eine mögliche Erklärung ist zum einen die Tatsache, dass infolge des stattgehabten zerebrovaskulären Ereignisses pathologische Perfusionsverhältnisse im Bereich des betroffenen Thalamus zu Unterschieden bezüglich der Anflutungszeit des Echosignalverstärkers bzw. der Zeit bis zum Erreichen der maximalen Signalintensität im Vergleich zu dem nicht betroffenen Thalamus führen können. Zum anderen beruhen die Parametermittelwerte dieser Arbeit auf der Analyse des Verlaufs nicht geglätteter Zeitintensitätskurven für innerhalb der ROI liegende Pixel. Weiterhin kann ein schlechtes Signal-zu-Rausch-Verhältnis durch ungünstige Schallbedingungen den Kurvenverlauf negativ beeinflussen. Darüber hinaus ist eine Beeinflussung der Parametermittelwerte durch das manuelle Legen der ROI wahrscheinlich- auch wenn darauf geachtet

wurde, zum einen die ROI in Lage und Größe möglichst identisch zu positionieren und zum anderen Mittelwerte aus insgesamt fünf ROIs errechnet worden sind.

Auswertung des Parameters TTP

Die TTP-Mittelwerte des Perfusionsdefizits waren mit 18,4 Sekunden signifikant länger als die korrespondierenden Parametermittelwerte des ipsilateralen und kontralateralen Thalamus sowie des kontralateralen Temporallappens. Die erhobenen TTP-Werte zeigen Übereinstimmungen mit den Ergebnissen vergleichbarer Studien (137;222).

Wie schon aus anderen Studien bekannt, welche ebenfalls mit dem Boluskinetikverfahren arbeiteten, wiesen die Mittelwerte der TTP aller evaluierten Strukturen eine hohe Varianz auf (siehe Tabelle 3) (137).

Unterschiede in der Berechnung der TTP-Werte erschweren den direkten Vergleich der Arbeitsgruppe um Postert und Eyding et al., welche in ihren Untersuchungen das gleiche Gerät und Ultraschallkontrastmittel verwendeten. Postert und Eyding et al. wählten den ersten Referenzwert zeitlich früher. Dies erklärt beispielsweise, die von ihnen gemessen längeren TTP-Mittelwerte bei gesunden Probanden bzw. Patienten mit akut aufgetretenen zerebralen Ischämien im Vergleich zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie bzw. der von Meyer et al. publizierten Untersuchungen mit einem ähnlichen Versuchsaufbau (57;58;60;137;164).

Die Latenz des maximalen Signalanstiegs des Perfusionsdefizits im Vergleich zum gleichseitig gelegenen Thalamusgewebe war heterogen und betrug im Mittel 3,18 Sekunden.

Meyer und Eyding et al. publizierten verschiedene Schwellwerte für eine Detektion von Perfusionsdefiziten im Rahmen akut aufgetretener zerebraler Infarkte im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media. Die Latenz zwischen dem Zeitintensitätswert TTP des Perfusionsdefizits ischämischer Hirngebiete und dem Median der TTP-Werte parenchymatöser Hirnstrukturen der nicht betroffenen, „gesunden“ Hemisphäre betrug bei Eyding et al. drei Sekunden (57;60;137). In einer zuvor an gesunden Probanden durchgeführten Untersuchung zur Evaluierung der Perfusionsparameter AUC, TTP und PW von Krogias et al. zeigte sich, dass die ermittelten Zeitintensitätswerte nicht mehr als zwei Sekunden vom individuellen Median abwichen. Krogias et al. gehen ebenfalls davon aus, dass bei einer Latenz von drei bis vier Sekunden es sich um einen Hinweis für eine pathologische Verzögerung der Kontrastmittelanflutung handeln könnte (137). Meyer et al. postulierten einen Schwellenwert von vier Sekunden, wobei eine ROI im ipsilateralen Thalamus (ohne Hinweis auf eine pathologische Perfusionsstörung) als Referenzmessfeld gewählt wurde (164). Die Ergebnisse der hier dargestell-

ten Arbeit zeigen, dass auch chronische Perfusionsdefizite diese Kriterien für das Akutstadium der zerebralen Ischämie erfüllen können. Die Hälfte der in dieser Studie detektierten chronisch hypoperfundierten Infarktgebiete wies perfusionssonographisch eine verzögerte Signalanhebung von drei Sekunden oder mehr im Vergleich zum betroffenen Thalamusgewebe auf. Zwar korrelierte das Infarktalter in dieser Studie nicht mit der Detektionswahrscheinlichkeit, jedoch muss beachtet werden, dass die Analysen dieser Studie auf einer relativ geringen Fallzahl beruhen und sich die subkortikalen thalamischen Infarkte hinsichtlich ihrer Pathogenese unterscheiden. Letztlich bleibt ungeklärt, inwiefern sich das Alter und die Ätiologie dieser Infarkte auf das Perfusionsverhalten und ihre Darstellbarkeit mit Ultraschallperfusionsverfahren auswirken. Kernspintomographische Untersuchungen kleiner subkortikal gelegener Infarkte zeigen, dass sich das Perfusionsverhalten echter Lakunen von lakunenähnlichen, striatokapsulären Infarkten anderer Genese im Akutstadium des Schlaganfalls (innerhalb von 24 Stunden nach dem Ereignis) unterscheiden (78). In dieser Studie von Gerraty et al. ließ sich bei keinem der rein lakunären Infarkte, im Gegensatz zur Vergleichsgruppe, kernspintomographisch ein Perfusionsdefizit detektieren.

Um die hier dargestellten Ergebnisse zu validieren, sind größer angelegte Untersuchungen erforderlich. Da in dieser Studie kein anderes Perfusionsverfahren als Referenzmethode zur Verfügung stand, wäre zukünftig der Einsatz eines etablierten Referenzverfahrens (z. B. Perfusions-MRT) hinsichtlich einer besseren Validierung des Verfahrens sinnvoll. Wie bereits dargestellt, werden Perfusionsdefizite ischämischer Genese unterschiedlich definiert. Vergleichsstudien mit PET- und Ultraschallperfusionsverfahren könnten detaillierte Informationen über den Funktions- und Perfusionsstatus hypoperfundierter Hirngebiete geben, die letztlich für die Definition von hämodynamisch wirksamen Perfusionsdefiziten sowie bei der Etablierung bzw. Validierung von Schwellenwerten wertvoll sein könnten.

Wenige Erfahrungen liegen mit einem von Meves et al. und Eyding et al. untersuchten zweiten zeitabhängigen Perfusionsparameter vor: der Weite der Zeitintensitätskurve, wenn 90% der maximalen Signalintensität erreicht sind (PW, engl. peak width) (58;59;160). In den bislang publizierten Studien an gesunden Probanden zeigte sich dieser Parameter als robust und tiefenunabhängig (58;160). In einer weiteren Fallstudie an vier Patienten mit akut aufgetretenen Verschlüssen der Arteria cerebri media erwies er sich ebenfalls zur Darstellung akut eingetretener Perfusionsdefizite als geeignet (59). Weitere Studien erscheinen aufgrund der geringen Fallzahl zur Validierung der Ergebnisse und der Klärung der diagnostischen Eignung des Parameters hinsichtlich der Detektion ischämisch bedingter zerebraler Perfusionsdefizite sinnvoll.

Analyse grauwertsonographischer Bilder bei Patienten mit subkortikalen Hirninfarkten

In Studien, welche sich mit dem Perfusionsverhalten akut aufgetretener zerebraler Ischämien auseinandersetzen, wird das Infarktareal im Ruhe-B-Bild als hypo- oder isoechogen beschrieben (203;251). Im Gegensatz dazu wiesen die detektierten Perfusionsdefizite der vorliegenden Arbeit eine höhere Echogenität als das umgebende Gewebe auf oder waren grauwertsonographisch von benachbarten Hirnstrukturen nicht zu differenzieren. Bei zwei Patienten konnte eine hyperechogene Struktur im nativen B-Bild nachgewiesen werden, welche topographisch sowohl mit dem in beiden Parameterbildern dargestellten Perfusionsdefizit sowie der hypointensen Läsion in den T1-gewichteten MRT-Aufnahmen als auch dem hyperintensiven Infarktareal der T2 gewichteten MRT-Bilder übereinstimmte. Zusätzlich waren für einen Patienten perfusionsgewichtete MRT-Bilder verfügbar (siehe Abbildung 20). Diese zeigten einerseits eine deutliche Reduzierung der mittleren Transitzeit innerhalb des Infarktgebietes im Vergleich zum umgebenden Thalamusgewebe, andererseits stellte sich das Infarktareal in der FLAIR-Sequenz überwiegend hypointens dar (mit vergleichbarer signalloser Darstellung des Liquor cerebrospinalis).

Es wäre denkbar, dass stattgehabte, langfristige Umbauprozesse, eine lokale Atrophie und dadurch bedingte teils inhomogene Strukturänderungen des infarzierten Hirngewebes zu Impedanzunterschieden zum einen an Grenzflächen zu benachbarten Hirnarealen, zum anderen aber auch innerhalb der Läsion führen. Eine starke Rückstreuung von Schallwellen an diesen Grenzflächen würde auf diese Weise in der grauwertsonographischen Nativaufnahme als hyperechogene Struktur imponieren. Es ist bekannt, dass älteres Infarktgewebe kleiner subkortikal gelegener oder lakunärer Infarkte insbesondere bei Ischämien im Bereich der Stammganglien teils zystisch abgebaut werden (93). Histopathologisch findet bei zerebralen Infarkten im zeitlichen Verlauf ein struktureller Umbau in mehreren Phasen statt. Während in der ersten Phase Koagulationsnekrosen, eine Erweichung und Demarkierung des ischämischen Gewebes auftreten und ischämisch bedingte Schädigungen des betroffenen Hirngewebes mit Zellzerfall und -ödem sowie mikroskopisch häufig nachweisbaren Extravasaten das histologische Bild dominieren, kommt es in der zweiten Phase zu einer fortschreitenden Verflüssigung und Resorption des nekrotischen Gewebes (Kolliquationsnekrosen) mit beginnender Pseudozystenbildung. Gleichzeitig sprießen nicht selten Kapillaren in das geschädigte Gebiet ein. Eine Anhäufung von Fettkörnchenzellen ist insbesondere perivaskulär zu beobachten. Im dritten Stadium bilden sich häufig makroskopisch unregelmäßig begrenzte, mit einer trüben Flüssigkeit gefüllte Pseudozysten mit einem zerklüfteten Randsaum (sogenannte Kalkmilchzysten, teils randbetonten mit spinnennetzartig angeordneten Fäden) oder Glianarben aus (Phagozytose der

Zelltrümmer durch Astrozyten) (72;93). Im Rahmen einer anderen Fallstudie von Nolte et al., in der ebenfalls das Phaseninversionsverfahren sowie der Echosignalverstärker SonoVue® (2,5ml Bolus pro Messung) eingesetzt wurden, wurde exemplarisch das Perfusionsverhalten mesenzephal gelegener Zysten untersucht. Diese stellten sich analog zu einigen der hier dargestellten Perfusionsdefizite in den T1-gewichteten MRT-Bildern als hypointense Läsionen dar. Grauwertsonographisch imponierte die dargestellte Zyste in den Nativaufnahmen als hyperechogene Raumforderung im Mesenzephalon.

Analysen der Zeitintensitätskurven ergaben signifikant längere TTP-Werte und niedrigere bis fehlende maximale Signalintensitätswerte im Vergleich zu der umgebenden mesenzephalen Hirnsubstanz. Die von Nolte et al. publizierte Arbeit ist derzeit die einzige, die sich mit der Untersuchung und Charakterisierung pathologischer primär nicht vaskulär erworbener, angeborener zerebralen Perfusionsdefiziten durch Einsatz eines kontrastmittelgestützten Ultraschallperfusionsverfahren beschäftigt. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit weiterer umfangreicher Studien auf diesem Gebiet, um weitere Erkenntnisse über genaue Charakteristika von Perfusionsdefiziten unterschiedlicher Ätiologie zu gewinnen. Zum derzeitigen Zeitpunkt reichen die gesammelten Erfahrungen auf dem Gebiet der Ultraschallperfusionsverfahren nicht aus, um zerebrale Perfusionsdefizite allein anhand von sonographischen Untersuchungsbefunden ätiologisch zuzuordnen und differentialdiagnostisch von einander abzugrenzen. Weitere jedoch verblindete Studien sollten folgen, um die Ergebnisse dieser Studie zu validieren.

Eignung und Verträglichkeit des Echosignalverstärkers SonoVue®

Die in dieser Arbeit verwendete Höhe des Ultraschallkontrastmittelbolus (2,4 - 2,5ml der hergestellten Flüssigkeit pro Messung) erwies sich sowohl für die extra- und transkraniale Gefäßdarstellung als auch für die zerebrale Ultraschallperfusionsbildgebung als geeignet (23;57-60;88;119;137;164;207). Wie in anderen Ultraschallperfusionsstudien wurden die intravenöse Injektionen des verwendeten Echosignalverstärkers SonoVue® (kumulative Dosis von 5ml pro Patient) insgesamt gut vertragen (23;57-60;88;119;137;164;207).

