

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Professor Dr. med. S. Zierz)



Unterscheidung zwischen mikroembolischen Signalen und Artefakten durch ein zusätzliches Sample Volumen

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Frank Uhlmann
geboren am 15. März 1972 in Mittweida/Sachsen

Betreuer: PD Dr. med. D. Georgiadis

Gutachter:

1. Professor Dr. med. H. Podhaisky
2. PD Dr. med. D. Georgiadis
3. PD Dr. med. U. Sliwka (Hamburg)

eingereicht am 04.06.2002
verteidigt am 16.12.2002

urn:nbn:de:gbv:3-000004762

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000004762>]

Kurzreferat

MES sind Ultraschallsignale, die durch die Passage von embolischem Material durch ein beschalltes Gefäßlumen entstehen. Die MES-Detektion ist von klinischer Relevanz, da man mit ihrer Hilfe Operationsverfahren in der Herz- und Carotischirurgie optimieren, den Frühverschluß nach CEA erkennen oder das embolische Risiko von Stenosen hirnversorgender Gefäße abschätzen kann. Derzeit gibt es keine automatisierte Methode, mit deren Hilfe man MES sicher identifizieren und von Artefaktsignalen unterscheiden kann. Diese Studie hatte zum Ziel, eine neuen Methode zur MES-Detektion weiterzuentwickeln und zu testen. Hierzu wurde ein SV in der ACM und ein zusätzliches im Hirnparenchym plaziert. Die Hypothese war, daß Artefaktsignale in beiden Schallfenstern gleichzeitig detektiert werden können, während MES nur in dem im Lumen befindlichen SV detektiert werden können. Zuerst wurde der optimale Abstand zwischen zwei Schallfenstern und die optimale Beschallungstiefe evaluiert. Dazu wurden jeweils 5 Patienten mit unterschiedlichen Einstellungen der Schallfenster untersucht, die sich einer Operation unter Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine unterzogen. Anschließend erfolgten Intensitätsmessungen von MES und Artefaktsignalen in beiden Schallfenstern. Der optimale „cut-off“ zur Unterscheidung zwischen MES und Artefakten wurde mit Hilfe von Receiver-Operating-Characteristic-Curves bei 27% Intensitätsverlust zwischen beiden Schallfenstern bestimmt. Anschließend erfolgte die Testung des „cut-off“ bei verschiedenen Patientengruppen: 10 Patienten, die sich einer geplanten Herzoperation unter Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine unterzogen, 20 Patienten mit künstlichen Herzklappen und 25 Patienten mit potentiellen kardialen oder arteriellen Emboliquellen. Zusammenfassend wurden 1858 MES und 1957 Artefaktsignale ausgewertet, von denen 95,7 bzw. 97,9% sicher identifiziert werden konnten, wobei die Ergebnisse bei Patienten mit potentiellen kardialen oder arteriellen kardioembolischen Emboliquellen weniger erfolgversprechend waren, was wahrscheinlich mit der geringeren Intensität der detektierten MES in diesen Patientengruppen zusammenhängt. Insgesamt konnten vielversprechende Ergebnisse erzielt werden, so daß eine weitere Evaluierung der Methode sinnvoll erscheint.

Uhlmann, Frank: Unterscheidung zwischen mikroembolischen Signalen und Artefakten durch ein zusätzliches Sample Volumen
Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 64 Seiten, 2002

1	Einleitung	1
1.1	Physikalische Grundlagen und Historisches	1
1.2	Die transkranielle Dopplersonographie	2
1.3	Klinische Anwendungen der transkraniellen Dopplersonographie	5
1.3.1	Diagnostik von Stenosen/Verschlüssen der basalen HirngefäÙe	5
1.3.2	Subarachnoidalblutung	6
1.3.3	Vasomotorenreserve	6
1.3.4	Hirntoddiagnostik	7
1.3.5	Hirndruckbestimmung	8
1.3.6	Rechts-Links-Shunt	8
1.3.7	Arteriovenöse Malformationen	9
1.3.8	Funktionelle Studien	9
1.3.9	Detektion mikroembolischer Signale	9
1.4	Embolidetektion	10
1.4.1	Erstbeschreibung	10
1.4.2	In-vitro- und In-vivo-Studien	10
1.4.3	Klinische Relevanz der MES-Detektion	11
1.4.4	Differenzierung Artefakt-Embolus	15
1.5	Differenzierung MES – Artefakt	15
1.5.1	Der menschliche Untersucher	16
1.5.2	Automatische FFT-Analyse	17
1.5.3	Die Nutzung eines neuronalen Netzwerks	18
1.5.4	Der „Multigate“-approach	18
1.5.5	Andere Verfahren	20
2	Zielsetzung der vorliegenden Studie	21
3	Methodik	22
3.1	Technische Daten	22
3.2	Identifizierung von MES	22
3.3	Ableitungen	23
3.3.1	Ableitungen während Herzoperationen	23
3.3.2	Ableitungen bei Patienten mit künstlichen Herzklappen	23
3.3.3	Ableitungen bei Patienten mit einer potentiellen kardialen oder	

arteriellen Emboliquelle	23
3.4 Patienten	24
3.4.1 Beschallung in 40 und 55 mm Tiefe	24
3.4.2 Beschallung in 35 und 50 mm Tiefe	24
3.4.3 Beschallung in 29 und 55 mm Tiefe	25
3.4.4 Evaluierung der Intensität	25
3.4.5 Die Bestimmung des optimalen cut-off	27
3.4.6 Receiver-Operating-Characteristic-Curves	27
3.4.7 Beschallung in 29 und 55 mm zur Anwendung des „cut-off“ intraoperativ	27
3.4.8 Beschallung in 29 und 55 mm zur Anwendung des „cut-off“ bei Trägern einer künstlichen Herzklappe	28
3.4.9 Beschallung in 29 und 55 mm zur Anwendung des „cut-off“ bei Patienten mit einer kardialen oder arteriellen Emboliquelle	28
3.5 Statistische Auswertung	29
4 Ergebnisse	30
4.1 Evaluierung der optimalen Tiefe	30
4.1.1 Schallfensterabstand von 15 mm	30
4.1.2 Schallfensterabstand von 26 mm	30
4.2 Intensitätsmessung in 29 und 55 mm Tiefe zur Festlegung des „cut-off“-Wertes	31
4.2.1 Intensitäten und Intensitätsänderungen	31
4.2.2 Receiver-Operating-Characteristic-Curves	32
4.3 Intraoperative Anwendung des ermittelten „cut-off“	34
4.4 Anwendung des ermittelten „cut-off“ bei Herzklappenpatienten	36
4.5 Anwendung des ermittelten „cut-off“ bei Patienten mit Carotisstenosen oder kardialen Emboliquellen	38
4.6 Zusammenfassung der Ergebnisse	39
5 Diskussion	41
5.1 Klinische Relevanz der MES-Detektion	41
5.2 Die Notwendigkeit einer automatisierten MES-Detektion	41
5.3 Bisherige Methoden zur MES-Identifizierung	42

5.4	Eigene Ergebnisse	42
5.4.1	Der „cut-off“-Wert	43
5.4.2	Die Patientengruppen	43
5.5	Vergleich zur „Bigate“-Methode	44
5.6	Ausblick	45
6	Literaturverzeichnis	46

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
Aa	Arteriae
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
AEP	Akustisch evozierte Potentiale
CEA	Carotisendarterektomie
CO ₂	Kohlendioxid
DAT	Digital Audio Tape
dB	Dezibel
EEG	Elektroenzephalographie
FFT	Fast-Fourier-Transformation
HITS	High intensity transient signals, temporäre Signale hoher Intensität
Hz	Hertz
ICP	Intrakranieller Druck
MES	Mikroembolische Signale
PFO	Persistierendes Foramen ovale
RII	Relativer Intensitätsanstieg
SAB	Subarachnoidalblutung
SV	Sammelvolumen, sample volume
TCD	Transkranielle Dopplersonographie

1 Einleitung

1.1 Physikalische Grundlagen und Historisches

Der Doppler-Effekt beschreibt die Änderung der Frequenz von Wellen bei Reflexion an einem sich bewegenden Objekt. Das Ausmaß der Frequenzänderung der ausgesandten Welle ist proportional zur Geschwindigkeit des Reflektors und hängt von seiner Bewegungsrichtung in Bezug auf die Quelle ab. Bewegt sich ein Objekt auf die Quelle zu, so erhöht sich die Frequenz der am Objekt reflektierten Wellen. Erstbeschreiber dieses Phänomens war der Prager Mathematiker Hans-Christian Doppler, der eine Erklärung für das farbige Licht der von ihm beobachteten Sterne suchte [48].

Neben elektromagnetischen läßt sich dieser Effekt natürlich auch bei Schallwellen, wie zum Beispiel Ultraschallwellen, beobachten. Als Maß für die Frequenzänderung gilt:

$$\Delta f = \frac{2 \times v \times f_0 \times \cos \alpha}{c} \quad (1)$$

Hierbei sind:

v = die Geschwindigkeit des Reflektors (bewegtes Objekt)

f_0 = die Sendefrequenz der Schallquelle

α = der Beschallungswinkel (der Winkel, in dem sich der Reflektor zur Schallquelle bewegt)

c = die Schallgeschwindigkeit.