Bei drei Patienten traten geringe Nebenwirkungen im Sinne eines kurzzeitigen Schwindelgefühls und einer Flushsymptomatik, eines Kältegefühls an der Injektionsstelle sowie einer metallischen Geschmacksveränderung auf der Zunge auf, die sich binnen weniger Sekunden vollständig zurückbildeten. Diese Nebenwirkungen waren mild ausgeprägt und sind bereits aus anderen Studien bekannt (114;172;183).

Limitationen der vorliegenden Arbeit: Schnittebene

Ein wesentlicher Nachteil aller Ultraschallperfusionsverfahren gegenüber konventionellen Schnittbildverfahren wie beispielsweise der Kernspin- oder Computertomographie besteht in der Beschränkung dieses Verfahrens auf eine einzige Schnittebene pro Messung: bislang ist - insbesondere bei der Bolusmethode- für jede Untersuchung einer weiteren Schnittebene eine erneute Injektion eines Echosignalverstärkers notwendig. Wird der Schallkopf zu weit kranial oder kaudal der Läsion gekippt, können Infarkte mit einem großen axialen, aber relativ kleinen longitudinalen Durchmesser nicht mehr erfasst werden. Dementsprechend erhöht sich die Detektionswahrscheinlichkeit für Infarkte mit einer großen longitudinalen Ausdehnung stärker als für Hirninfarkte mit großen axialen Infarktdurchmessern. Dies deckt sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit. Wie bei allen Ultraschallverfahren handelt es sich auch bei dem Phaseninversions-Harmonic Imaging, um ein untersucherabhängiges Verfahren. Insgesamt wurden sieben der zehn detektierten Perfusionsdefizite im letzten Drittel der Messungen zur Darstellung gebracht. Gegen Ende der Studie gelang ein Nachweis eines Perfusionsdefizits mit einem longitudinalen Infarktdurchmesser von 1,2cm. Dies legt nahe, dass neben der Wahl des Ultraschallperfusionsverfahrens und den technischen Limitationen des Ultraschallgerätes die Erfahrung und die technischen Fähigkeiten des Untersuchers bei der Detektion eines Perfusionsdefizits zusätzlich eine Rolle spielen.

Ein weiterer Nachteil ist die geringere räumliche Auflösung transkranieller perfusionssonographischer Aufnahmen im Vergleich zu MRT-Bildern.

Des Weiteren ist durch Größe und Lage der akustischen transkraniellen Zugangswege die Anzahl der möglichen Schallebenen begrenzt. Zudem können aufgrund der geringen Größe der transkraniellen Schallfenster bislang nur Sektorschallköpfe eingesetzt werden: eine Beurteilung des gesamten Hirnparenchyms auf einen Blick wie bei vergleichbaren konventionellen Schnittbildaufnahmen ist dadurch ebenfalls nicht möglich. Die Qualität der sonographischen Bilder und ihrer Interpretation werden maßgeblich durch die Erfahrung und das technische Können des Sonographeurs mitbestimmt.

Limitationen der vorliegenden Arbeit: Artefakte

Das in dieser Studie verwendete Phaseninversions-Harmonic Imaging unterliegt wie andere transkranielle Ultraschallverfahren weiteren Limitationen: Sowohl anatomisch als auch physikalisch bedingte Artefakte beeinträchtigen die Aussagekraft der Ultraschallperfusionsbildgebung.

Bewegungsartefakte, die bereits durch geringfügige Bewegungen des Patienten oder des Schallkopfes während der Messungen verursacht werden, stellen für alle kontrastmittelgestützten Ultraschallverfahren *in vivo* wie *in vitro* ein großes Problem dar (149;251). Wenn sich die Schallposition während der Messung verändert, können andere Hirngebiete mit vom ursprünglich beschallten Gewebe abweichenden Perfusionseigenschaften bzw. oder insbesondere problematisch bei destruktiven Harmonic Imaging-Verfahren noch nicht beschallte, gut perfundierte Hirnregionen versehentlich in die ROI miteinbezogen werden. Dies kann den Verlauf der Zeitintensitätskurven maßgeblich beeinflussen und bei der anschließenden Analyse der signalintensitätsabhängiger Parameter eines Messbereichs zu einer Über- oder Unterschätzung der realen Perfusionswerte führen. Die Aufnahmezeit während der boluskinetischen Messungen wurde deshalb kurz gehalten (ca. 60 Sekunden pro Messung). In der anschließenden Analyse der aufgenommenen grauwertsonographischen Bilder gab es kein Anhalt für Veränderungen der Schallebene. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass intra- und interindividuelle Schwankungen der Zeitintensitätswerte der Kurvenverläufe durch visuell nicht erfassbare Bewegungsartefakte hervorgerufen wurden. Eine Glättung des Kurvenverlaufs durch Einsatz eines Auswertungsprogramms mit einer entsprechenden Fitfunktion ist zu erwägen. Insbesondere bei der Untersuchung von sehr unruhigen Patienten oder bei ungeübten Sonographen könnte diese geschilderte Problematik die Aussagekräftigkeit der erhobenen Befunde einschränken.

Der transkranielle sonographische Zugangsbereich ist im Wesentlichen auf das relativ kleine, temporale akustische Knochenfenster beschränkt (siehe Kapitel 2). Auch wenn die Ergebnisse der hier vorgestellten Studie keine alters- oder geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich der Qualität des akustischen Knochenfensters nachweisen konnten, gilt es als sicher, dass die transtemporalen Schallbedingungen mit fortschreitendem Lebensalter (signifikant häufiger bei Frauen) oftmals für eine adäquate Beurteilung intrakranieller Hirnstrukturen nicht ausreichen (siehe Kapitel 2.1.2). Die in dieser Studie eingeschlossenen Patienten waren mit einem medianen Lebensalter von 53 Jahren (ältester Patient: 67 Jahre) relativ jung.

Inhomogenitäten im Bereich des temporalen Schallfensters können zu einer Verschlechterung des Signal-zu-Rauschverhältnisses führen. Die anatomische und akustische Konfiguration des temporalen Knochenfensters sind individuell verschieden. Dies spiegelt sich nicht nur in der interindividuellen Varianz der erhobenen boluskinetischen Perfusionsparameter wider, sondern kann im Extremfall eine Untersuchung mit Ultraschallperfuionsverfahren unmöglich machen. Trotz ausreichender Schallbedingungen in den grauwertsonographischen Voraufnahmen konnte bei 18% der durchgeführten Perfuionsmessungen nach Kontrastmittelgabe

kein adäquater Signalanstieg registriert werden. Diese Rate entspricht derer anderer Arbeitsgruppen (14,7%-23,3%), in denen die Echosignalverstärker Levovist[®] und SonoVue[®] eingesetzt wurden (57;65;251).

In der hier vorgestellten Arbeit wurden ausschließlich zerebrale Infarkte im Bereich des Thalamus untersucht. Der Thalamus bildet zusammen mit dem dritten Ventrikel eine Leitstruktur der dienzephalen Schallebene. Beide Thalami liegen im zentralen Mittelfeld der Schallebene und sind dadurch sowohl grauwert- als auch perfusionssonographisch gut darstellbar (60;65;160;204;209). Ausreichende Signalanstiege konnten nach Kontrastmittelapplikation bei 82% der Messungen sowohl visuell im B-Bild als auch in den Parameterbildern verzeichnet werden. Neben einem unzureichenden Signalanstieg nach Kontrastmittelgabe können Rand- und Streifenartefakte sowohl eine Beurteilung der in der Schallebene liegenden Hirnstrukturen als auch eine erfolgreiche Detektion eines Perfusionsdefizits verhindern. Sie entstehen durch Inhomogenitäten an der äußeren Begrenzung bzw. innerhalb des akustischen temporalen Knochenfensters, an denen die ausgesendeten Ultraschallwellen so stark reflektiert, gestreut oder absorbiert werden, dass es zur einer kegelförmigen, partiellen oder vollständigen dorsalen Schallauslöschung in tiefer gelegeneren Gebieten kommt. Streifen- und Randartefakte treten in der transkraniellen Duplexsonographie sehr häufig auf. Zentrale Streifenartefakten traten bei 47% der Perfusionsmessungen und somit seltener als in einer vergleichbaren Studie von Seidel et al. auf (sichtbare mittelliniennahe Streifenartefakte bei 75% der Patienten). Anteriore und posteriore Randartefakte erschwerten bei 85% der Untersuchungen die Beurteilung der Perfusionsbilder (im Vergleich zu Werten von Seidel et al.: 70,8% posteriore Randartefakte, 66,7% anteriore Randartefakte) (203).

Perfusionssonographisch ähneln Streifen- und Randartefakte durch einen fehlenden oder geringen Signalanstieg in dem betroffenen Areal pathologischen (ischämisch bedingten) Perfusionsdefiziten und müssen von diesen unterschieden werden. Dies kann man manuell oder falls verfügbar automatisch durch ein entsprechendes Auswertungsprogramm erfolgen (150).

Zusätzlich zu Streifen- und Randartefakten traten bei 29% der Ultraschallperfusionsmessungen Abschattungsartefakte durch eine ultraschallkontrastmittelbedingte verstärkte Rückstreuung von Ultraschallwellen in sondennäheren Hirnregionen mit einer geringen oder fehlenden Signalanhebung in tiefer gelegenen Hirngebieten auf. Diese Artefakte wurden insbesondere bei hohen Markerkonzentrationen auch für andere Echosignalverstärker (BR 14, Sonazid[®]) beschrieben (210;214).

Posteriore Randartefakte können wie im Fall der drei hier vorgestellten Patienten mit zerebralen Infarkten sowohl im Bereich des Thalamus als auch des ipsilateral gelegenen Okzipitallappens eine Beurteilung der Perfusion in der hinteren Schädelgrube verhindern. Somit können okzipitale Infarkte im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri posterior mit HI-Verfahren übersehen werden. Weitere Studien sind (aufgrund der geringen Fallzahl dieser Arbeit) zur Klärung dieser Fragestellung und hinsichtlich der systematischen perfusionssonographischen Untersuchung von zerebralen Infarkten im hinteren Stromgebiet mit Infarzierung okzipital gelegener Hirnstrukturen notwendig.

Weitere technische Limitationen der vorliegenden Arbeit

Wie bereits eingehend beschrieben ist eine quantitative Erfassung von Echosignalverstärkern mit boluskinetischen Ultraschallperfusionsverfahren nicht nur aufgrund anatomischer und physikalischer Barrieren, sondern auch durch technische Probleme bei der Signalverarbeitung (logarithmische Kompression der empfangenen Signale und eine überproportionale Verstärkung kleiner Echos) bislang unmöglich. Theoretisch können diese Maßnahmen technisch kompensiert werden, jedoch ist dies in der Praxis aufgrund notwendiger, komplizierter Kalibrierungen des Ultraschallgeräts schwer umsetzbar (95). Wie bereits erwähnt, ist das nichtlineare akustische Verhalten der Kontrastmittelbläschen sehr komplex, streckenweise noch unterforscht und mathematisch schwer zu beschreiben. Mit der Mehrzahl der HI-Verfahren können derzeit allein Nichtlinearitäten zweiter Ordnung abgebildet werden. Beim Phaseninversions-Harmonic Imaging werden alle empfangenen nichtlinearen akustischen Signale – so auch harmonische Frequenzen, die durch die Schallausbreitung im Gewebe entstehen – zum Bildaufbau verwendet. Mithilfe neuer Ultraschallperfusionsverfahren wie beispielsweise des CPS-Verfahrens werden dagegen auch Nichtlinearitäten dritter Ordnung dargestellt. Dadurch können harmonische Echosignale, die von Mikrobläschen emittiert wurden, besser von solchen differenziert werden, die im Gewebe entstanden sind (23).

Eine weitere bereits beschriebene Limitation aller Harmonic Imaging-Verfahren ist die tiefenabhängige Signalabschwächung insbesondere harmonischer Frequenzen oszillierender Mikrobläschen, da diese aufgrund ihrer höheren Frequenz stärker als die vom Schallkopf ausgesendete Fundamentalfrequenz gedämpft werden. Eine gute Kontrastierung des Hirngewebes lässt in der Regel für Fundamentalfrequenzen von 1,8 bis 2,5 MHz erzielen, wobei die Qualität des akustischen Knochenfensters für eine erfolgreiche Darstellung der zerebralen Perfusion entscheidend ist (57-60;164;165;207;215).

Eine weitere Problematik bei der Analyse von Ultraschallperfusionsdaten besteht in der Positionierung der ROI. Es liegt einerseits daran, dass die Schallebene nicht wie in CT- oder MRT-Bildern parallel zur Transversalebene sondern meist schräg verläuft und durch eine Variation der drei verfügbaren Freiheitsgrade viele verschiedene Schnittebenen erzeugt werden können. Andererseits erfolgt die Schallausbreitung nicht parallel. Neuroanatomische Strukturen stellen sich sonographisch anders als in CT- oder MRT-Schnittbildern dar. Darüber hinaus beeinflusst die Qualität des akustischen Knochenfensters zusätzlich die Perfusionsmessung und die Orientierung im B-Bild. Für eine gezielte Positionierung der ROI sind nicht nur genaue anatomische Kenntnisse und ein gutes räumliches Vorstellungsvermögen notwendig, sondern auch Wissen über die akustischen Eigenschaften der anatomischen Strukturen. Die Größe, Form, Verteilung und Lage der einzelnen ROIs der diencephalen Ebene variiert in den unterschiedlichen Studien (57;58;60;90;137;164;189;207). Das native B-Bild gibt keine Auskunft über den Verlauf der hirnversorgenden Gefäße. Eine vollständige Kongruenz der Schallebene bei zwei grauwertsonographische Aufnahmen (insbesondere bei handgehaltenen Messungen) ist nur sehr schwer zu erreichen. Zudem ist die zerebrale Gefäßversorgung mit vielen Normvarianten sehr variabel. Beide Faktoren können zu Messungenauigkeiten bei der Auswertung der ROIs führen: irrtümlich eingeschlossene arterielle oder venöse Gefäße (beispielsweise Seitenäste der Arteria cerebri media) können die erhobenen boluskinetischen Parametermittelwerte maßgeblich beeinflussen (90;160). Aus diesem Grund wurden hier die grauwertsonographischen Kinetikbilder bei dem Legen der ROI und der Auswertung der Parameterbilder berücksichtigt. Unklar ist, wie bei einer manuellen Auswertung die ROI technisch am günstigsten gewählt werden sollen, um Messfehler zu minimieren. Analog zu einer Studie von Harrer et al. wurden alle ROIs per Hand gelegt (90). Für jeden Parametermittelwert einer ausgewählten Zielregion wurden im nativen B-Bild fünf ROIs gleicher Größe und Position gelegt (mit einer anschließenden Mittelung der fünf Werte). Eine pixelgenaue, identische Positionierung der ROIs wie in von Eyding et al. durchgeführten Studien war aus technischen Gründen nicht möglich (58-60).

Alternativ zu einer manuellen Auswertung entwickelten Maciak et al. ein vollautomatisches Auswertungsprogramm zur Berechnung ausgewählter boluskinetischer Parameter (TTP, PSI, AUC), welches bereits erfolgreich (mit einer Sensitivität und Spezifität 100%) zur Erkennung von akut aufgetretenen, ausgedehnten Perfusionsdefiziten getestet worden ist und unabhängig von der Art des verwendeten Echosignalverstärkers und des Ultraschallgeräts auch für andere Studien eingesetzt werden kann (151;164).

Mit diesem Auswertungsverfahren könnten zum einen Messungenauigkeiten minimiert werden, zum anderen ermöglicht es eine objektivere Analyse der Anflutungskinetik. Durch zeitsparende und untersucherunabhängige Auswertungsmodi wäre es auch für einen Einsatz am Krankenbett geeignet. Wie auch aus anderen Studien bekannt erfordert die Berechnung und Interpretation der Ultraschallperfusionsdaten auch hier Zeit und genaue perfusionssonographische Kenntnisse (57;59;60;122;137;207). Die Ergebnisse der genannten Studie sind ermutigend, auch wenn es einigen wesentlichen Limitationen unterliegt: pro Messung kann nur eine Schicht beurteilt und ein Perfusionsdefizit detektiert werden, welches dazu eine bestimmte Mindestgröße aufweisen muss. Aufgrund der geringen Fallzahl sollten weitere Studien hinsichtlich einer besseren Validierung dieses Auswertungsverfahrens folgen.

Weitere Faktoren der vorliegenden Studie, die zusätzlich zu den genannten Aspekten die in dieser Arbeit erhobenen Parameterwerte möglicherweise beeinflusst haben, sind die bei der Adaption der Geräteeinstellung an die individuellen transtemporalen Schallbedingungen verwendeten unterschiedlichen Werte der Sendeleistung und des Mechanical Index als Maß für die Schallenergie. Die Bildrate war mit 1Hz bei allen Untersuchungen konstant und entsprach anderer boluskinetischer Studien (21;55;90;174). Obwohl sich trotz der unterschiedlichen Einstellungen sich bei jeder Messung ein für die Boluskinetik typischer Kurvenverlauf der Zeitintensitätskurven zeigte, ist nicht auszuschließen, dass das akustische Verhalten der Mikrobläschen auch bei ungünstigen Schallverhältnissen durch die höheren verwendeten Schallenergien maßgeblich beeinflusst wurde. Das akustische Verhalten der Mikrobläschen ändert sich mit der Schallenergie der Ultraschallwelle, die auf die Kontrastmittelbläschen einwirkt (siehe Kapitel 2.2). Eine Anpassung der Geräteeinstellungen an die individuellen transtemporalen Schallbedingungen ist schwierig, da dämpfungsbedingt in sondennahen Gebieten die auf die Mikrobläschen einwirkende Schallenergie höher ist als in schallkopffernen Regionen: Theoretisch denkbar wäre damit eine partielle oder vollständige Zerstörung der Kontrastmittelbläschen in sondennahen Gebieten und nicht-detruierende Wirkung der eintreffenden Schallwellen auf die Mikrobläschen in tiefer gelegeneren Geweben. In welchem Ausmaß die differierenden Geräteeinstellungen Werte des Mechanical Index in anderen boluskinetischen Ultraschallperfusionsstudien ($MI < 1,0-1,8$) ebenfalls die Untersuchungsergebnisse beeinflusst haben ist unklar (21;22;57;58;137). Harrer et al. untersuchten die Auswirkung von Veränderungen des MI und der Bildrate auf die Perfusionsparameter TTP, PSI und AUC an gesunden Probanden (MI 1,6 und Bildrate 0,67Hz versus MI 1,0 und Bildrate 5Hz) (88). Während die TTP als zeitabhängiger Parameter in beiden Messungen vergleichbare Werte auswies, waren PSI und AUC bei Verwendung eines hohen MI mit niedriger Bildrate signifikant höher als in

der Vergleichsmessung. Bei der visuellen Analyse der Perfusionsbilder fielen eine vergleichsweise geringere Eindringtiefe und niedrigere Kontrastverstärkung bei einem verbesserten Signal-Rausch-Verhältnis bei Untersuchungen auf, bei denen die Bildrate hoch und der MI niedrig gewählt wurden. Dadurch bieten sich diese Geräteeinstellungen (hohe Bildrate gekoppelt mit niedrigem MI) nur für Patienten mit einem exzellenten temporalen Knochenfenster an.

Fazit

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen Möglichkeiten und technische Grenzen von Ultraschallperfusionsverfahren in der Schlaganfalldiagnostik auf. Mit fortschreitender Weiterentwicklung und technischer Verbesserung dieser Verfahren ist es vielleicht in naher Zukunft möglich, diese Verfahren am Krankenbett in der Akut- und Verlaufsdagnostik des Schlaganfalls einzusetzen. Sonographische Perfusionsverfahren bieten - bei entsprechender Ausrüstung der Ultraschallgeräte - gegenüber konventionellen bildgebenden Methoden den Vorteil einer patientenschonenden, zeitgleichen und dadurch zeitsparenden Beurteilung der zerebralen Perfusionsverhältnisse auf makro- und mikrozirkulatorischer Ebene. Dies eröffnet die Möglichkeit der Untersuchung von kritisch kranken Patienten und solchen, bei denen die Durchführung konventioneller Perfusionsverfahren medizinisch kontraindiziert oder technisch nicht möglich ist. Bis zu einer Etablierung von Ultraschallperfusionsverfahren in die klinische Routinediagnostik werden zur besseren Validierung noch weitere größer angelegte Studien folgen müssen. Ziel sollte die Entwicklung anwenderfreundlicher Ultraschallperfusionsverfahren sein, welche eine gleichzeitige Erfassung mehrerer Schallebenen in Echtzeit und eine sensitive, zuverlässige Darstellung physiologischer und pathologischer Perfusionsverhältnisse im Hirngewebe ermöglichen. Dies stellt insbesondere im Hinblick auf physikalische Hindernisse im transkranialen Ultraschall (akustisches Knochenfenster) eine große Herausforderung dar.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass Hirninfarkte sowohl im Akutstadium als auch im chronischen Stadium perfusionssonographisch dargestellt werden können. Unbekannt ist, ob bzw. inwiefern sich die sonographischen Perfusionseigenschaften akut aufgetretener zerebraler Infarkte (unter Einbeziehung pathogenetischer Aspekte) im zeitlichen Verlauf bis ins chronische Stadium verändern.

Einsatzgebiete transkranieller Ultraschallperfusionsverfahren: intrakranielle Blutungen

Neben zerebralen Infarkten stellen intrakranielle Blutungen ebenfalls eine häufige Ursache eines Schlaganfalls dar. Sie erfordern andere therapeutische Maßnahmen und müssen deshalb von zerebralen Ischämien diagnostisch abgegrenzt werden. Intrazerebrale Blutungen lassen sich nicht nur sensitiv mit konventionellen Schnittbildverfahren wie der CT oder MRT sondern auch mithilfe der nativen transkraniellen farbkodierten Duplexsonographie (Sensitivität 94%, Spezifität 95%) als hyperechogene Raumforderungen im Hirnparenchym von ischämischen Schlaganfällen differenzieren (158). Um eine Progression der Blutung oder eine hämorrhagische Transformation eines zerebralen Infarktes rechtzeitig zu erkennen, müssen die meist intensivmedizinisch betreuten, kritisch kranken Patienten überwacht und in regelmäßigen Abständen computertomographische Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden. Der Einsatz von Ultraschallverfahren als mögliche schonende Alternative zu konventionellen bildgebenden Verfahren ist derzeit Gegenstand der Forschung (166). Ultraschallperfusionsverfahren können Zusatzinformationen liefern, welche die Diagnosestellung einer intrazerebralen Blutung erleichtern können (118). Unklar ist bislang, inwiefern diese neuen kontrastmittelgestützten Ultraschallverfahren eine sensitive Differenzierung intrakranieller Blutungen von zerebralen Infarkten im Akutstadium erlauben. Dies sollte in einer weiteren Studie geklärt werden. Darüber hinaus stellen neben primär intrazerebralen Blutungen auch Subarachnoidalblutung eine häufige Ursache eines Schlaganfalls dar (siehe Abbildung 1). Bislang liegen keine Erfahrungen hinsichtlich der Darstellbarkeit subarachnoidaler Blutungen mittels Ultraschallperfusionsverfahren vor. Wichtig wäre auch die Klärung der Frage, inwiefern hierbei sonographische Perfusionsverfahren bei der Früherkennung hämodynamischer Veränderungen durch vasospastische Komplikationen hilfreich sein können. Darüber hinaus gibt es nur unzureichende Informationen über den potentiellen Nutzen von Ultraschallperfusionsverfahren zur Diagnostik intrakranieller venöser Verschlussprozesse und ihrer Komplikationen bzw. darüber inwieweit dieses Verfahren insbesondere in Kombination mit der transkraniellen Duplexsonographie zur Beurteilung des klinischen Verlaufs eingesetzt werden kann (136;222;224).

Einsatzgebiete transkranieller Ultraschallperfusionsverfahren: intrakranielle Tumore

Sonographischen Perfusionsdefiziten müssen nicht zwangsläufig zerebrovaskuläre Erkrankungen zugrunde liegen: intrazerebrale maligne Tumore (beispielsweise bei einem Glioblastom mit nekrotischen Gewebeanteilen) und andere angeborene oder erworbene Raumforderungen (z. B. intrazerebrale Zysten oder Kraniopharyngeome) können vergleichbare

Perfusionseigenschaften im Ultraschall aufweisen (104;174;241). Der Einsatz von Ultraschallperfusionsverfahren ist nicht allein auf Detektion von Perfusionsdefiziten beschränkt. Vielmehr zeigte sich insbesondere in den von Harrer et al. durchgeführten Studien, dass sich primäre und sekundäre intrakranielle Tumore durch ihr gesteigertes Perfusionsverhalten von normal perfundierten angrenzenden Hirnstrukturen perfusionssonographisch differenzieren lassen. Darüber hinaus wiesen die verschiedenen intrazerebralen Tumorentitäten unterschiedliche charakteristische Perfusionsmuster auf. Ob oder inwiefern sich ihre sonographischen Perfusionseigenschaften beispielsweise von denen arteriovenöser Malformationen unterscheiden, ist noch nicht erforscht.