Die exakte Messung der Geschwindigkeit des Reflektors ist deshalb nur bei genauer Kenntnis des Beschallungswinkels möglich. Idealerweise sollte der Beschallungswinkel $\alpha = 0^\circ$ betragen, da der Kosinus dieses Winkels, der in die Berechnung des Frequenzshifts eingeht, in diesem Fall 1 ist. Je größer der Beschallungswinkel α , desto größer die Abweichung der gemessenen von der realen

Geschwindigkeit. Bei einem Beschallungswinkel $\alpha = 90^\circ$ kann theoretisch keine Geschwindigkeit mehr gemessen werden, da der Kosinus von α 0 ist.

Schon lange gibt es Bemühungen, sich den Doppler-Effekt in der Medizin zunutze zu machen. Erste Versuche zur transkutanen Blutflußmessung mittels Ultraschall stammen bereits aus dem Jahr 1959 von Satomura [148]. Pourcelot entwickelte 1971 ein sogenanntes „continuous-wave Dopplergerät“, mit dem Müller und Keller erstmals nachweisen konnten, daß die Ableitung der A. ophthalmica und ihrer Äste Aufschlüsse über die darunter liegende ACI [138, 127, 97].

Pourcelot berichtete weiterhin, daß es möglich sei, fast alle extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße sowohl zu identifizieren als auch zu beurteilen [139]. Limitierender Faktor in der dopplersonographischen Untersuchung war die durch die zunehmende Gewebetiefe auftretende Abschwächung des Ultraschalls, die durch folgende Formel näherungsweise erfaßt wird:

$$\text{Abschwächung (dB)} = \frac{1}{2} \times \text{Eindringtiefe (m)} \times \text{Schallfrequenz (Hz)} \quad (2)$$

Lange Zeit konnten Gefäße, die sich hinter dem Schädelknochen verbergen, nicht untersucht werden. Der Grund hierfür war, daß mit den bis dahin verwendeten relativ hohen Sendefrequenzen um 7 MHz eine Beschallung durch die knöchernen Strukturen hindurch nicht möglich war.

1.2 Die Transkranielle Dopplersonographie

Das Problem der Schallabschwächung konnte durch die Verwendung niedrigerer Sendefrequenzen (2 MHz) und einer damit verbundenen höheren Intensität des reflektierten Signals gelöst werden. So gelang es Aaslid im Jahre 1982, erstmals die basalen Hirnbasisarterien (Abb. 1) dopplersonographisch zu untersuchen [1]. Die TCD wurde in den achtziger Jahren ständig weiterentwickelt und gehört heute zur klinischen Routine bei der Evaluierung der basalen Hirnarterien. Die Identifizierung der unterschiedlichen Gefäße erfolgt indirekt über Flußrichtung, Flußprofil, Tiefe der Beschallung und Oszillation zuführender extrakranieller Gefäße, was vor allem bei pathologischen Befunden eine große Erfahrung des Untersuchers erfordert. Direkte

Aussagen über das Blutflußvolumen können hierbei nicht gemacht werden, da der Durchmesser der untersuchten Gefäße nicht bekannt ist.

In der klinischen Routine werden bei transkranieller Beschallung meist Frequenzen von 2,0 MHz verwendet. Die Beschallung der intrakraniellen Gefäße ist am menschlichen Schädel an drei verschiedenen Stellen möglich. Die vertebrobasilären Gefäße lassen sich durch das Foramen magnum beschallen (transnuchaler Zugang), der Siphon der ACI und die A. ophthalmica sind über einen transorbitalen Zugang erreichbar. Die Blutflußgeschwindigkeiten der Aa. cerebri mediae, anteriores und posteriores lassen sich am besten bei Beschallung durch die Temporalschuppe darstellen. Hier werden 3 verschiedene Schallfenster unterschieden, ein ohrnahes, ein augennahes und ein mittleres. Beurteilt werden routinemäßig die Flußgeschwindigkeiten und Flußprofile. Aus den systolischen und diastolischen Flußgeschwindigkeiten werden die mittlere Flußgeschwindigkeit, der Pulsatilitäts-Index nach Gosling sowie der Resistance-Index nach Pourcelot bestimmt [76, 139].

Selbst bei den verwendeten niedrigen Frequenzen ist es bei einigen Patienten nicht möglich, ein verwertbares Dopplersignal bei transtemporalem Zugang zu erhalten, wobei unter anderem Alter, Geschlecht und Rasse eine Rolle spielen; die Angaben über die Rate der erfolgreichen Untersuchungen schwankten in der Literatur zwischen 70,9 und 97,3% [26, 145, 91, 18, 85, 113, 78]. Deshalb wurde in jüngster Zeit versucht, mit einer noch niedrigeren Sendefrequenz von 1 MHz die Rate der erfolgreichen transkraniellen Doppleruntersuchungen zu erhöhen [102, 73]. Eine andere Möglichkeit ist die Verwendung von Ultraschall-Kontrastmitteln [144, 143].

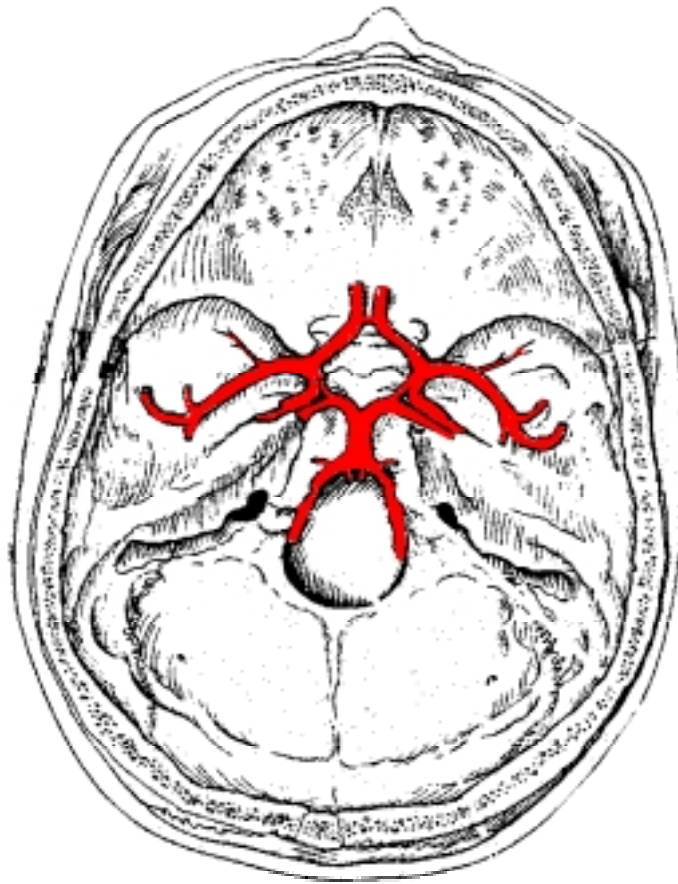


Abb. 1 Aufsicht auf die Schädelbasis mit den basalen Hirnarterien, die den Circulus Willisii bilden

1.3 Klinische Anwendungen der transkraniellen Dopplersonographie

1.3.1 Diagnostik von Stenosen/Verschlüssen der basalen Hirngefäße

Als nichtinvasive Methode spielt die TCD heute eine wichtige Rolle in der Diagnostik zerebrovaskulärer Erkrankungen. In der Lokalisation von intrakraniellen Verschlüssen oder Stenosen kommt der TCD heute eine große Bedeutung zu, zumal sie eine ähnlich hohe Spezifität wie die konventionelle Angiographie aufweist [46, 174]. Häufig können dem Patienten so invasivere und damit mit größeren Risiken behaftete Untersuchungen erspart bleiben.

Hinweise auf Stenosen oder Verschlüsse von Gefäßen geben Änderungen der Strömungsgeschwindigkeit, des Flußprofils sowie das Auftreten von Strömungsstörungen, welche nach Art, Umfang und Klang klassifiziert werden. Stenosen werden nach dem Grad der Flußerhöhung, dem Ausmaß der Strömungsstörungen und ihren hämodynamischen Auswirkungen beurteilt. Aufschluß über letzteres geben unter anderem auch Änderungen des prä- und poststenotischen Flußprofils. Während bei der extrakraniellen ACI eine prozentuale Klassifizierung der Stenosen vorgenommen werden kann, werden intrakranielle Stenosen lediglich in mittel- oder hochgradig eingeteilt.