Therapeutische Einsatzgebiete transkranieller Ultraschallperfusionsverfahren

Neben diagnostischen gibt es eine Reihe potentieller therapeutischer Einsatzmöglichkeiten transkranieller Ultraschallperfusionsverfahren. Experimentelle Studien unterschiedlicher Forschungsgruppen wiesen bei Patienten, die zusätzlich zu einer systemischen Thrombolyse (insbesondere nach intravenöser Verabreichung von Echosignalverstärkern) beschallt wurden, höhere Rekanalisierungsraten nach (5;192;237). Es wird angenommen, dass das akustische Verhalten der applizierten Mikrobläschen zu einer Verstärkung thrombolytischer Prozesse führt. Ein weiterer Ansatz ist die ultraschallgestützte Thrombolyse mithilfe rt-PA-beladener Echosignalverstärker, welche durch gezielte lokale Zerstörung der Kontrastmittelbläschen eine effektivere Thrombolyse bewirken könnten (234). Ultraschallgestützte Thrombolyseverfahren mit Applikation rt-PA beladenen Kontrastmittelbläschen sind nur eine Möglichkeit. Durch eine Kopplung pharmakologisch wirksamer Substanzen an Echosignalverstärkern und eine gezielte Liberation der Wirkstoffe mittels lokaler ultraschallgesteuerter Zerstörung der Mikrobläschen könnten Chemotherapeutika effektiv und patientenschonend eingesetzt werden. So wäre in Zukunft beispielsweise ein Einsatz Doxorubicin beladener Mikrobläschen bei Patienten mit Glioblastoma multiforme denkbar (10;54;236).

Weitere Studien sind notwendig, um perfusionssonographisch erhobene Befunde der bisher durchgeführten Studien zu validieren. Viele Fragestellungen sind derzeit noch unbeantwortet. Die Forschungen auf dem Gebiet der transkraniellen Ultraschallperfusionsverfahren stehen erst am Anfang.

5 Zusammenfassung

Die zerebrale Perfusionsbildgebung ist insbesondere für die Schlaganfalldiagnostik prognostisch von Bedeutung und kann in der Frühphase des zerebralen Infarktes hinsichtlich der Durchführung einer Lysetherapie therapeutisch wegweisend sein. Im Gegensatz zu konventionellen Schnittbildverfahren wie CT oder MRT eignen sich Ultraschallverfahren durch die Mobilität der Ultraschallgeräte und ihrer geringen Invasivität für einen Einsatz am Krankenbett. Die Einführung kreislaufstabiler Echosignalverstärker und Entwicklung sonographischer Perfusionsverfahren haben zu einer erheblichen Verbesserung und Erweiterung der Einsatzmöglichkeiten transkranieller Ultraschallverfahren geführt. Ergänzend zu morphologischen Informationen der Grauwertsonographie und der makrozirkulatorischen Darstellung des zerebralen Blutfluss mittels transkranieller farbkodierter Duplexsonographie ermöglicht die Erfassung und Analyse ultraschallkontrastmittelspezifischer nichtlinearer akustischer Signale eine qualitative und semiquantitative Abbildung der zerebralen Perfusion bis auf kapillärer Ebene. Erste Forschungen auf dem Gebiet der zerebralen Ultraschallperfusionsbildgebung konzentrieren sich auf die Darstellung akut aufgetretener Perfusionsdefizite ausgedehnter Hirninfarkte im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media. Diese lassen sich perfusionssonographisch sensitiv abbilden. Ziel der Studie war die Klärung der Frage, inwiefern boluskinetische Ultraschallperfusionsverfahren eine Detektion kleiner Hirninfarkte (Durchmesser $<3\text{cm}$ mit einem Infarktalter >10 Tage) zulassen bzw. welche Perfusionseigenschaften sie auszeichnen.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass sich auch kleine subkortikal gelegene Infarkte im Bereich des Thalamus nach Injektion eines sulfohexafluoridhaltigen Echosignalverstärkers (SonoVue[®] Bolus, 2,5ml pro Messung) mit der Phaseninversionstechnik darstellen lassen, wobei die Infarktlokalisierung durch T1 und T2 gewichtete MRT-Bilder vorbekannt war. Eine Subgruppenanalyse der detektierten Infarkte ergab eine signifikante Größenabhängigkeit der Detektion eines ischämiebedingten Perfusionsdefizits: 90% der dargestellten Infarkte wiesen einen longitudinalen Durchmesser von 2cm oder mehr auf, eine Abbildung kleinerer Infarkte war meist nicht möglich. Es gab keinen Hinweis, dass das Alter oder die Lage der Infarkte zum Schallkopfs die Darstellbarkeit der Perfusionsdefizite beeinflussten.

Die Analyse der boluskinetischen Perfusionsparameter anhand von Parameterbildern und den Zeitintensitätsverläufen ausgewählter Hirnregionen ergab vergleichbare Perfusionswerte, wie sie bereits für zerebrale Infarkte im Akutstadium beschrieben wurden: Die mit dem Infarkt-

areal korrelierenden abgebildeten Perfusionsdefizite zeichneten sich durch einen signifikant geringeren Signalanstieg (Signaluminderung $>20\%$ im Vergleich zum umgebenden Thalamusgewebe) als auch durch eine statistisch signifikante zeitliche Verzögerung bis zum Erreichen des maximalen Signalintensitätswerts im Vergleich zur Referenzregion aus. Wie schon aus anderen Studien bekannt, konnte eine tiefenabhängige Abschwächung des Signalanstiegs sowie eine hohe inter- und intraindividuelle Varianz beider Perfusionsparameter beobachtet werden. Bei 18% der Untersuchungen reichte die Qualität der Insonationsbedingungen für eine Perfusionsanalyse nicht aus. Trotz wesentlicher anatomischer, technischer und echosignalverstärkerbedingter Limitationen ist eine qualitative Abbildung der zerebralen Perfusion mit diesem Verfahren möglich. Weitere Studien sind jedoch für eine Validierung der Ergebnisse notwendig. Hierbei sollten etablierte Vergleichsverfahren wie beispielsweise die perfusionsgewichtete MRT und neue echosignalspezifischere Ultraschallperfusionstechniken in die Studienplanung miteinbezogen werden.

6 Literaturverzeichnis

- (1) Adams H, Jr., Bendixen B, Kappelle L, Biller J, Love B, Gordon D, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993 Jan;24(1):35-41.
- (2) Al-Buhairi A, Phillips S, Llewellyn G, Jan M. Prediction of infarct topography using the Oxfordshire Community Stroke Project classification of stroke subtypes. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1998 Sep;7(5):339-43.
- (3) Albers G, Thijs V, Wechsler L, Schlaug G, Skalabrin E, Bammer R, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006;60:508-16.
- (4) Albrecht T, Hohmann J. [Ultrasound contrast agents]. *Radiologe* 2003 Oct;43(10):793-804.
- (5) Alexandrov A. Ultrasound enhanced thrombolysis for stroke. *Int J Stroke* 2006 Feb;1(1):26-9.
- (6) Allroggen A, Nabavi D, Ringelstein E, Sklenar J, Klivanov A, Lindner J. Parametric analysis of cerebral ischemia with contrast enhanced ultrasound and comparison with histology in an experimental stroke model. *Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung Abstracts* 2006;37(s-2006-939084).
- (7) Allroggen A, Nabavi D, Ringelstein E, Sklenar J, Lindner J. Sequential changes of focal cerebral ischemia assessed by contrast enhanced ultrasound in comparison with diffusion weighted imaging in Abstracts of the 11th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, Dusseldorf, Germany, May 13-16, 2006 . *Cerebrovasc Dis* 2006;21(Suppl 3):1-70.
- (8) Ammi A, Mast T, Huang I, Abruzzo T, Coussios C, Shaw G, et al. Characterization of ultrasound propagation through ex-vivo human temporal bone. *Ultrasound Med Biol* 2008 Oct;34(10):1578-89.
- (9) Anonymous. SonoVue - European Public Assessment Report/ Product Information. European Medicines Agency 2008 January 28 Available from: URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/sonovue/sonovue.htm>
- (10) Anonymous. Delivery of Encapsulated Doxorubicin by Ultrasound Mediated Size Reduction of Drug Loaded Polymer Contrast Agents. *IEEE Trans Biomed Eng* 2009 Aug 25.
- (11) Anonymous. A classification and outline of cerebrovascular diseases. II. *Stroke* 1975 Sep;6(5):564-616.
- (12) Arboix A, Martí-Vilalta J. New concepts in lacunar stroke etiology: the constellation of small-vessel arterial disease. *Cerebrovasc Dis* 2004;17 Suppl 1:58-62.
- (13) Astrup J, Siesjo B, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke* 1981 Nov;12(6):723-5.
- (14) Astrup J, Symon L, Branston N, Lassen N. Cortical evoked potential and extracellular K⁺ and H⁺ at critical levels of brain ischemia. *Stroke* 1977 Jan;8(1):51-7.
- (15) Bähr M, Frotscher M. *Duus' Neurologisch-topische Diagnostik*. 8th ed. Stuttgart: Thieme; 2003.
- (16) Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991 Jun 22;337(8756):1521-6.
- (17) Bamford J, Sandercock P, Jones L, Warlow C. The natural history of lacunar infarction: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1987;18:545-51.
- (18) Barber P, Consolo H, Yang Q, Darby D, Desmond P, Lichtenstein M, et al. Comparison of MRI perfusion imaging and single photon emission computed tomography in chronic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2001;11(2):128-36.
- (19) Baron J. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications. *Cerebrovasc Dis* 2001;11 Suppl 1:2-8.
- (20) Baron J. Mapping the ischaemic penumbra with PET: a new approach. *Brain* 2001 Jan;124(Pt 1):2-4.
- (21) Bartels E, Bittermann H. Transcranial contrast imaging of cerebral perfusion in stroke patients following decompressive craniectomy. *Ultraschall Med* 2004 Jun;25(3):206-13.
- (22) Bartels E, Bittermann H. Transcranial contrast imaging of cerebral perfusion in patients with space-occupying intracranial lesions. *J Ultrasound Med* 2006 Apr;25(4):499-507.
- (23) Bartels E. Evaluation of cerebral perfusion deficit in stroke patients using new transcranial contrast imaging CPS technology. *Ultraschall Med* 2005.
- (24) Boespflug O, Chun FL. [Transcranial pulsed Doppler. Problems posed by the temporal window (834 patients)]. *J Mal Vasc* 1992;17(2):112-5.

- (25) Bogdahn U, Becker G, Schlachetzki F. Echosignalverstärker und transkranielle Farbduplex-Sonographie. Berlin; Wien: Blackwell Wissenschafts-Verlag; 1998.
- (26) Bogousslavsky J, Regli F, Uske A. Thalamic infarcts: clinical syndromes, etiology, and prognosis. *Neurology* 1988 Jun;38(6):837-48.
- (27) Bokor D, Chambers J, Rees P, Mant T, Luzzani F, Spinazzi A. Clinical safety of SonoVue, a new contrast agent for ultrasound imaging, in healthy volunteers and in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Invest Radiol* 2001 Feb;36(2):104-9.
- (28) Bowler J, Wade J, Jones B, Nijran K, Steiner T. Natural history of the spontaneous reperfusion of human cerebral infarcts as assessed by 99mTc HMPAO SPECT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 Jan;64(1):90-7.
- (29) Brandt T, Steinke W, Thie A, Pessin MS, Caplan LR. Posterior cerebral artery territory infarcts: clinical features, infarct topography, causes and outcome. Multicenter results and a review of the literature. *Cerebrovasc Dis* 2000 May;10(3):170-82.
- (30) Bruce M, Averkiou M, Tiemann K, Lohmaier S, Powers J, Beach K. Vascular flow and perfusion imaging with ultrasound contrast agents. *Ultrasound Med Biol* 2004 Jun;30(6):735-43.
- (31) Burns PN. Harmonic imaging with ultrasound contrast agents. *Clin Radiol* 1996 Feb;51 Suppl 1:50-5.:50-5.
- (32) Burns PN, Hope SD, Averkiou MA. Nonlinear imaging. *Ultrasound Med Biol* 2000 May;26 Suppl 1:S19-22.:S19-S22.
- (33) Buttner T, Schilling G, Hornig CR, Dorndorf W. [Thalamic infarcts--clinical aspects, neuropsychological findings, prognosis]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1991 Dec;59(12):479-87.
- (34) Cangur H, Meyer-Wiethe K, Seidel G. Comparison of flow parameters to analyse bolus kinetics of ultrasound contrast enhancement in a capillary flow model. *Ultraschall Med* 2004 Dec;25(6):418-21.
- (35) Caplan LR. Transient ischemic attack with abnormal diffusion-weighted imaging results: what's in a name? *Arch Neurol* 2007 Aug;64(8):1080-2.
- (36) Carrera E, Michel P, Bogousslavsky J. Anteromedian, central, and posterolateral infarcts of the thalamus: three variant types. *Stroke* 2004 Dec;35(12):2826-31.
- (37) Caruso G, Manfre L, Salvaggio G, Carrara F, Campione M, Lagalla R. [Brain perfusion ultrasound in atherosclerotic disease. Work in progress]. *Radiol Med* 2001 Sep;102(3):132-7.
- (38) Caruso G, Salvaggio G, Ragusa P, Brancatelli G, Lagalla R. Ultrasonic evaluation with second harmonic imaging and SonoVue in the assessment of cerebral perfusion in diabetic patients: a case-control study. *Eur Radiol* 2005 Apr;15(4):823-8.
- (39) Correias JM, Bridal L, Lesavre A, Mejean A, Claudon M, Helenon O. Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance, and artifacts. *Eur Radiol* 2001;11(8):1316-28.
- (40) Coutts SB, Hill MD, Campos CR, Choi YB, Subramaniam S, Kosior JC, et al. Recurrent events in transient ischemic attack and minor stroke: what events are happening and to which patients? *Stroke* 2008 Sep;39(9):2461-6.
- (41) Cvoro V, Marshall I, Armitage PA, Bastin M, Carpenter T, Rivers C, et al. MR Diffusion and Perfusion Parameters: Relationship to Metabolites in Acute Ischaemic Stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009 Aug 16;(Epub ahead of print).
- (42) Davis SM, Donnan GA. 4.5 hours: the new time window for tissue plasminogen activator in stroke. *Stroke* 2009 Jun;40(6):2266-7.
- (43) Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008 Apr;7(4):299-309.
- (44) Dawson P. The physics of the oscillating bubble made simple. *Eur J Radiol* 2002 Mar;41(3):176-8.
- (45) de Groot MC, van Zwieten-Boot BJ, van Grootheest AC. [Severe adverse reactions after the use of sulphur hexafluoride (SonoVue) as an ultrasonographic contrast agent]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004 Sep 18;148(38):1887-8.
- (46) de Jong N, Bouakaz A, Frinking P. Basic acoustic properties of microbubbles. *Echocardiography* 2002 Apr;19(3):229-40.
- (47) de Jong N, Bouakaz A, Ten Cate FJ. Contrast harmonic imaging. *Ultrasonics* 2002 May;40(1-8):567-73.
- (48) Della MA, Meyer-Wiethe K, Allemann E, Seidel G. Ultrasound contrast agents for brain perfusion imaging and ischemic stroke therapy. *J Neuroimaging* 2005 Jul;15(3):217-32.

- (49) Deng CX, Lizzi FL. A review of physical phenomena associated with ultrasonic contrast agents and illustrative clinical applications. *Ultrasound Med Biol* 2002 Mar;28(3):277-86.
- (50) Deverson S, Evans DH, Bouch DC. The effects of temporal bone on transcranial Doppler ultrasound beam shape. *Ultrasound Med Biol* 2000 Feb;26(2):239-44.
- (51) Dijkmans PA, Visser CA, Kamp O. Adverse reactions to ultrasound contrast agents: is the risk worth the benefit? *Eur J Echocardiogr* 2005 Oct;6(5):363-6.
- (52) Droste DW, Jurgens R, Nabavi DG, Schuierer G, Weber S, Ringelstein EB. Echocontrast-enhanced ultrasound of extracranial internal carotid artery high-grade stenosis and occlusion. *Stroke* 1999 Nov;30(11):2302-6.
- (53) Dyken ML, Conneally M, Haerer AF, Gotshall RA, Calanchini PR, Poskanzer DC, et al. Cooperative study of hospital frequency and character of transient ischemic attacks. I. Background, organization, and clinical survey. *JAMA* 1977 Feb 28;237(9):882-6.
- (54) Eisenbrey JR, Huang P, Hsu J, Wheatley MA. Ultrasound triggered cell death in vitro with doxorubicin loaded poly lactic-acid contrast agents. *Ultrasonics* 2009 Mar 28.
- (55) Engelhardt M, Hansen C, Eyding J, Wilkening W, Brenke C, Krogias C, et al. Feasibility of contrast-enhanced sonography during resection of cerebral tumours: initial results of a prospective study. *Ultrasound Med Biol* 2007 Apr;33(4):571-5.
- (56) Eyding J, Krogias C, Meves S, Przuntek H, Postert T. Quantitative ultrasonographic evaluation of cerebral perfusion in acute stroke is possible. *Stroke* 2004 Nov;35(11):2432-3.
- (57) Eyding J, Krogias C, Schollhammer M, Eyding D, Wilkening W, Meves S, et al. Contrast-enhanced ultrasonic parametric perfusion imaging detects dysfunctional tissue at risk in acute MCA stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006 Apr;26(4):576-82.
- (58) Eyding J, Krogias C, Wilkening W, Meves S, Ermert H, Postert T. Parameters of cerebral perfusion in phase-inversion harmonic imaging (PIHI) ultrasound examinations. *Ultrasound Med Biol* 2003 Oct;29(10):1379-85.
- (59) Eyding J, Krogias C, Wilkening W, Postert T. Detection of cerebral perfusion abnormalities in acute stroke using phase inversion harmonic imaging (PIHI): preliminary results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 Jun;75(6):926-9.
- (60) Eyding J, Nolte-Martin A, Krogias C, Postert T. Changes of contrast-specific ultrasonic cerebral perfusion patterns in the course of stroke; reliability of region-wise and parametric imaging analysis. *Ultrasound Med Biol* 2007 Mar;33(3):329-34.
- (61) Eyding J, Wilkening W, Krogias C, Holscher T, Przuntek H, Meves S, et al. Validation of the depletion kinetic in semiquantitative ultrasonographic cerebral perfusion imaging using 2 different techniques of data acquisition. *J Ultrasound Med* 2004 Aug;23(8):1035-40.
- (62) Eyding J, Wilkening W, Postert T. Brain perfusion and ultrasonic imaging techniques. *Eur J Ultrasound* 2002 Nov;16(1-2):91-104.
- (63) Eyding J, Wilkening W, Reckhardt M, Meves S, Postert T. Reliability of semiquantitative ultrasonic perfusion imaging of the brain. *J Neuroimaging* 2004 Apr;14(2):143-9.
- (64) Eyding J, Wilkening W, Reckhardt M, Schmid G, Meves S, Ermert H, et al. Contrast burst depletion imaging (CODIM): a new imaging procedure and analysis method for semiquantitative ultrasonic perfusion imaging. *Stroke* 2003 Jan;34(1):77-83.
- (65) Federlein J, Postert T, Meves S, Weber S, Przuntek H, Buttner T. Ultrasonic evaluation of pathological brain perfusion in acute stroke using second harmonic imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000 Nov;69(5):616-22.
- (66) Feigin VL. Stroke epidemiology in the developing world. *Lancet* 2005 Jun 25;365(9478):2160-1.
- (67) Firlirk AD, Yonas H, Kaufmann AM, Wechsler LR, Jungreis CA, Fukui MB, et al. Relationship between cerebral blood flow and the development of swelling and life-threatening herniation in acute ischemic stroke. *J Neurosurg* 1998 Aug;89(2):243-9.
- (68) Firschke C, Lindner JR, Wei K, Goodman NC, Skyba DM, Kaul S. Myocardial perfusion imaging in the setting of coronary artery stenosis and acute myocardial infarction using venous injection of a second-generation echocardiographic contrast agent. *Circulation* 1997 Aug 5;96(3):959-67.
- (69) Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol* 1968 Dec 18;12(1):1-15.
- (70) Foix C., Hillemand P. Les artères de l'axe encéphalique jusqu'au diencéphale inclusivement. *Rev Neurol* 1925;(2):705-39.
- (71) Forsberg F, Liu JB, Burns PN, Merton DA, Goldberg BB. Artifacts in ultrasonic contrast agent studies. *J Ultrasound Med* 1994 May;13(5):357-65.

- (72) Fredriksson K, Kalimo H, Nordborg C. Cyst formation and glial response in the brain lesions of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Acta Neuropathol* 1988;76(5):441-50.
- (73) Frinking PJ, Bouakaz A, Kirkhorn J, Ten Cate FJ, de JN. Ultrasound contrast imaging: current and new potential methods. *Ultrasound Med Biol* 2000 Jul;26(6):965-75.
- (74) Fröscher W. *Neurologie mit Repetitorium (de Gruyter Lehrbuch)*. Lizenzausgabe ed. Augsburg: Augsburg Bechtermünz Verlag; 2004.
- (75) Fry FJ, Barger JE. Acoustical properties of the human skull. *J Acoust Soc Am* 1978 May;63(5):1576-90.
- (76) Garg BP, DeMyer WE. Ischemic thalamic infarction in children: clinical presentation, etiology, and outcome. *Pediatr Neurol* 1995 Jul;13(1):46-9.
- (77) Geisler BS, Brandhoff F, Fiehler J, Saager C, Speck O, Rother J, et al. Blood-oxygen-level-dependent MRI allows metabolic description of tissue at risk in acute stroke patients. *Stroke* 2006 Jul;37(7):1778-84.
- (78) Gerraty R, Parsons M, Barber PA, Darby DG, Desmond PM, Tress BM, et al. Examining the Lacunar Hypothesis With Diffusion and Perfusion Magnetic Resonance Imaging. *Stroke* 2002;33:2019-24.
- (79) Gramiak R, Shah PM. Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol* 1968 Sep;3(5):356-66.
- (80) Grandin CB, Duprez TP, Smith AM, Oppenheim C, Peeters A, Robert AR, et al. Which MR-derived perfusion parameters are the best predictors of infarct growth in hyperacute stroke? Comparative study between relative and quantitative measurements. *Radiology* 2002 May;223(2):361-70.
- (81) Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001 Nov;32(11):2559-66.
- (82) Greis C. Technology overview: SonoVue (Bracco, Milan). *Eur Radiol Suppl* 2004;14(8):11-5.
- (83) Gross M. *Sonographie. Schritt für Schritt zur Diagnose*. München: Urban & Fischer Verlag; 2007.
- (84) Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, Davalos A, Fiebich JB, Gruber F, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2009 Feb;8(2):141-50.
- (85) Haley EC, Jr., Lyden PD, Johnston KC, Hemmen TM. A pilot dose-escalation safety study of tenecteplase in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005 Mar;36(3):607-12.
- (86) Hancock J, Dittrich H, Jewitt DE, Monaghan MJ. Evaluation of myocardial, hepatic, and renal perfusion in a variety of clinical conditions using an intravenous ultrasound contrast agent (Optison) and second harmonic imaging. *Heart* 1999 Jun;81(6):636-41.
- (87) Harrer JU, Hornen S, Oertel MF, Stracke CP, Klotzsch C. Comparison of perfusion harmonic imaging and perfusion mr imaging for the assessment of microvascular characteristics in brain tumors. *Ultraschall Med* 2008 Feb;29(1):45-52.
- (88) Harrer JU, Hornen S, Valaikiene J, Oertel MF, Klotzsch C, Schlachetzki F. Transcranial ultrasound perfusion imaging: implementation of a low MI and a high frame rate. *Ultraschall Med* 2007 Aug;28(4):380-6.
- (89) Harrer JU, Klotzsch C. Second harmonic imaging of the human brain: the practicability of coronal insonation planes and alternative perfusion parameters. *Stroke* 2002 Jun;33(6):1530-5.
- (90) Harrer JU, Klotzsch C, Stracke CP, Moller-Hartmann W. [Cerebral perfusion sonography in comparison with perfusion MRT: a study with healthy volunteers]. *Ultraschall Med* 2004 Aug;25(4):263-9.
- (91) Harrer JU, Mayfrank L, Mull M, Klotzsch C. Second harmonic imaging: a new ultrasound technique to assess human brain tumour perfusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003 Mar;74(3):333-8.
- (92) Harrer JU, Moller-Hartmann W, Oertel MF, Klotzsch C. Perfusion imaging of high-grade gliomas: a comparison between contrast harmonic and magnetic resonance imaging. Technical note. *J Neurosurg* 2004 Oct;101(4):700-3.
- (93) Hartmann A, Heiss W.- D. *Der Schlaganfall - Pathogenese, Klinik, Diagnostik und Therapie akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen*. Steinkopff Verlag Darmstadt; 2001.
- (94) Harvey CJ, Blomley MJ, Eckersley RJ, Cosgrove DO. Developments in ultrasound contrast media. *Eur Radiol* 2001;11(4):675-89.
- (95) Heidenreich P, Wiencek JG, Zaroff JG, Aronson S, Segil LJ, Harper PV, et al. In Vitro Calculation of FLow by Use of Contrast Ultrasonography. *Am Soc Echocardiogr* 1993;6:51-61.