Eine neuere Anwendungsmöglichkeit der TCD eröffnete sich mit der Etablierung der lokalen bzw. systemischen Lyse beim akuten ischämischen Insult. Während man bei der lokalen intraarteriellen Lyse über ein direktes Angiographie-Monitoring verfügt, bietet sich bei der systemischen intravenösen Lyse das nichtinvasive Monitoring mittels TCD an. Auf diese Art und Weise kann der Zeitpunkt einer eventuellen Rekanalisation genau festgestellt werden, wobei die TCD hierbei eine Methode mit hoher Spezifität darstellt [27]. Dadurch besteht die Möglichkeit, die Wirkung von rtPA präzise zu dokumentieren und die Dosis gegebenenfalls zu modifizieren. Ob zusätzlich eine eigene therapeutische Wirkung des Ultraschalls besteht, wird derzeit noch untersucht [96, 8, 31].

1.3.2 Subarachnoidalblutung

Eine der frühesten Anwendungen der TCD ist aus der Intensivmedizin bekannt, wo sie als wichtige Untersuchungsmethode bei Patienten mit SAB dient [2].

Eine gefürchtete Komplikation einer SAB sind Vasospasmen, die zwischen 2 und 17 Tage nach SAB auftreten können [188, 133]. Ca. 30% der Patienten mit initialer SAB entwickeln fokale neurologische Defizite. Die TCD bietet die Möglichkeit, Vasospasmen zu diagnostizieren. Beginnende Vasospasmen können anhand einer Erhöhung der Flußgeschwindigkeit und der Pulsatilität in den betroffenen Gefäßen erkannt werden, dadurch lassen sich Patienten mit einem erhöhten Risiko ischämischer Defizite identifizieren [6, 79, 80]. Da die TCD nicht invasiv ist, erlaubt sie zudem regelmäßige Verlaufsuntersuchungen.

1.3.3 Vasomotorenreserve

Zur Testung der zerebralen Autoregulation eignet sich Kohlendioxid, welches ein potenter Vasodilatator ist. Durch Beutelrückatmung oder Einatmung eines mit CO₂ angereicherten Gasgemisches (Carbogen-Gas) werden die zerebralen Arteriolen zur Dilatation provoziert. Wenn diese jedoch bereits unter Ruhebedingungen maximal dilatiert sind, führt dieses Provokationsmanöver zu keinem weiteren Effekt (normalerweise Erhöhung der dopplersonographisch gemessenen Strömungsgeschwindigkeit), die sogenannte CO₂- oder Vasomotorenreserve ist erschöpft. Die Änderung der mittleren Blutflußgeschwindigkeit pro mm Hg CO₂ ist ein Maß dafür, inwieweit die Vasomotorenreserve (CO₂-Reaktivität) bereits eingeschränkt oder sogar erschöpft ist. Anstelle von CO₂ kann auch Acetazolamid, ein Hemmer der Karboanhydrase, verwendet werden [169, 137].

Anwendung finden beide Methoden vorwiegend in der Beurteilung der Auswirkungen von Carotisstenosen auf die zerebrale Hämodynamik. So gilt eine herabgesetzte zerebrale Autoregulation als Indikator für ein erhöhtes Risiko, einen hämodynamisch bedingten ischämischen Insult zu erleiden [189].

1.3.4 Hirntoddiagnostik

Eine weitere Anwendung der TCD ist die Feststellung des zerebralen Kreislaufstillstandes im Rahmen der Hirntoddiagnostik [82, 86]. Diese Methode ist Mitte der 80er Jahre beschrieben worden, 1991 wurde sie von der Bundesärztekammer als Zusatzuntersuchung in die „Richtlinien zur Feststellung des Hirntodes“ aufgenommen [193]. Eine Ultraschall-Untersuchung wird die klinische Hirntoddiagnostik nie ersetzen können, aber unter Beachtung einiger technischer Einschränkungen (Probleme mit Schallfenster, falsch-negative Befunde, Untersucherreliabilität) kann die Methode dem Intensivmediziner wertvolle zusätzliche diagnostische Informationen über die klinische Untersuchung hinaus liefern. Im Gegensatz zu anderen Zusatzverfahren (EEG, AEP) bietet die TCD zudem den Vorteil, daß sie auch bei intoxikierten Patienten sicher anwendbar und unabhängig von der Art der zerebralen Schädigung ist. Die Zuverlässigkeit dieser Methode wurde erst kürzlich von der Forschungsgruppe Neurosonologie des Weltverbandes für Neurologie betont [54].

Das Prinzip der Untersuchung basiert auf der Tatsache, daß es bei einem den zerebralen Perfusionsdruck übersteigenden Hirndruck zum zerebralen Kreislaufstillstand kommt. In zeitlicher Abfolge finden sich bei steigendem ICP folgende Befunde [192]:

1. Zunahme der Pulsatilität des Blutflusses durch Reduktion des diastolischen Flußanteils. Erreicht der ICP den diastolischen Blutdruck, ist ein Blutfluß nur noch während der Systole sichtbar.
2. Pendelfluß: Überschreitet der ICP den diastolischen Blutdruck, kommt es zum Pendeln des Blutflusses.
3. Systolische Spikes: Bei weiterer Reduktion der Blutbewegung kommt es zu charakteristischen kurzen systolischen Spitzen. Der langsame und länger dauernde Blutrückfluß ist dann aufgrund des high-pass-filterings nicht mehr sichtbar.
4. Bei noch höheren intrakraniellen Druckwerten sistiert der zerebrale Blutfluß völlig und es kann kein Flußsignal mehr abgeleitet werden. Hierbei sind aber falsch positive Befunde leicht möglich.

1.3.5 Hirndruckbestimmung

Immer wieder hat es Versuche gegeben, mit Hilfe der TCD und des arteriellen Blutdrucks Rückschlüsse auf den zerebralen Perfusionsdruck zu ziehen und, im Idealfall, den ICP messen zu können [4, 89, 41]. Auf diese Art und Weise wäre es möglich, die direkte, invasive Messung zu vermeiden. So wurde z.B. von Schmidt et al. eine Methode vorgestellt, mit deren Hilfe es möglich ist, spezifische Charakteristika der ICP-Kurven (A- und B-Wellen) zu simulieren [149]. Die Simulation einer intrakraniellen Druckkurve, deren Grundlage einzig bestimmte Charakteristika der Doppler-Flußkurven sowie der arterielle Blutdruck sind, ist bisher aber nur unter streng definierten Bedingungen (Herzfrequenz, Blutdruck, Reservekapazität, Grunderkrankung) möglich, so daß ein routinemäßiger Einsatz dieser noch jungen Technik derzeit noch nicht möglich ist.

1.3.6 Rechts-Links-Shunt

Als eine weitere Ursache für ischämische Schlaganfälle werden neben kardialen und arterio-arteriellen Embolien sogenannte „paradoxe“ Embolien durch ein persistierendes offenes Foramen ovale angenommen [87, 28]. Der Nachweis eines solchen erfolgt meist mittels transösophagealer Echokardiographie. Als weniger aufwendig und invasiv erweist sich der Nachweis eines PFO mittels TCD, wobei dies bei sorgfältiger Durchführung mit einer 100%igen Sensitivität und 65%igen Spezifität erfolgt [30, 178, 52]. Hierbei findet ein nicht lungengängiges, galaktosehaltiges Ultraschallkontrastmittel (Echovist®) Verwendung, welches dem Patienten in den venösen Kreislauf injiziert wird. Bei Erreichen des rechten Vorhofs wird durch ein Valsalva-Manöver des Patienten der Druck im rechten Vorhof erhöht. Bei Vorhandensein eines offenen Foramen ovale (Rechts-Links-Shunt) tritt Kontrastmittel ohne vorherige Lungenpassage direkt in den arteriellen Kreislauf über. Mit Hilfe der TCD können dann die charakteristischen HITS nach einer sehr kurzen Zeitspanne in der A. cerebri media detektiert werden. Zugleich kann die hämodynamische Relevanz eines offenen Foramen ovale abgeschätzt werden [90, 151].

1.3.7 Arteriovenöse Malformationen

Mit Hilfe der TCD lassen sich indirekte Hinweise auf bestehende arteriovenöse Malformationen finden, außerdem kann die hämodynamische Bedeutung dieser vaskulären Mißbildungen abgeschätzt werden [120, 112]. Zudem können pathophysiologische Zusammenhänge besser erfaßt werden, es fand sich z.B. kein Beleg für das früher postulierte „steal“-Phänomen, welches für nicht blutungsbedingte fokalneurologische Defizite verantwortlich sein soll [121]. Desweiteren können Untersuchungen vor und nach Operation zur Verlaufskontrolle erfolgen [181].

1.3.8 Funktionelle Studien

Bei sogenannten funktionellen Doppleruntersuchungen werden Änderungen der Flußgeschwindigkeit in der A. cerebri media oder der A. cerebri posterior registriert, die nach Darbietung eines entsprechenden Stimulus auftreten [3, 34, 83, 98]. Während die zeitliche Auflösung bei der Doppler-Untersuchung relativ hoch ist, ist die räumliche Auflösung nur gering und verringert dadurch die potentiellen Möglichkeiten dieser Ultraschall-Anwendung.