- (96) Heiss WD, Kracht LW, Thiel A, Grond M, Pawlik G. Penumbra probability thresholds of cortical flumazenil binding and blood flow predicting tissue outcome in patients with cerebral ischaemia. *Brain* 2001 Jan;124(1):20-9.
- (97) Heiss WD, Podreka I. Role of PET and SPECT in the assessment of ischemic cerebrovascular disease. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1993;5(4):235-63.
- (98) Heiss WD, Sobesky J. Comparison of PET and DW/PW-MRI in acute ischemic stroke. *Keio J Med* 2008 Sep;57(3):125-31.
- (99) Hennerici MG, Meairs SP. Cerebrovascular ultrasound. *Curr Opin Neurol* 1999;(12):57-63.
- (100) Heppner P, Ellegala DB, Durieux M, Jane JA, Sr., Lindner JR. Contrast ultrasonographic assessment of cerebral perfusion in patients undergoing decompressive craniectomy for traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2006 May;104(5):738-45.
- (101) Hermann DM, Siccoli M, Brugger P, Wachter K, Mathis J, Achermann P, et al. Evolution of neurological, neuropsychological and sleep-wake disturbances after paramedian thalamic stroke. *Stroke* 2008 Jan;39(1):62-8.
- (102) Hernot S, Klivanov AL. Microbubbles in ultrasound-triggered drug and gene delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2008 Jun 30;60(10):1153-66.
- (103) Hoitsma E, Wilmink JT, Lodder J. Bilateral thalamic infarction may result from venous rather than arterial obstruction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2002 Jan;11(1):47-50.
- (104) Hölscher T, Draganski B, Postert T, Bogdahn U, Wilkening W. Brain Perfusion Imaging of a Craniopharyngioma by Transcranial Duplex Sonography. *J Neuroimaging* 2003;13:303-6.
- (105) Holscher T, Wilkening WG, Molkenstruck S, Voit H, Koch C. Transcranial sound field characterization. *Ultrasound Med Biol* 2008 Jun;34(6):973-80.
- (106) Jackson CM, Sudlow CL. Are Lacunar Strokes Really Different? *Stroke* 2005;36:891-904.
- (107) Jarquin-Valdivia AA, McCartney J, Palestrant D, Johnston SC, Gress D. The thickness of the temporal squama and its implication for transcranial sonography. *J Neuroimaging* 2004 Apr;14(2):139-42.
- (108) Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000 Dec 13;284(22):2901-6.
- (109) Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 2007 Jan 27;369(9558):283-92.
- (110) Jones EG. A description of the human thalamus. *Thalamus, Volume II: Experimental and Clinical Aspects*. New York: Elsevier; 1997. p. 425-99.
- (111) Jung EM, Kubale R, Jungius KP, Jung W, Lenhart M, Clevert DA. Vascularization of liver tumors - preliminary results with Coded Harmonic Angio (CHA), phase inversion imaging, 3D power Doppler and contrast medium-enhanced B-flow with second generation contrast agent (Optison). *Clin Hemorheol Microcirc* 2006;34(4):483-97.
- (112) Jungehulsing GJ, Brunecker P, Nolte CH, Fiebach JB, Kunze C, Doepp F, et al. Diagnostic transcranial ultrasound perfusion-imaging at 2.5 MHz does not affect the blood-brain barrier. *Ultrasound Med Biol* 2008 Jan;34(1):147-50.
- (113) Jungehulsing GJ, Muller-Nordhorn J, Nolte CH, Roll S, Rosnagel K, Reich A, et al. Prevalence of stroke and stroke symptoms: a population-based survey of 28,090 participants. *Neuroepidemiology* 2008;30(1):51-7.
- (114) Kaps M, Seidel G, Bokor D, Modrau B, Algermissen C. Safety and ultrasound-enhancing potentials of a new sulfur hexafluoride-containing agent in the cerebral circulation. *J Neuroimaging* 1999 Jul;9(3):150-4.
- (115) Karshafian R, Bevan PD, Williams R, Samac S, Burns PN. Sonoporation by ultrasound-activated microbubble contrast agents: effect of acoustic exposure parameters on cell membrane permeability and cell viability. *Ultrasound Med Biol* 2009 May;35(5):847-60.
- (116) Kaufmann AM, Firlik AD, Fukui MB, Wechsler LR, Jungries CA, Yonas H. Ischemic core and penumbra in human stroke. *Stroke* 1999 Jan;30(1):93-9.
- (117) Kerber RE, Kioschos JM, Lauer RM. Use of an ultrasonic contrast method in the diagnosis of valvular regurgitation and intracardiac shunts. *Am J Cardiol* 1974 Nov;34(6):722-7.
- (118) Kern R, Kablau M, Sallustio F, Fatar M, Stroick M, Hennerici MG, et al. Improved detection of intracerebral hemorrhage with transcranial ultrasound perfusion imaging. *Cerebrovasc Dis* 2008;26(3):277-83.

- (119) Kern R, Perren F, Schoeneberger K, Gass A, Hennerici M, Meairs S. Ultrasound microbubble destruction imaging in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* 2004 Jul;35(7):1665-70.
- (120) Kidwell CS, Alger JR, Di SF, Starkman S, Villablanca P, Bentson J, et al. Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 1999 Jun;30(6):1174-80.
- (121) Kidwell CS, Alger JR, Saver JL. Beyond mismatch: evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging. *Stroke* 2003 Nov;34(11):2729-35.
- (122) Kier C, Meyer-Wiethe K, Seidel G, Aach T. Ultrasound cerebral perfusion analysis based on a mathematical model for diminution harmonic imaging. *Methods Inf Med* 2007;46(3):308-13.
- (123) Kimura K, Minematsu K, Yasaka M, Wada K, Yamaguchi T. The duration of symptoms in transient ischemic attack. *Neurology* 1999 Mar 23;52(5):976-80.
- (124) Kitano M, Kudo M, Maekawa K, Suetomi Y, Sakamoto H, Fukuta N, et al. Dynamic imaging of pancreatic diseases by contrast enhanced coded phase inversion harmonic ultrasonography. *Gut* 2004 Jun;53(6):854-9.
- (125) Kleindorfer D, Lindsell CJ, Brass L, Koroshetz W, Broderick JP. National US estimates of recombinant tissue plasminogen activator use: ICD-9 codes substantially underestimate. *Stroke* 2008 Mar;39(3):924-8.
- (126) Kollar J, Schulte-Altedorneburg G, Sikula J, Fulesdi B, Ringelstein EB, Mehta V, 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(1):61-5.
- (127) Kollmann C, Putzer M. [Ultrasound contrast agents--physical basics]. *Radiologe* 2005 Jun;45(6):503-12.
- (128) Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundorfer B, et al. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke* 2006 May;37(5):1179-83.
- (129) Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, Graf C, Siemonsen S, Neundoerfer B, et al. A prospective community-based study of stroke in Germany--the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke* 1998 Dec;29(12):2501-6.
- (130) Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 2001 Dec 1;32(12):2735-40.
- (131) Krasovitski B, Kimmel E, Sapunar M, Adam D. Ultrasound attenuation by encapsulated microbubbles: time and pressure effects. *Ultrasound Med Biol* 2004 Jun;30(6):793-802.
- (132) Krestan C. [Ultrasound contrast agents: substance classes, pharmacokinetics, clinical applications, safety aspects]. *Radiologe* 2005 Jun;45(6):513-9.
- (133) Krishna PD, Shankar PM, Newhouse VL. Subharmonic generation from ultrasonic contrast agents. *Phys Med Biol* 1999 Mar;44(3):681-94.
- (134) Krix M, Kauczor HU, Delorme S. [Quantification of tissue perfusion with novel ultrasound methods]. *Radiologe* 2003 Oct;43(10):823-30.
- (135) Krix M, Kiessling F, Farhan N, Schmidt K, Hoffend J, Delorme S. A multivessel model describing replenishment kinetics of ultrasound contrast agent for quantification of tissue perfusion. *Ultrasound Med Biol* 2003;(29):1421-30.
- (136) Krogias C, Kahle M, Eyding J, Buschleb C, Schroder A, Postert T, et al. Brain Perfusion Imaging in a Case of Cerebral Sinus Thrombosis - Comparison between Ultrasonic and Magnetic Resonance Imaging. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag KG, Thieme Medical Publishers, Inc.; 2004.
- (137) Krogias C, Postert T, Meves S, Wilkening W, Przuntek H, Eyding J. Semiquantitative analysis of ultrasonic cerebral perfusion imaging. *Ultrasound Med Biol* 2005 Aug;31(8):1007-12.
- (138) Krolak-Salmon P, Montavont A, Hermier M, Milliery M, Vighetto A. Thalamic venous infarction as a cause of subacute dementia. *Neurology* 2002 Jun 11;58(11):1689-91.
- (139) Kudo K, Terae S, Katoh C, Oka M, Shiga T, Tamaki N, et al. Quantitative cerebral blood flow measurement with dynamic perfusion CT using the vascular-pixel elimination method: comparison with H2(15)O positron emission tomography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003 Mar;24(3):419-26.
- (140) Kumral E, Evyapan D, Balkir K, Kutluhan S. Bilateral thalamic infarction. Clinical, etiological and MRI correlates. *Acta Neurol Scand* 2001 Jan;103(1):35-42.
- (141) Kurz T, Parlitz U, Kaatz U. Oscillations, Waves, and Interactions - Sixty Years Drittes Physikalisches Institut A Festschrift. Göttingen: Universitätsverlag Göttingen; 2007.

- (142) Kwon JH, Kim JS, Kang DW, Bae KS, Kwon SU. The thickness and texture of temporal bone in brain CT predict acoustic window failure of transcranial Doppler. *J Neuroimaging* 2006 Oct;16(4):347-52.
- (143) Lamy C, Oppenheim C, Calvet D, Domingo V, Naggara O, Meder JL, et al. Diffusion-weighted MR imaging in transient ischaemic attacks. *Eur Radiol* 2006 May;16(5):1090-5.
- (144) Lansberg MG, O'Brien MW, Tong DC, Moseley ME, Albers GW. Evolution of cerebral infarct volume assessed by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 2001 Apr;58(4):613-7.
- (145) Latchaw RE. Cerebral perfusion imaging in acute stroke. *J Vasc Interv Radiol* 2004 Jan;15(1 Pt 2):S29-S46.
- (146) Levick JR. *Introduction to Cardiovascular Physiology*. London, New York: A Hodder Arnold Publication; 2003.
- (147) Levy DE. How transient are transient ischemic attacks? *Neurology* 1988 May;38(5):674-7.
- (148) Lindner JR, Firschke C, Wei K, Goodman NC, Skyba DM, Kaul S. Myocardial perfusion characteristics and hemodynamic profile of MRX-115, a venous echocardiographic contrast agent, during acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 1998 Jan;11(1):36-46.
- (149) Lucidarme O, Kono Y, Corbeil J, Choi SH, Mattrey RF. Validation of ultrasound contrast destruction imaging for flow quantification. *Ultrasound Med Biol* 2003 Dec;29(12):1697-704.
- (150) Maciak A, Kier C, Seidel G, Meyer-Wiethe K, Hofmann UG. Detecting stripe artifacts in ultrasound images. *J Digit Imaging* 2009 Oct;22(5):548-57.
- (151) Maciak A, Seidel G, Meyer-Wiethe K, Kier C, Hofmann UG. [Automatic detection of perfusion deficits with Bolus Harmonic Imaging]. *Ultraschall Med* 2008 Dec;29(6):618-26.
- (152) Marchal G, Benali K, Iglesias S, Viader F, Derlon JM, Baron JC. Voxel-based mapping of irreversible ischaemic damage with PET in acute stroke. *Brain* 1999 Dec;122(Pt 12):2387-400.
- (153) Marchal G, Serrati C, Rioux P, Petit-Taboué MC, Viader F, de LS, V, et al. PET imaging of cerebral perfusion and oxygen consumption in acute ischaemic stroke: relation to outcome. *Lancet* 1993 Apr 10;341(8850):925-7.
- (154) Mari JM, Hibbs K, Tang M. A non-linear ultrasonic scattering approach for micro bubble concentration quantification. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2007;2007:2183-6.:2183-6.
- (155) Mariak Z, Krejza J, Swiercz M, Lyson T, Lewko J. Human brain temperature in vivo: lack of heating during color transcranial Doppler ultrasonography. *J Neuroimaging* 2001 Jul;11(3):308-12.
- (156) Masdeu JC, Irimia P, Asenbaum S, Bogousslavsky J, Brainin M, Chabriat H, et al. EFNS guideline on neuroimaging in acute stroke. Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006 Dec;13(12):1271-83.
- (157) Mattrey RF, Leopold GR, vanSonnenberg E, Gosink BB, Scheible FW, Long DM. Perfluorochemicals as liver- and spleen-seeking ultrasound contrast agents. *J Ultrasound Med* 1983 Apr;2(4):173-6.
- (158) Mäurer M, Shambal S, Berg, Berg D, Woydt M, Hofmann E, et al. Differentiation between intracerebral hemorrhage and ischemic stroke by transcranial color-coded duplex sonography. *Stroke* 1998;29:2563-7.
- (159) Meairs S, Daffertshofer M, Neff W, Eschenfelder C, Hennerici M. Pulse-inversion contrast harmonic imaging: ultrasonographic assessment of cerebral perfusion. *Lancet* 2000 Feb 12;355(9203):550-1.
- (160) Meves SH, Wilkening W, Thies T, Eydung J, Holscher T, Finger M, et al. Comparison between echo contrast agent-specific imaging modes and perfusion-weighted magnetic resonance imaging for the assessment of brain perfusion. *Stroke* 2002 Oct;33(10):2433-7.
- (161) Meyer K, Seidel G. Transcranial contrast diminution imaging of the human brain: a pilot study in healthy volunteers. *Ultrasound Med Biol* 2002 Nov;28(11-12):1433-7.
- (162) Meyer K, Seidel G, Algermissen C. Harmonic imaging of the brain parenchyma in a dog model following NC100100 (Sonazoid) bolus injection. *J Neuroimaging* 2002 Jan;12(1):35-41.
- (163) Meyer K, Wiesmann M, Albers T, Seidel G. Harmonic imaging in acute stroke: detection of a cerebral perfusion deficit with ultrasound and perfusion MRI. *J Neuroimaging* 2003 Apr;13(2):166-8.
- (164) Meyer-Wiethe K, Cangur H, Schindler A, Koch C, Seidel G. Ultrasound perfusion imaging: determination of thresholds for the identification of critically disturbed perfusion in acute ischemic stroke--a pilot study. *Ultrasound Med Biol* 2007 Jun;33(6):851-6.
- (165) Meyer-Wiethe K, Cangur H, Seidel GU. Comparison of different mathematical models to analyze diminution kinetics of ultrasound contrast enhancement in a flow phantom. *Ultrasound Med Biol* 2005 Jan;31(1):93-8.
- (166) Meyer-Wiethe K, Sallustio F, Kern R. Diagnosis of Intracerebral Hemorrhage with Transcranial Ultrasound. *Cerebrovasc Dis* 2009;27(suppl 2):40-7.

- (167) Miller DL, Averkiou MA, Brayman AA, Everbach EC, Holland CK, Wible JH, Jr., et al. Bioeffects considerations for diagnostic ultrasound contrast agents. *J Ultrasound Med* 2008 Apr;27(4):611-32.
- (168) Molina CA, Alvarez-Sabín J. Recanalization and Reperfusion Therapies for Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009; 2009 Apr 3;27(suppl 1):162-7.
- (169) Morel DR, Schwieger I, Hohn L, Terretaz J, Llull JB, Cornioley YA, et al. Human pharmacokinetics and safety evaluation of SonoVue, a new contrast agent for ultrasound imaging. *Invest Radiol* 2000 Jan;35(1):80-5.
- (170) Muir KW, Buchan A, von KR, Rother J, Baron JC. Imaging of acute stroke. *Lancet Neurol* 2006 Sep;5(9):755-68.
- (171) Nahirnyak V, Mast TD, Holland CK. Ultrasound-induced thermal elevation in clotted blood and cranial bone. *Ultrasound Med Biol* 2007 Aug;33(8):1285-95.
- (172) Nanda NC, Wistran DC, Karlsberg RP, Hack TC, Smith WB, Foley DA, et al. Multicenter evaluation of SonoVue for improved endocardial border delineation. *Echocardiography* 2002 Jan;19(1):27-36.
- (173) Nariai T, Shimada Y, Ishiwata K, Nagaoka T, Shimada J, Kuroiwa T, et al. PET neuroreceptor imaging as predictor of severe cerebral ischemic insult. *Acta Neurochir Suppl* 2003;86:45-8.:45-8.
- (174) Nolte CH, Gruss J, Steinbrink J, Kivi A, Hoffmann KT, Kupsch A, et al. Ultrasound perfusion imaging of cysts in the midbrain. *Ultraschall Med* 2005 Dec;26(6):527-9.
- (175) O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2003 Feb;2(2):89-98.
- (176) Ophir J, Parker KJ. Contrast agents in diagnostic ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1989;15(4):319-33.
- (177) Paul SL, Dewey HM, Sturm JW, Macdonell RA, Thrift AG. Prevalence of depression and use of antidepressant medication at 5-years poststroke in the North East Melbourne Stroke Incidence Study. *Stroke* 2006 Nov;37(11):2854-5.
- (178) Percheron G. [Arteries of the thalamus in man. Choroidal arteries. I. Macroscopic study of individual variations. II. Systematization]. *Rev Neurol (Paris)* 1977 Oct;133(10):533-45.
- (179) Percheron G. [Arteries of the thalamus in man. Choroidal arteries. III. Absence of the constituted thalamic territory of the anterior choroidal artery. IV. Arteries and thalamic territories of the choroidal and postero-median thalamic arterial system. V. Arteries and thalamic territories of the choroidal and postero-lateral thalamic arterial system]. *Rev Neurol (Paris)* 1977 Oct;133(10):547-58.
- (180) Percheron G. The anatomy of the arterial supply of the human thalamus and its use for the interpretation of the thalamic vascular pathology. *Z Neurol* 1973 Aug 29;205(1):1-13.
- (181) Pezzini A, Del ZE, Archetti S, Albertini A, Gasparotti R, Magoni M, et al. Thalamic infarcts in young adults: relationship between clinical-topographic features and pathogenesis. *Eur Neurol* 2002;47(1):30-6.
- (182) Phan TG, Wright PM, Markus R, Howells DW, Davis SM, Donnan GA. Salvaging the ischaemic penumbra: more than just reperfusion? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002 Jan;29(1-2):1-10.
- (183) Piscaglia F, Bolondi L. The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol* 2006 Sep;32(9):1369-75.
- (184) Porter TR, Li S, Jiang L, Grayburn P, Deligonul U. Real-time visualization of myocardial perfusion and wall thickening in human beings with intravenous ultrasonographic contrast and accelerated intermittent harmonic imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1999 Apr;12(4):266-71.
- (185) Porter TR, Li S, Kricsfeld D, Armbruster RW. Detection of myocardial perfusion in multiple echocardiographic windows with one intravenous injection of microbubbles using transient response second harmonic imaging. *J Am Coll Cardiol* 1997 Mar 15;29(4):791-9.
- (186) Postert T, Federlein J, Rose J, Przuntek H, Weber S, Buttner T. Ultrasonic assessment of physiological echo-contrast agent distribution in brain parenchyma with transient response second harmonic imaging. *J Neuroimaging* 2001 Jan;11(1):18-24.
- (187) Postert T, Federlein J, Weber S, Przuntek H, Buttner T. Second harmonic imaging In acute middle cerebral artery infarction. Preliminary results. *Stroke* 1999 Aug;30(8):1702-6.
- (188) Postert T, Hoppe P, Federlein J, Helbeck S, Ermert H, Przuntek H, et al. Contrast agent specific imaging modes for the ultrasonic assessment of parenchymal cerebral echo contrast enhancement. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000 Dec;20(12):1709-16.
- (189) Postert T, Muhs A, Meves S, Federlein J, Przuntek H, Buttner T. Transient response harmonic imaging: an ultrasound technique related to brain perfusion. *Stroke* 1998 Sep;29(9):1901-7.

- (190) Puls I, Berg D, Maurer M, Schliesser M, Hetzel G, Becker G. Transcranial sonography of the brain parenchyma: comparison of B-mode imaging and tissue harmonic imaging. *Ultrasound Med Biol* 2000 Feb;26(2):189-94.
- (191) Raisinghani A, DeMaria AN. Physical principles of microbubble ultrasound contrast agents. *Am J Cardiol* 2002 Nov 18;90(10A):3J-7J.
- (192) Rubiera M, Ribo M, gado-Mederos R, Santamarina E, Maisterra O, Delgado P, et al. Do bubble characteristics affect recanalization in stroke patients treated with microbubble-enhanced sonothrombolysis? *Ultrasound Med Biol* 2008 Oct;34(10):1573-7.
- (193) Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation* 2006 Mar 14;113(10):e409-e449.
- (194) Saver JL. Time is brain--quantified. *Stroke* 2006 Jan;37(1):263-6.
- (195) Schlosser HG, Doepp F, Nolte CH, Brock M, Schreiber SJ. Does routine transcranial duplex ultrasound heat up the patient brain? *Ultraschall Med* 2009 Feb;30(1):37-41.
- (196) Schlosser T, Pohl C, Veltmann C, Lohmaier S, Goenechea J, Ehlgen A, et al. Feasibility of the flash-replenishment concept in renal tissue: which parameters affect the assessment of the contrast replenishment? *Ultrasound Med Biol* 2001 Jul;27(7):937-44.
- (197) Schmahmann JD. Vascular syndromes of the thalamus. *Stroke* 2003 Sep;34(9):2264-78.
- (198) Schneider M. Characteristics of SonoVue trade mark. *Echocardiography* 1999 Oct;16(7, Pt 2):743-6.
- (199) Schneider M, Broillet A, Bussat P, Giessinger N, Puginier J, Ventrone R, et al. Gray-scale liver enhancement in VX2 tumor-bearing rabbits using BR14, a new ultrasonographic contrast agent. *Invest Radiol* 1997 Jul;32(7):410-7.
- (200) Schramm P, Schellinger PD, Klotz E, Kallenberg K, Fiebich JB, Kulkens S, et al. Comparison of perfusion computed tomography and computed tomography angiography source images with perfusion-weighted imaging and diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke of less than 6 hours' duration. *Stroke* 2004 Jul;35(7):1652-8.
- (201) Schulz UG, Briley D, Meagher T, Molyneux A, Rothwell PM. Abnormalities on diffusion weighted magnetic resonance imaging performed several weeks after a minor stroke or transient ischaemic attack. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003 Jun;74(6):734-8.
- (202) Schwamm LH, Koroshetz WJ, Sorensen AG, Wang B, Copen WA, Budzik R, et al. Time course of lesion development in patients with acute stroke: serial diffusion- and hemodynamic-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke* 1998 Nov;29(11):2268-76.
- (203) Seidel G, Albers T, Meyer K, Wiesmann M. Perfusion harmonic imaging in acute middle cerebral artery infarction. *Ultrasound Med Biol* 2003 Sep;29(9):1245-51.
- (204) Seidel G, Algermissen C, Christoph A, Claassen L, Vidal-Langwasser M, Katzer T. Harmonic imaging of the human brain. Visualization of brain perfusion with ultrasound. *Stroke* 2000 Jan;31(1):151-4.
- (205) Seidel G, Algermissen C, Christoph A, Kratzer T, Kaps M. Visualization of brain perfusion using harmonic grey scale and power Doppler technology - an animal pilot study. *Stroke* 2000;(31):1728-34.
- (206) Seidel G, Cangur H, Albers T, Burgemeister A, Meyer-Wiethe K. Sonographic evaluation of hemorrhagic transformation and arterial recanalization in acute hemispheric ischemic stroke. *Stroke* 2009 Jan;40(1):119-23.
- (207) Seidel G, Cangur H, Meyer-Wiethe K, Renault G, Herment A, Schindler A, et al. On the ability of ultrasound parametric perfusion imaging to predict the area of infarction in acute ischemic stroke. *Ultraschall Med* 2006 Dec;27(6):543-8.
- (208) Seidel G, Claassen L, Meyer K, Vidal-Langwasser M. Evaluation of blood flow in the cerebral microcirculation: analysis of the refill kinetics during ultrasound contrast agent infusion. *Ultrasound Med Biol* 2001 Aug;27(8):1059-64.
- (209) Seidel G, Greis C, Sonne J, Kaps M. Harmonic grey scale imaging of the human brain. *J Neuroimaging* 1999 Jul;9(3):171-4.
- (210) Seidel G, Kaps M. Harmonic imaging of the vertebrobasilar system. *Stroke* 1997 Aug;28(8):1610-3.
- (211) Seidel G, Kaps M, Gerriets T. Potential and limitations of transcranial color-coded sonography in stroke patients. *Stroke* 1995 Nov;26(11):2061-6.
- (212) Seidel G, Meyer K. [Harmonic imaging. A new method of ultrasound imaging of brain perfusion]. *Nervenarzt* 2001 Aug;72(8):600-9.