1.3.9 Detektion mikroembolischer Signale

Mitte der 80er Jahre wurden während Carotisendarteriektomien und Operationen am offenen Herzen erstmals kurzdauernde Signale hoher Intensität beschrieben, sogenannte „high intensity transient signals“, die nicht von Artefakten herzurühren schienen. Es wurde angenommen, daß es sich bei diesen HITS um sogenannte mikroembolische Signale handelt, die von embolischem Material herrühren, welches das beschallte Lumen passierte. Basierend auf dieser Hypothese, erhoffte man sich die Möglichkeit, zum ersten Mal arterielle Embolisation als mögliche Ursache zerebraler Durchblutungsstörungen direkt nachweisen zu können. Im folgenden soll auf diese Methode genauer eingegangen werden.

1.4 Embolidetektion

1.4.1 Erstbeschreibung

HITS wurden erstmals 1986 während CEA beschrieben [135]. Dabei handelte es sich um kurzdauernde Signale mit einer im Vergleich zum Hintergrundsignal des Blutflusses deutlich höheren Intensität. Die Beschreibung von HITS während kardiopulmonalem Bypass erfolgte zuerst 1987 und wurde durch weitere Veröffentlichungen bestätigt [136, 140, 42, 84]. Padayachee stellte bereits 1986 die Hypothese auf, daß es sich dabei um kleinste Luftbläschen handelte, die bei Operationen zu Beginn des Shunts in die Blutbahn gelangten [135]. 1987 untermauerte sie diese Hypothese mit der Beobachtung, daß die Zahl der detektierten HITS bei Verwendung eines arteriellen Filters und einer „Blasenfalle“ reduziert wurde [136]. Auch hing die Anzahl der HITS von der Art der verwendeten Oxygenatoren (Membran- oder Blasenoxxygenatoren) ab.

1.4.2 In-vitro- und In-vivo-Studien

Nach der Beschreibung der HITS während Operationen am Herzen und an der ACI galt es, die Hypothese von Padayachee zu evaluieren, daß diese Signale tatsächlich durch die Passage von embolischem Material durch das beschallende Lumen entstehen und nicht etwa Artefaktsignale sind, die zum Beispiel bei Manipulationen an den Ultraschallsonden entstehen. 1991 zeigten Russell et al. in einer Tierstudie an Kaninchen, daß kleinstes embolisches Material aufgrund seiner höheren akustischen Impedanz zu einem Signal höherer Intensität führt als das strömende Blut [146]. Sie konnten zudem nur dann HITS detektieren, wenn sie embolisches Material (Blutgerinnsel, Fett, Luft) in den Kreislauf eingebracht hatten. Das Erscheinen der HITS war nicht an den Herzzyklus gebunden. Damit wiesen sie nach, daß die Detektion der HITS zwingend das Vorhandensein von embolischem Material voraussetzt. Diese Ergebnisse wurden 1993 auch von Markus et al. anhand eines in-vitro Kreislauf-Modells bestätigt [114].

Sowohl Russell als auch Markus fanden in ihren Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen der Größe des von ihnen verwendeten embolischen Materials und der Intensität der HITS, bei Markus hatte die Größe des Embolus

zusätzlich Einfluß auf deren Amplitude und Dauer [117, 114, 146]. Ebenso spielte offenbar das zugrundeliegende Material der Emboli für die Intensität der HITS eine wichtige Rolle: Luft- oder Fettemboli verursachten HITS deutlich höherer Intensität im Vergleich zu thrombotischem Material [146].

Da mit diesen Untersuchungen nachgewiesen werden konnte, daß es sich bei den mittels TCD detektierbaren HITS um Signale handelt, deren Ursache die Passage von embolischem Material durch das beschallte Lumen ist, werden diese Signale nach einem internationalen Consensus-Treffen als MES bezeichnet [35].

1.4.3 Klinische Relevanz der MES-Detektion

1. MES bei Herzoperationen

Die klinische Relevanz der MES-Detektion während Herzoperationen unter Verwendung eines kardiopulmonalen Bypasses gilt mittlerweile als gesichert [136, 140]. Hier korreliert das Auftreten von MES mit bestimmten Operationsphasen, z.B. bei Wiedereröffnung der Aorta nach erfolgtem Bypass [13, 184]. Mit Hilfe der MES-Detektion ließen sich dabei Vorteile bestimmter Operationstechniken zeigen, so etwa der Bypassoperation ohne Herz-Lungen-Maschine, der anterograden statt retrograden Perfusion und der Kanülierung der distalen Aorta statt der Aorta ascendens [187, 21, 12, 19]. Padayachee wies auf die Unterschiede zwischen Membran- und Blasenoxxygenatoren hin, sowie auf den Nutzen arterieller Filter [136]. Pugsley beschrieb eine quantitative Abnahme von MES bei Verwendung arterieller Filter, was nach den Beobachtungen von Harrison zu einer Verbesserung des neuropsychologischen Outcomes führt [140, 84]. Der Zusammenhang zwischen Zahl der MES und der Inzidenz von neuropsychologischen Defiziten gilt mittlerweile als gesichert [141, 32, 23, 92]. Prä- und postoperative MR-Untersuchungen zeigten zudem einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Zahl der MES und der Zahl der neu aufgetretenen ischämischen Läsionen [177]. Auch zwischen Zahl der MES und Dauer des stationären Aufenthalts fand sich ein signifikanter Zusammenhang [14].

2. MES während CEA

Die Detektion von MES während CEA wurde erstmals von Padayachee et al. und Spencer et al. beschrieben [135, 171]. Dabei konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen intraoperativ detektierten MES und neu aufgetretenen postoperativen Läsionen im MRT gezeigt werden [129, 5, 29]. Vor allem bei der Früherkennung des perioperativen Schlaganfalls und des drohenden thrombotischen Verschlusses des operierten Gefäßes kann die Detektion von MES unmittelbar postoperativ eine wichtige Hilfe sein [110]. Gestützt auf diese Ergebnisse, behandelten Lennard et al. Patienten, bei denen >6 MES/10 Minuten postoperativ detektiert wurden, mit Dextran-Infusionen und konnten so sowohl die Zahl der MES, als auch die Inzidenz postoperativer Gefäßverschlüsse signifikant senken [108, 109]. Hayes et al. konnten mit Hilfe dieser Methode die postoperativen thrombotisch bedingten Schlaganfallkomplikationen an 600 konsekutiv untersuchten Patienten mit CEA von 2,7% auf 0% senken [88].

Neben der konventionellen CEA sind MES auch bei der Carotisangioplastie beschrieben worden [116]; deren Anzahl ist signifikant höher, verglichen zu der CEA [37]. Eine Auswirkung auf die Inzidenz postoperativer neuropsychologischer Defizite konnte in den bis jetzt vorliegenden Studien aber nicht nachgewiesen werden [38].

3. MES bei Trägern künstlicher Herzklappen

Die Detektion von MES bei Patienten mit künstlichen Herzklappen wurde bereits 1990 beschrieben [15]. Da diese Patienten mit einem erhöhten Risiko thrombembolischer Komplikationen leben, erhoffte man sich von der MES-Detektion mittels TCD Aufschluß über das individuelle Risiko eines embolischen Hirninfarktes zu erhalten. Es fanden sich eine Abhängigkeit der Zahl der MES von Fabrikat und Position der verwendeten Klappe, aber nicht von anderen klinischen Parametern (Patientenalter, aktuelle antihämostatische Medikation, Herzrhythmus) [61, 164].

Der Einfluß der MES-Anzahl auf die neurologische Symptomatik bleibt Gegenstand der Diskussion. Während zwei Studien berichteten, daß die Zahl der detektierten MES bei symptomatischen Patienten höher ist als bei asymptomatischen [161, 22], konnten andere Studien dies nicht bestätigen [61, 66, 164]. In zwei Studien fanden sich auch Hinweise darauf, daß die Zahl der MES Einfluß auf neuropsychologische Defizite bei diesen Patienten habe, allerdings war die Zahl der untersuchten

Patienten zu klein [43, 44]. Letztlich bleibt die klinische Relevanz der Detektion von MES bei Patienten mit künstlichen Herzklappen vorerst unklar [61, 72, 160, 164, 132, 56, 10].

4. MES bei Patienten mit Stenosen der extra- und intrakraniellen hirnversorgenden Gefäße

Eine Patientengruppe, bei der die klinische Relevanz der Detektion von MES als erwiesen gilt, ist jene mit Stenosen der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße [180, 153-155]. Hier kommt es zu arterio-arteriellen Embolien, die von atherosklerotisch veränderten Gefäßen stammen, meist im Verlauf der ACI bzw. an der Carotisbifurkation [134]. Bei neurologisch symptomatischen Patienten mit Stenosen der ACI fand sich ein Zusammenhang zwischen der Plaquemorphologie und der Zahl der detektierten MES [159, 183]. Bei diesen Patienten fanden sich zudem signifikant mehr MES als bei asymptomatischen Patienten [155, 57, 63]. Unter den asymptomatischen Patienten wiederum ließ sich eine Hoch-Risiko-Gruppe mit einer vergleichsweise hohen Zahl von MES definieren [158, 126]. Auch konnte gezeigt werden, daß nach CEA die Zahl der detektierten MES signifikant zurückgeht bzw. eliminiert wird [154, 185, 63].

Beschrieben worden sind MES auch bei hochgradigen Stenosen im Bereich der intrazerebralen basalen Gefäße [106, 130, 163, 47, 182]. Dabei fanden sich Hinweise darauf, daß die Zahl der detektierten MES von der embolischen Aktivität der stenosierenden Läsion abhängt, allerdings konnte dies bisher nicht in größeren Studien nachgewiesen werden. Bei Patienten mit Carotidisdissektion fand sich eine MES-Prävalenz von ca. 60%, wobei MES bei Patienten mit ischämischen Ereignissen häufiger detektiert wurden als bei asymptomatischen Patienten. Die Behandlung mit Aspirin oder Antikoagulantien führte zu einer Abnahme der MES-Anzahl [173, 105].

5. MES bei Patienten mit potentiellen kardioembolischen Quellen

Bei nativen kardialen Emboliquellen wurden ebenfalls MES detektiert, die Prävalenz beträgt hierbei, abhängig von der Art der Erkrankung, ca. 30% [67, 39]. Der Nachweis eines klinischen Nutzen steht aus; mehrere Studien zeigten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Zahl der detektierten MES und eventuell auftretenden thromboembolischen Ereignissen [179, 67, 160, 39]. Zwar berichteten

Nadareishvili et al. über einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Zahl detektierter MES und einer niedrigen linksventrikulären Ejektionsfraktion bei Patienten mit akutem Herzinfarkt, dies konnte in einer anderen Studie aber nicht bestätigt werden [131, 103].

6. MES beim akuten Schlaganfall

Inwieweit die Detektion von MES beim akuten Schlaganfall klinisch relevante Ergebnisse liefern kann, ist ebenfalls untersucht worden. So konnte zum Beispiel gezeigt werden, daß die Zahl der MES auch von der Ätiologie des Schlaganfalls abhängt. In der Pathogenese des zerebralen Insults lassen sich nach der TOAST-Classification von 1993 fünf Subtypen unterscheiden, deren Klassifizierung eng mit dem zugrundeliegenden Pathomechanismus verbunden ist [7]: Grosset et al. konnten bei 8 Patienten mit lakunärem Hirninfarkt keine MES detektieren, was diese These untermauert [81]. Diese Ergebnisse wurden später von Kaposzta et al. bestätigt [93]. Weiterhin konnte belegt werden, daß die Zahl detektierter MES mit zunehmender Zeit nach dem Ereignis abnimmt [93, 162]. Zwei Studien konnten keine prognostische Wertigkeit von MES beim akuten Schlaganfall nachweisen. Delcker et al. fanden jedoch einen Zusammenhang zwischen der MES-Anzahl und dem neurologischen Status bei Aufnahme (Barthel-Index, Scandinavian Stroke Scale) [45, 111]. Außerdem wurde ein Zusammenhang zwischen der Zahl detektierter MES und dem Ausmaß der Behinderung bei Entlassung aus dem Krankenhaus gefunden [152].

7. MES zur Therapieevaluierung

Ein weiteres interessantes Anwendungsgebiet der transkraniellen MES-Detektion ist die Therapie-Evaluierung bei Risikopatienten. Ein eindeutiger Effekt von antithrombotisch wirksamen Medikamenten auf die Zahl der detektierten MES konnte bisher nicht nachgewiesen werden [175, 128]. Siebler et al. berichteten von der Abnahme der MES-Zahl bei einem Patienten mit symptomatischer Mediastenose nach intravenöser Heparin-Gabe [156]. Koch et al. beobachteten einen Rückgang der MES-Anzahl unter Heparin-Gabe bei einem Patienten mit Dissektion der ACI [104]. Georgiadis et al. konnten jedoch keinen Zusammenhang zwischen MES-Anzahl und intravenösem Heparin bei einem Patienten mit Stenose der ACI nachweisen [60]. Goertler et al. beschrieben 1999 einen Effekt von intravenöser Acetylsalicylsäure auf

die Zahl detektierter MES [75]. In einer kürzlich erschienenen Studie wiesen Kaposzta et al. den Effekt von L-Arginin und S-Nitrosogluthathionen auf die Zahl detektierter MES bei Patienten mit Carotisstenosen nach [94]. Diese Studie zeigt beispielhaft, auf welche Art und Weise die Detektion von MES bei der Therapieevaluierung antithrombotisch wirksamer Medikamente eingesetzt werden kann.

8. Weitere Anwendungsgebiete der MES-Detektion

MES wurden bei verschiedenen invasiven Eingriffen, u.a. Carotisangiographie, Embolisation zerebraler Aneurysmata, Herzkatheter-Untersuchungen, PTCA, detektiert [101, 68, 194, 59, 17]. Außerdem wurden MES auch bei verschiedenen anderen Patientengruppen beschrieben, z.B. Polyzythaemia vera, nach Frakturen (Fettemboli), bei Anti-Phospholipid-Syndrom, Eisenmenger-Syndrom, Behcet-Syndrom, periphere arterielle Verschlusskrankheit [150, 58, 170, 53, 107, 9]. Inwiefern dies klinisch relevant ist, muß noch evaluiert werden.

1.4.4 Differenzierung Artefakt - Embolus

Um die MES-Detektion in der klinischen Routinetätigkeit anwenden zu können, ist es notwendig, MES eindeutig zu identifizieren und von Artefaktsignalen zu unterscheiden. Die hierzu vorliegenden Studienergebnisse sollen in den folgenden Abschnitten genauer vorgestellt werden.

1.5 Differenzierung MES - Artefakt

Zwei Probleme spielen bei der Identifizierung von MES eine Rolle. Sowohl Artefaktsignale als auch MES imponieren als temporäre Signale von hoher Intensität, sogenannte HITS. Zuerst müssen diese HITS bei der TCD vom „normalen“ Hintergrundsignal des strömenden Blutes differenziert werden, was vor allem bei Signalen relativ geringer Intensität problematisch sein kann. Anschließend muß die Differenzierung von MES und Artefakten erfolgen. Artefaktsignale entstehen durch Manipulationen an den Ultraschallsonden, aber auch durch Bewegungen (Husten, Räuspern, Reden, Schnarchen) des Patienten. Während der intraoperativen Ableitung kommt Elektrokauterung hinzu. Entscheidend ist die sichere Identifizierung

von MES. Um diese eindeutig identifizieren zu können, sind verschiedene Methoden beschrieben worden: 1. die Auswertung durch den erfahrenen Untersucher, 2. die automatisierte FFT-Analyse durch speziell entwickelte Software, 3. die Nutzung eines neuronalen Netzwerks, 4. den sogenannten „bigate-approach“.

1.5.1 Der menschliche Untersucher

Der erfahrene Untersucher ist noch immer der Goldstandard bei der Identifizierung von MES. Die Auswertung und Identifizierung der MES erfolgt dabei nach folgenden international gültigen Kriterien, die beim 9. Internationalen Symposium über zerebrale Hämodynamik festgelegt wurden [35]:

1. Dauer kleiner als 300 ms.
2. Amplitude mindestens 3 dB über dem Signal des Blutflusses
3. unidirektionales Signal im Doppler-Geschwindigkeits-Spektrum
4. typisches akustisches Geräusch
5. variables Auftreten von MES im Herzzyklus.

Diese Kriterien sind das Ergebnis verschiedener Studien in den vergangenen Jahren, in denen versucht wurde, eine möglichst präzise Definition von MES auszuarbeiten, um eine sichere Differenzierung von Artefakten zu erleichtern. Die Zuordnung ist bisher nur durch den menschlichen Untersucher möglich, der unter Beachtung der oben genannten Kriterien MES mit großer Sicherheit identifizieren kann.

Diese Form der Auswertung bringt jedoch Nachteile mit sich. Die genaue Auswertung der Daten erfolgt derzeit offline, so daß neben dem erfahrenen Untersucher, der die Ableitung überwachen muß, ein weiterer für die Auswertung der Daten benötigt wird. Damit ist die MES-Detektion ein sehr kosten- und zeitaufwendiges Verfahren. Aus diesem Grund wird seit einiger Zeit versucht, Methoden zu entwickeln, mit denen eine automatische Detektion und sichere Identifizierung von MES möglich ist.

1.5.2 Automatische FFT-Analyse.

RB11-Software, TC 2000, EME

Brucher et al. beschrieben 1993 ein Verfahren zur MES-Identifizierung und automatischen Artefakterkennung [24]. Jedes einzelne Spektrum einer TCD lässt sich mit Hilfe eines Algorithmus, der so genannten Fast-Fourier-Transformation, in 128 einzelne Punkte zerlegen, deren maximale Amplituden und Frequenz dann im Frequenz-Zeit-Spektrum eines transkraniellen Dopplers sichtbar sind. Mit Hilfe einer automatischen Analyse der 128 Punkte wurde versucht, MES eindeutig zu identifizieren. Bei dieser Methode wird in einem ersten Schritt jeder Anstieg der relativen Signalstärke in Dezibel registriert, der in der Intensitäts-Zeit-Kurve die charakteristische Glockenform des Embolus aufweist (Abb. 2). In einem zweiten Schritt wird in dem betreffenden Abschnitt die maximale Intensität ober- und unterhalb der Nulllinie gemessen. Je nach Ergebnis wird das Ereignis dann als Artefakt oder Embolus gewertet.

Pioneer, Version 2.10, EME

Eine andere Methode nutzt ebenfalls zwei Algorithmen zur Identifizierung von MES. Im ersten Schritt wird hier jedes Signal registriert, welches die Signalstärke des Hintergrundes um einen vorgegebenen Mindestwert (Schwellenwert, threshold) überschreitet. Anschließend folgt der sogenannte Artefakt-Verwerfungs-Mechanismus, bei dem ebenfalls die Signalintensitäten ober- und unterhalb der Nulllinie miteinander verglichen werden. Bei Überschreitung eines Artefakt-Verwerfungs-Levels werden diese Signale zurückgewiesen; alle anderen werden als MES gezählt.

Bisher erhältliche Software-Versionen sind auf ihre Sensitivität und Spezifität bei der automatischen Embolusdetektion untersucht und miteinander verglichen worden [186]. Dabei erreichten sie nicht die zur klinischen Nutzung als „stand-alone-system“ notwendige Sensitivität und Spezifität.

1.5.3 Nutzung eines neuronalen Netzwerks

Diese Methode wurde im Jahr 1994 von Siebler beschrieben [157]. Es wurden im neuronalen Netzwerk Signale eingespeist, die vorher ausgewertet und als Embolus, Artefakt oder normal definiert worden waren. Auf diese Weise wurde das Netzwerk darauf trainiert, MES von Artefakten zu unterscheiden. Ein Vorteil ist, daß das System „lernfähig“ ist, so daß es entsprechend der sehr unterschiedlich konfigurierten MES modifiziert werden kann. Allerdings birgt dies auch den Nachteil, daß die Identifizierung von MES subjektiv erfolgt, da die Grenzen, innerhalb der MES identifiziert werden, vom menschlichen Beobachter definiert sind. Auch bleibt zu evaluieren, wie das System bei schnellen Abfolgen von MES, wie intraoperativ häufig zu beobachten, funktioniert.

Die Methode wurde von Georgiadis et al. im Vergleich zum menschlichen Untersucher getestet, wobei weder signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchern noch zwischen den Untersuchern und dem neuronalen Netzwerk gefunden wurden [64]. In der schon erwähnten Studie von van Zuilen et al. erreichte das neuronale Netzwerk (integriert im Embotec) eine Sensitivität von 62% [186]. In einer ähnlichen Studie berichteten Kemény et al. eine Sensitivität und Spezifität von 73,4 respektive 85% [99].

1.5.4 Der „Multigate“-approach

Diese Methode wurde 1994 von Aaslid auf dem Kongreß der „Europäischen Gesellschaft für Neurosonographie und zerebrale Hämodynamik,“ beschrieben. Hierbei wird ein Gefäß simultan in zwei unterschiedlichen Tiefen beschallt. Sowohl das proximale als auch das distale Doppler-Spektrum werden aufgezeichnet. Bei der Identifizierung von MES macht man sich den Umstand zunutze, daß ein mikroembolisches Signal im distal gelegenen SV erst mit einer gewissen zeitlichen Verzögerung detektiert wird (time delay), während Artefakte in beiden SV zugleich detektiert werden (Abb. 2). Das sogenannte time delay errechnet sich hierbei aus dem Abstand zwischen den SV und der Blutflußgeschwindigkeit. Vorteile der Methode sind die klar definierten Kriterien und die relativ leichte Anwendbarkeit. Echte MES werden jedoch anhand dieser Methode nicht als solche erkannt, wenn das

embolische Material nicht dem Verlauf des beschallten Gefäßes, sondern einem Gefäßast folgt.

In verschiedenen Untersuchungen wurde das Verfahren „offline“, d.h. in nicht-automatisierter Anwendung, getestet. Smith et al. fanden für MES ein time delay von 11 ms und für Artefakte ein time delay von 0,1 ms [166]. Georgiadis et al. erreichten bei der Identifizierung von MES eine Sensitivität und Spezifität von 98,1 respektive 98,8 % [65]. Molloy and Markus fanden in einem Kreislaufmodell eine 100%ige Sensitivität und Spezifität, bei Anwendung bei Patienten mit künstlichen Herzklappen erreichten sie eine Sensitivität/Spezifität von 98,9% bzw. 99% und bei Patienten mit Carotisstenosen von 94% bzw. 99% [125]. Die MES eingerechnet, die nur im proximalen SV detektiert werden konnten, reduzierte sich die Sensitivität bei Herzklappenpatienten auf 75,2% und bei Patienten mit Stenosen der ACI auf 92,6%.

Als stand-alone-System getestet (die Identifizierung von MES erfolgt „online“ während der Ableitung), erreichte diese Methode eine Sensitivität und Spezifität von 64% und 78,5% respektive [70]. Droste et al. fanden eine Sensitivität und Spezifität der Methode als stand-alone-System von 74,3 und 59,9% [50].

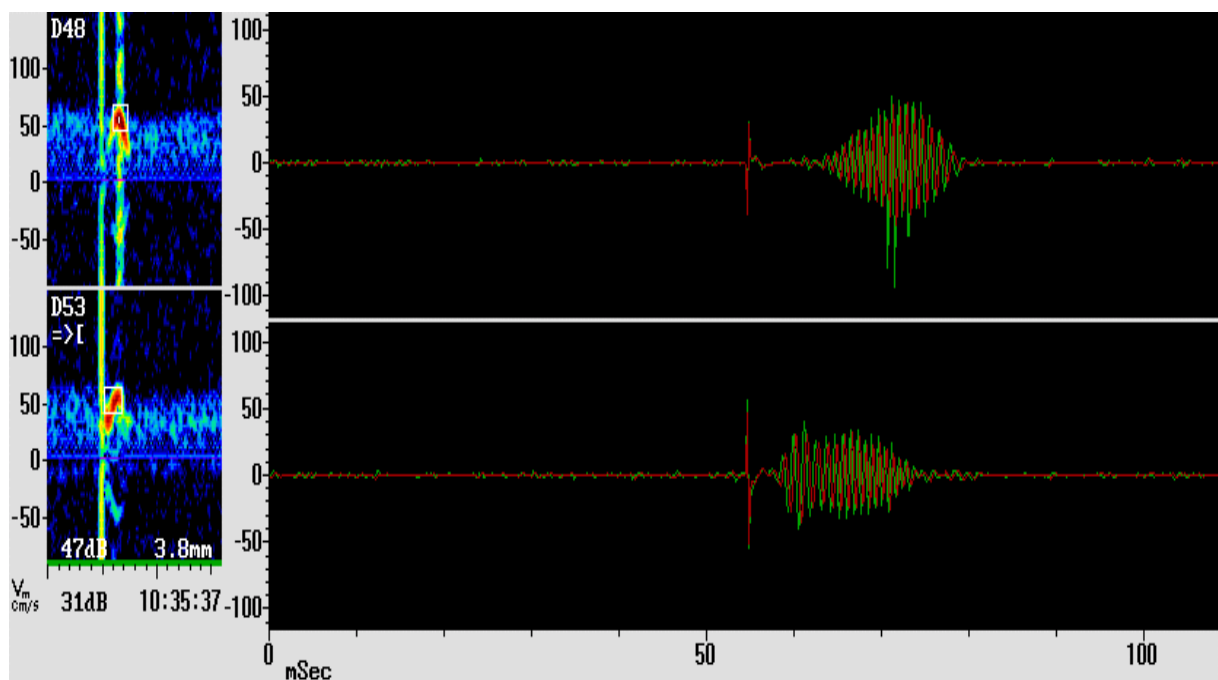


Abb. 2 Typische Glockenform eines Embolus. Detektion erfolgte mit Bigate Methode, erkennbar ist die zeitliche Verzögerung im distalen (oberen) SV in 48 mm Tiefe gegenüber dem proximalen SV in 53 mm Tiefe. Erkennbar auch die gleichzeitige Detektion des Artefaktsignals proximal und distal.

1.5.5 Andere Verfahren

Im Laufe der Jahre sind eine Reihe weiterer Verfahren zur automatisierten MES-Detektion beschrieben worden. Eine Methode, die ebenfalls den charakteristischen Signalanstieg von MES zur Unterscheidung von Artefakten nutzte, wurde von Markus et al. 1993 getestet [115]. Keunen et al. führten das „Nonlinear Forecasting“ als alternative Methode zur MES-Identifikation ein [100]. Kürzlich vorgestellt wurde ein Verfahren, das die Pseudo-Wigner-Analyse statt der bisher verwendeten FFT-Analyse zur Identifikation von MES nutzt [123]. Markus et al. versuchten, mittels Frequenzfiltern die MES-Identifikation zu verbessern, was auch in einem Online-System zu guten Ergebnissen führte [119, 40].

Russel und Brucher beschrieben eine Methode, die auf der Platzierung eines zusätzlichen SV, nicht in der A. cerebri media, sondern außerhalb der basalen Gefäße (im Hirnparenchym) basiert [25]. Sie stellten die Hypothese auf, daß MES nur in dem im Gefäß plazierten SV, Artefakt-Signale hingegen in beiden SV zu detektieren wären. Sie beobachteten jedoch, daß MES in dem willkürlich plazierten SV ebenfalls detektiert wurden, allerdings mit veränderter Intensität. Die Intensität von MES war deutlich höher im SV, welches im Gefäß plaziert war; das Gegenteil galt für die Artefakt-Signale.

2 Zielsetzung der vorliegenden Studie

Zugrundegelegt sind dieser Studie die Untersuchungen von Russell und Brucher, die ein zusätzliches SV, ein sogenanntes „reference“-gate, für ihre Messungen verwendeten [25].

Mit der vorliegenden Studie soll auf dem Boden dieser Beobachtungen eine Methode entwickelt werden, um Artefakte und MES präziser als bisher voneinander unterscheiden zu können. Im einzelnen sollen dabei folgende Fragen beantwortet werden:

1. Können MES und Artefakte anhand ihres Auftretens in einem im Hirnparenchym und einem im Gefäß platzierten SV unterschieden werden?
2. Falls ja, lassen sich Sensitivität und Spezifität in der Identifizierung von MES durch eine Vergrößerung des Abstandes zwischen den beiden SV verbessern?
3. Führt es zu einer Verbesserung von Sensitivität und Spezifität, wenn man als ein Kriterium zur Unterscheidung von MES und Artefakten nicht nur ihre Detektion im im Parenchym gelegenen SV heranzieht, sondern auch den unterschiedlichen Intensitätsanstieg der in beiden Schallfenstern detektierten Signale?
4. Falls ja, wo liegt in diesem Fall der Grenzwert („cut-off“) der Intensitätsänderung, mit welchem MES und Artefakte mit maximaler Sensitivität und Spezifität unterschieden werden?
5. Mit welcher Sensitivität und Spezifität unterscheidet man MES und Artefakte bei unterschiedlichen Patientengruppen mit Hilfe der entwickelten Methode? Gibt es Unterschiede bei den einzelnen Patientengruppen?

3 Methodik

3.1 Technische Daten

Die Untersuchungen wurden mit einem Multi-Dop X4 der Firma DWL (Sipplingen, Deutschland) durchgeführt. Dabei wurde die Software TCD-8.00q der gleichen Firma für sämtliche Ableitungen benutzt.

Die A. cerebri media wurde mit einem gepulsten Doppler mit einer Sendefrequenz von 2 MHz über einen transtemporalen Zugang beschallt. Dabei wurde jeweils die Seite gewählt, auf der sich die A. cerebri media am besten darstellen ließ. Die Befestigung der Sonde erfolgte über ein von der Firma DWL entwickeltes LAN-Gestell, mit dessen Hilfe die Sonden fest am Kopf des Patienten fixiert werden können. Als wasserlösliches Kontaktmedium für die Übertragung der Ultraschallwellen wurde Aquasonic 100 (Parker Laboratories Inc., Orange, New Jersey, USA) verwendet.

Die Tiefe der Beschallung variierte zwischen 29 und 40 mm im Parenchym sowie 50 und 55 mm in der A. cerebri media. Die Power des ausgesendeten Ultraschalls betrug 150 mW. Low- und High-Pass-Filter wurden auf 80 kHz bzw. 100 Hz eingestellt. Es erfolgten 2 simultane 64-Punkt-Fast-Fourier-Transformationen pro Dopplerkanal. Das Zeitfenster lag bei 6,5 Sekunden, das FFT-Overlap betrug 75 %.

Die abgeleiteten Dopplersignale wurden kontinuierlich auf Digital-Audio-Tape gespeichert. Die Aufnahme erfolgte mit einem 8-Kanal-DAT -Recorder (Tascam DA-88, TEAC-Corp. Japan). Die Auswertung erfolgte durch Übertragung der Daten vom DAT auf das Dopplergerät.

3.2 Identifizierung von MES

Die Identifizierung der MES erfolgte offline. Dabei erfolgte die Klassifizierung von HITS als MES oder Artefakte nach den allgemein gültigen Kriterien durch zwei Untersucher, die alle Bänder auswerteten [35]. HITS wurden nur dann als MES gewertet und in die weiteren Untersuchungen einbezogen, wenn beide Untersucher

übereinstimmend urteilten. Ebenso wurden nur Artefakte verwendet, die durch beide Untersucher als solche identifiziert worden waren. HITS, die nicht eindeutig klassifiziert werden konnten, wurden nicht in die weiteren Untersuchungen einbezogen.

3.3 Ableitungen

3.3.1 Ableitungen während Herzoperationen

Das Anbringen der Sondenhalterung und die Einstellung der A. cerebri media im proximalen SV erfolgte nach Einleitung der Narkose und Lagerung des Patienten auf dem Operationstisch. Die Aufzeichnung der Dopplerkurven wurde begonnen, kurz bevor die Aorta zur Herstellung des kardiopulmonalen Bypasses eröffnet wurde. Abgeleitet wurde kontinuierlich über die gesamte Dauer des kardiopulmonalen Bypasses bis zu dem Zeitpunkt, da das Perikard wieder verschlossen wurde.

3.3.2 Ableitungen bei Patienten mit künstlichen Herzklappen

Die Untersuchungen fanden in unserem neurovaskulären Ultraschalllabor statt. Die Patienten wurden gebeten, in einem Sessel Platz zu nehmen. Die Sondenhalterung wurde befestigt und die Arteria cerebri media im proximalen SV eingestellt. Die Untersuchung dauerte pro Patient eine Stunde. Die technischen Bedingungen (Ultraschallgerät, Sondenhalterung, Aufzeichnung, Einstellungen etc.) entsprachen denen während der intraoperativen Ableitungen.

3.3.3 Ableitungen bei Patienten mit einer potentiellen kardialen oder arteriellen Emboliquelle

Die Untersuchungen der stationären oder ambulanten Patienten erfolgte in unserem neurovaskulären Ultraschalllabor. Bei den Patienten, die sich zur Zeit der Untersuchung in stationärer Behandlung befanden, erfolgten die Untersuchungen zum Teil auf den Stationen. Die technischen Bedingungen waren in diesen Fällen die gleichen wie bei Ableitung der intraoperativen und der ambulanten Patienten.

Für die Untersuchungen der Patienten mit Carotisstenosen wurde immer die A. cerebri media beschallt, die sich ipsilateral zur Stenose befand. Hatte ein Patient beidseitige Carotisstenosen, so wurde er auf der Seite mit dem besseren Dopplersignal beschallt. Die Patienten mit potentiellen kardialen Emboliquellen wurden über der rechten A. cerebri media bzw. der mit dem besseren Schallfenster beschallt.

3.4 Patienten

Zur Evaluierung des optimalen Abstandes der zwei Meßvolumina voneinander wurden Patienten mit verschiedenen Einstellungen untersucht.

3.4.1 Beschallung in 40 und 55 mm Tiefe

Die Messungen erfolgten bei einer simultanen Beschallung in 40 und 55 mm Tiefe. Dabei beschallte das proximale Samplevolumen die A. cerebri media in 55 mm Tiefe. Das distale Samplevolumen in einer Tiefe von 40 mm wurde dabei so plaziert, daß kein Fluß mehr sichtbar oder hörbar war, um eine ausschließliche Beschallung des Hirnparenchyms zu gewährleisten.

Es wurden 5 Patienten (3 Männer, 2 Frauen, Alter $56,4 \pm 8,7$ Jahre) untersucht, die sich einer elektiven Herzoperation zur Schaffung eines aortokoronaren Bypasses unter Verwendung einer Herz-Lungenmaschine unterzogen.

3.4.2 Beschallung in 35 und 50 mm Tiefe

Da es sich technisch als schwierig erwies, in 40 mm Tiefe das zweite SV sicher außerhalb der A. cerebri media zu plazieren, wurde in einem zweiten Schritt die Tiefe der Insonation verringert. Die A. cerebri media wurde jetzt in einer Tiefe von 50 mm beschallt, während das distale SV in einer Tiefe von 35 mm im Parenchym plaziert wurde.

Es wurden 5 Patienten untersucht (4 Männer, 1 Frau, Alter $60,6 \pm 8,8$ Jahre), die sich einer geplanten Herzoperation unter Verwendung einer Herz-Lungenmaschine unterzogen. 3 der Patienten erhielten einen aortokoronaren Bypass, 2 Patienten wurde eine Herzklappenprothese implantiert.

Die Ergebnisse der mit dieser Konfiguration untersuchten Patienten waren noch nicht zufriedenstellend, so daß nun versucht wurde, den Abstand zwischen den SV zu erhöhen.

3.4.3 Beschallung in 29 und 55 mm Tiefe

Die Beschallung des Patienten erfolgte jeweils auf der Seite, auf der sich das Flußsignal der A. cerebri media optimal einstellen ließ. Zusätzlich wurde die Größe des SV reduziert. Für die nun folgenden Messungen wurde mit zwei geeigneten Tiefen gearbeitet, und zwar 29 und 55 mm.

Es wurden 5 Patienten (4 Männer, 1 Frau, Alter $68,4 \pm 6,2$) untersucht, die sich einer geplanten Herzoperation unter Verwendung einer Herz-Lungenmaschine unterzogen. 3 der Patienten erhielten einen aortokoronaren Bypass, 2 Patienten wurde eine Herzklappenprothese implantiert.

3.4.4 Evaluierung der Intensität

Nach der Identifizierung der HITS als MES oder Artefakte durch nochmaliges Ablaufen des DAT wurden alle HITS auf Festplatte gespeichert. Bei der Auswertung wurde mit der kleinsten möglichen Verstärkung gearbeitet, d.h. die Verstärkung wurde solange reduziert, bis der Blutfluß gerade noch sichtbar war. Das Hintergrundsignal betrug einheitlich 3-6 dB. Es wurde zusätzlich für alle HITS festgehalten, ob sie im distalen SV detektierbar waren oder nicht. Anschließend erfolgte die statistische Aufarbeitung der erhaltenen Daten.

Die Auswertung der mit dieser Einstellung gewonnenen Daten zeigte eine Verbesserung sowohl der Sensitivität als auch der Spezifität dieser Methode bei der Identifikation von MES, zugleich aber auch, daß eine sichere Unterscheidung zwischen Artefakten und MES auf diese Weise nicht möglich ist. Auffällig war jedoch ein deutlicher Intensitätsverlust von MES zwischen den SV. Dies führte zu einer Ausdehnung unserer Untersuchungen auf die Intensitätsmessung der aufgezeichneten HITS in den beschallten Tiefen.

Im offline-Modus (also nach Speicherung der HITS auf Festplatte) erfolgte eine Messung der Intensität von MES und Artefakten mit einer im Gerät inkorporierten Software (TCD 8.00q, DWL, Sipplingen, Deutschland). Mit dieser Software läßt sich sowohl die maximale Intensität als auch der Mittelwert der in einem ausgewählten Bereich gemessenen Intensität bestimmen. Anhand dieser Werte wurde dann der relative Intensitätsanstieg RII eines HITS gegenüber dem Flußsignal des Blutes berechnet:

$$RII = I_{\max} - I_{\text{mean}} \quad (3)$$

Hierbei sind:

I_{\max} = die maximale Intensität des HITS

I_{mean} = die mittlere Intensität des Flußsignals während des Herzzyklus vor dem Erscheinen des HITS

Im offline-Modus wurden diese Messungen an derselben Stelle in beiden SV vorgenommen, um den relativen Intensitätsanstieg RII zu bestimmen. Die Änderung des RII im distalen Fenster wurde als Prozent des relativen Intensitätsanstiegs RII im proximalen Fenster angegeben:

$$D_{\text{intensity}} (D_{\text{int}}) \% = \frac{RII_{55} - RII_{29}}{RII_{55}} \times 100 \% \quad (4)$$

Hierbei sind:

D_{int} = die Änderung des relativen Intensitätsanstiegs

RII_{55} = der relative Intensitätsanstieg in 55 mm Tiefe (proximal)

RII_{29} = der relative Intensitätsanstieg in 29 mm Tiefe (distal)

Für die weiteren Berechnungen wurde mit der Änderung des relativen Intensitätsanstieges D_{int} gearbeitet.

3.4.5 Die Bestimmung des optimalen „cut-off“

Die Beschallung der A. cerebri media mit einem relativ großen Abstand der Schallfenster zueinander (26 mm) hatte die besten Ergebnisse bezüglich der Unterscheidung zwischen MES und Artefakten erbracht. Anhand der hierbei gewonnenen Signalintensitäten erfolgte die Bestimmung des „cut-off“, bei welchem MES und Artefakte mit maximaler Sensitivität und Spezifität unterschieden werden können.

3.4.6 Receiver-Operating-Characteristic-Curves

Gemessen wurden die maximalen und mittleren Intensitäten I_{\max} und I_{mean} von zunächst 250 Emboli und 250 Artefakten. Der RII der HITS in beiden Fenstern wurde berechnet. Aus diesen Werten wurde für jedes Signal (MES und Artefakte) die Änderung des relativen Intensitätsanstieges D_{int} (%) bestimmt.

Danach wurden die so erhaltenen Werte von Emboli und Artefakten in beiden Tiefen mit Hilfe von Receiver-Operating-Characteristic-Curves miteinander verglichen [176]. Mit Hilfe dieser Methode kann der Schwellenwert ermittelt werden, dessen Anwendung in der größtmöglichen Sensitivität und Spezifität resultiert.

Nach Festlegung des optimalen „cut-off“ wurde dieser angewandt, um bei verschiedenen Patientengruppen MES und Artefakte voneinander zu differenzieren.

3.4.7 Beschallung in 29 und 55 mm zur Anwendung des „cut-off“ intraoperativ

Es wurden 10 Patienten (8 Männer, 2 Frauen, Durchschnittsalter 64 ± 11 Jahre) untersucht, die sich einer geplanten Herzoperation unter Verwendung einer Herz-Lungenmaschine unterzogen. 8 der Patienten erhielten einen aortokoronaren Bypass, zwei eine Herzklappenprothese.

3.4.8 Beschallung in 29 und 55 mm zur Anwendung des „cut-off“ bei Trägern einer künstlichen Herzklappe

Es wurden 20 Patienten untersucht, die sich bereits früher in der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie unserer Fakultät einer Herzklappenoperation unterzogen hatten. Sie waren angeschrieben und bei Einverständnis zu einer Untersuchung eingeladen worden. Es handelte sich um 12 Männer und 8 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 54 ± 18 Jahren. Die Zeit zwischen Klappenimplantation und TCD-Untersuchung lag zwischen 3 und 24 Monaten. 13 Patienten hatten ein Herzklappenfabrikat der Firma ATS® erhalten, 7 Patienten eine Klappe des Fabrikates SJM®.

3.4.9 Beschallung in 29 und 55 mm zur Anwendung des „cut-off“ bei Patienten mit einer kardialen oder arteriellen Emboliquelle

Es wurden 25 Patienten untersucht, bei denen eine Stenose der ACI oder potentielle kardioembolische Quellen diagnostiziert worden waren.

So wurden 20 Patienten untersucht, bei denen eine hochgradige Carotisstenose angiographisch bzw. duplexsonographisch gesichert worden war. Die Patienten rekrutierten sich aus dem Archiv unseres Dopplerlabors. Sie wurden angeschrieben und bei Einverständnis zu einer Untersuchung eingeladen. Außerdem wurden Patienten der Klinik für Innere Medizin, Abteilung für Angiologie, sowie der Klinik für Allgemeinchirurgie, Abteilung Gefäßchirurgie, untersucht. Einziges Ausschlusskriterium waren künstliche Herzklappen. Bei den Patienten handelte es sich um 17 Männer und 3 Frauen im Alter von 46 bis 76 Jahren bei einem Durchschnittsalter von $62,2 \pm 8,2$ Jahren. Bis auf zwei Patienten waren alle neurologisch asymptomatisch. Bei den beiden symptomatischen Patienten lag das Auftreten von neurologischen Symptomen in Form von transitorischen ischämischen Attacken 24 bzw. 36 Stunden vor der Untersuchung zurück.

Weiterhin wurden 5 neurologisch asymptomatische Patienten mit potentiellen kardioembolischen Quellen untersucht. Bei den Patienten handelte es sich um 3 Männer und zwei Frauen mit einem Durchschnittsalter von $69 \pm 4,5$ Jahren. Bei 2 Patienten war Vorhofflimmern, bei 2 weiteren ein intrakardialer Thrombus und bei einem eine infektiöse Endokarditis diagnostiziert worden.

3.5 Statistische Auswertung

Der Wert jeder neu entwickelten Methode zur Unterscheidung von MES und Artefakten wird an der Sensitivität und Spezifität gemessen, mit der sie MES identifizieren kann. Dabei ist die Sensitivität einer Methode zur Embolidetektion die bedingte Wahrscheinlichkeit, daß ein MES auch als solches erkannt wird. Sie errechnet sich aus der Division der mit der neuen Methode identifizierten MES und der Zahl der tatsächlich aufgetretenen MES. Die Anzahl der tatsächlich aufgetretenen MES wird hierbei durch den