- (213) Seidel G, Meyer K, Metzler V, Toth D, Vida-Langwasser M, Aach T. Human cerebral perfusion analysis with ultrasound contrast agent constant infusion: a pilot study on healthy volunteers. *Ultrasound Med Biol* 2002 Feb;28(2):183-9.
- (214) Seidel G, Meyer-Wiethe K, Algermissen C, Broillet A. Harmonic Imaging of the brain parenchyma using a perfluoro-containing ultrasound contrast agent. *Ultrasound Med Biol* 2001;(27):915-8.
- (215) Seidel G, Meyer-Wiethe K, Berdien G, Hollstein D, Toth D, Aach T. Ultrasound perfusion imaging in acute middle cerebral artery infarction predicts outcome. *Stroke* 2004 May;35(5):1107-11.
- (216) Shankar PM, Krishna PD, Newhouse VL. Subharmonic backscattering from ultrasound contrast agents. *J Acoust Soc Am* 1999 Oct;106(4 Pt 1):2104-10.
- (217) Shi WT, Forsberg F. Ultrasonic characterization of the nonlinear properties of contrast microbubbles. *Ultrasound Med Biol* 2000 Jan;26(1):93-104.
- (218) Shiogai T, Morisaka A, Takayasu N, Yoshikawa K, Mizuno T, Nakagawa M, et al. Quantitative evaluation of cerebrovascular reactivity in brain tissue by a refill kinetic method of transcranial ultrasonic perfusion imaging: a comparison with Doppler sonography. *Acta Neurochir Suppl* 2005;95:183-90.:183-90.
- (219) Shiogai T, Takayasu N, Mizuno T, Nakagawa M, Furuhashi H. Comparison of transcranial brain tissue perfusion images between ultraharmonic, second harmonic, and power harmonic imaging. *Stroke* 2004 Mar;35(3):687-93.
- (220) Simpson DH, Chin CT, Burns PN. Pulse inversion Doppler: a new method for detecting nonlinear echoes from microbubble contrast agents. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 1999;46(2):372-82.
- (221) Steinke W, Sacco RL, Mohr JP, Foulkes MA, Tatemichi TK, Wolf PA, et al. Thalamic stroke. Presentation and prognosis of infarcts and hemorrhages. *Arch Neurol* 1992 Jul;49(7):703-10.
- (222) Stolz E, Allendorfer J, Jauss M, Traupe H, Kaps M. Sonographic harmonic grey scale imaging of brain perfusion: scope of a new method demonstrated in selected cases. *Ultraschall Med* 2002 Oct;23(5):320-4.
- (223) Stolz E, Gerriets T, Babacan SS, Jauss M, Kraus J, Kaps M. Intracranial venous hemodynamics in patients with midline dislocation due to postischemic brain edema. *Stroke* 2002 Feb;33(2):479-85.
- (224) Stolz E, Gerriets T, Bodeker RH, Hugens-Penzel M, Kaps M. Intracranial venous hemodynamics is a factor related to a favorable outcome in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2002 Jun;33(6):1645-50.
- (225) Stolz E, Kaps M, Kern A, Dorndorf W. Frontal bone windows for transcranial color-coded duplex sonography. *Stroke* 1999 Apr;30(4):814-20.
- (226) Stride E. Physical principles of microbubbles for ultrasound imaging and therapy. *Cerebrovasc Dis* 2009;27 Suppl 2:1-13. Epub;2009 Apr 16.:1-13.
- (227) Stride E, Saffari N. On the destruction of microbubble ultrasound contrast agents. *Ultrasound Med Biol* 2003 Apr;29(4):563-73.
- (228) Stroick M, Alonso A, Fatar M, Griebel M, Kreisel S, Kern R, et al. Effects of simultaneous application of ultrasound and microbubbles on intracerebral hemorrhage in an animal model. *Ultrasound Med Biol* 2006 Sep;32(9):1377-82.
- (229) Studer A, Georgiadis D, Baumgartner RW. Ischemic infarct involving all arterial territories of the thalamus. *Acta Neurol Scand* 2003 Jun;107(6):423-5.
- (230) Sudlow CL. Epilepsy and stroke. *Lancet* 2004 Apr 10;363(9416):1175-6.
- (231) Tatu L, Moulin T, Bogousslavsky J, Duvernoy H. Arterial territories of the human brain: cerebral hemispheres. *Neurology* 1998 Jun;50(6):1699-708.
- (232) Taylor GA, Barnewolt CE, Claudon M, Dunning PS. Depiction of renal perfusion defects with contrast-enhanced harmonic sonography in a porcine model. *AJR Am J Roentgenol* 1999 Sep;173(3):757-60.
- (233) Thomalla G, Schwark C, Sobesky J, Bluhmki E, Fiebich JB, Fiehler 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 Mar;37(3):852-8.
- (234) Tiukinhoy-Laing SD, Huang S, Klegerman M, Holland CK, McPherson DD. Ultrasound-facilitated thrombolysis using tissue-plasminogen activator-loaded echogenic liposomes. *Thromb Res* 2007;119(6):777-84.
- (235) Torzilli G. Adverse effects associated with SonoVue use. *Expert Opin Drug Saf* 2005 May;4(3):399-401.

- (236) Treat LH, McDannold N, Vykhodtseva N, Zhang Y, Tam K, Hynynen K. Targeted delivery of doxorubicin to the rat brain at therapeutic levels using MRI-guided focused ultrasound. *Int J Cancer* 2007 Aug 15;121(4):901-7.
- (237) Tsvigoulis G, Culp WC, Alexandrov AV. Ultrasound enhanced thrombolysis in acute arterial ischemia. *Ultrasonics* 2008 Aug;48(4):303-11.
- (238) Valdueza JM, Schreiber SJ, Roehl J-E, Klingebiel R. *Neurosonology and Neuroimaging of Stroke*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008.
- (239) Valerius KP, Duncker H-R. *Fotoatlas Neuroanatomie mit Demonstrationen auf DVD*. Marburg: KVM Dr. Kloster Produktions- und Verlags-GmbH; 2004.
- (240) van WA, Kooiman K, Hartevelde M, Emmer M, Ten Cate FJ, Versluis M, et al. Vibrating microbubbles poking individual cells: drug transfer into cells via sonoporation. *J Control Release* 2006 May 15;112(2):149-55.
- (241) Vicenzini E, Delfini R, Magri F, Puccinelli F, Altieri M, Santoro A, et al. Semiquantitative human cerebral perfusion assessment with ultrasound in brain space-occupying lesions: preliminary data. *J Ultrasound Med* 2008 May;27(5):685-92.
- (242) von Reutern GM, Kaps M, von Büdingen HJ. *Ultraschalldiagnostik der hirnersorgenden Arterien*. 3. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2000.
- (243) von BH, Bone D, Niklasson U, Eurenus L, Hansen A. Myocardial contrast echocardiography yields best accuracy using quantitative analysis of digital data from pulse inversion technique: comparison with second harmonic imaging and harmonic power Doppler during simultaneous dipyridamole stress SPECT studies. *Eur J Echocardiogr* 2002 Dec;3(4):271-82.
- (244) von OG, Bergholt B, Ostergaard L, Jensen LC, Gyldensted C, Astrup J. Xenon CT cerebral blood flow in patients with head injury: influence of pulmonary trauma on the input function. *Neuroradiology* 2000 Mar;42(3):168-73.
- (245) Wardlaw JM, Dorman PJ, Lewis SC, Sandercock PA. Can stroke physicians and neuroradiologists identify signs of early cerebral infarction on CT? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999 Nov;67(5):651-3.
- (246) Watanabe H, Murata Y, Ohashi I, Oda K, Matsushima E, Okubo Y, et al. Long-term change in size of cerebral infarction: predictive value of brain perfusion SPECT using statistical parametric mapping. *Cerebrovasc Dis* 2004;18(1):22-9.
- (247) Wei K, Jayaweera AR, Firoozan S, Linka A, Skyba DM, Kaul S. Quantification of myocardial blood flow with ultrasound-induced destruction of microbubbles administered as a constant venous infusion. *Circulation* 1998 Feb 10;97(5):473-83.
- (248) Weidauer S, Nichtweiss M, Zanella FE, Lanfermann H. Assessment of paramedian thalamic infarcts: MR imaging, clinical features and prognosis. *Eur Radiol* 2004 Sep;14(9):1615-26.
- (249) White DN, Curry GR, Stevenson RJ. The acoustic characteristics of the skull. *Ultrasound Med Biol* 1978;4(3):225-52.
- (250) Wiencek JG, Feinstein SB, Walker R, Aronson S. Pitfalls in quantitative contrast echocardiography: the steps to quantitation of perfusion. *J Am Soc Echocardiogr* 1993 Jul;6(4):395-416.
- (251) Wiesmann M, Meyer K, Albers T, Seidel G. Parametric perfusion imaging with contrast-enhanced ultrasound in acute ischemic stroke. *Stroke* 2004 Feb;35(2):508-13.
- (252) Wiesmann M, Seidel G. Ultrasound perfusion imaging of the human brain. *Stroke* 2000;31:2421-5.
- (253) Wijnhoud AD, Franckena M, van der LA, Koudstaal PJ, Dippel ED. Inadequate acoustical temporal bone window in patients with a transient ischemic attack or minor stroke: role of skull thickness and bone density. *Ultrasound Med Biol* 2008 Jun;34(6):923-9.
- (254) Wilkening W, Lazenby J, Ermert H. [Technique for ultrasound imaging with contrast media using nonlinearity and time variance]. *Biomed Tech (Berl)* 1998;43 Suppl:18-9.:18-9.
- (255) Wintermark M, Albers GW, Alexandrov AV, Alger JR, Bammer R, Baron JC, et al. Acute stroke imaging research roadmap. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008 May;29(5):e23-e30.
- (256) Wintermark M, Fischbein NJ, Smith WS, Ko NU, Quist M, Dillon WP. Accuracy of dynamic perfusion CT with deconvolution in detecting acute hemispheric stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005 Jan;26(1):104-12.
- (257) Wolfe CD, Giroud M, Kolominsky-Rabas P, Dundas R, Lemesle M, Heuschmann P, et al. Variations in stroke incidence and survival in 3 areas of Europe. European Registries of Stroke (EROS) Collaboration. *Stroke* 2000 Sep;31(9):2074-9.
- (258) World Health Organization. *The World Health Report 2003: Shaping the Future*. Geneva: World Health Organization; 2003.

Anhang

Patient	Geschlecht	Alter des Patienten In Jahren	TCCS/ECCS Arteriosklerotische Wandveränderungen	Kardiovaskuläre Risikofaktoren						
				Arterieller Hypertonus	Diabetes mellitus	Nikotinabusus	Alkoholabusus	Hyperlipoproteinämie	Adipositas	Vorhofflimmern
1	m	46	++	+	-	+	-	-	-	-
2	m	64	++	+	-	-	-	+	-	-
3	m	67	+	-	-	+	-	+	-	-
4	w	44	-	-	-	-	-	+	-	-
5	m	59	++	+	+	+	-	+	-	-
6	m	56	+	-	-	-	-	-	-	-
7	m	52	-	+	-	+	+	-	-	-
8	w	53	+	-	-	-	-	+	-	-
9	w	29	-	-	-	-	-	+	-	+
10	m	66	++	+	-	-	-	-	-	-
11	m	41	-	-	-	+	-	-	-	-
12	m	44	-	+	-	+	-	-	-	-
13	m	57	++	-	-	+	-	-	-	-
14	m	55	++	+	-	+	-	+	-	-
15	m	52	+	-	-	-	-	-	+	-
16	w	30	-	-	-	+	-	-	-	-
17	m	61	+	+	-	-	-	+	-	-
Mittelwert ± SD		52 ± 11								

TCCS = Transcranial Color-Coded Sonography/ transkranielle Farbduplexsonographie; ECCS = Extracranial Color-Coded Sonography/ extrakranielle Farbduplexsonographie
 Arteriosklerotische Wandveränderungen: - = keine; + = gering; ++ = mäßig; +++ = hochgradig; *hämodynamisch relevante Stenosen

Patient	Positive FA für Schlaganfall <65 J.	Positive FA für arterielle Verschlusskrankheit < 65 J.	Persistierendes Foramen ovale (PFO) mit Vorhof-septumaneurysma (VSA), kardiale regionale Kinetikstörungen	Herzklappen-erkrankungen/-prothesen (biologische Prothesen)	Hyperhomocysteinämie	Bekanntes Vaskulopathien (Vaskulitiden, genetische Gefäßerkrankungen)	Bekanntes Koagulopathie	Migräne	Orale Kontrazeptiva (östrogehaltig)	Frühere zerebrale Infarkte
1	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	(PFO ohne VSA)	-	-	-	-	-	-	-
4	+	-	-	-	-	-	Leicht erhöhte Protein S - Antikörper	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
9	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-
10	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
17	-	-	apikale Hypokinesie	-	-	-	-	-	-	-

Lebenslauf

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

Publikationen

Nolte CH, Gruss J, Steinbrink J, Jungehulsing GJ, Brunecker P, Hopt AM, et al. Ultrasound perfusion imaging of small stroke involving the thalamus. *Ultraschall Med* 2009 Oct; 30 (5):466-70.

Nolte CH, Gruss J, Steinbrink J, Kivi A, Hoffmann KT, Kupsch A, et al. Ultrasound perfusion imaging of cysts in the midbrain. *Ultraschall Med* 2005 Dec; 26 (6):527-9.

Eidstattliche Erklärung

Ich, Juliane Teresa Groß erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Transkranielle Darstellung thalamischer Infarkte mittels eines auf der Phaseninversionstechnik basierenden Harmonic Imaging Verfahrens“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift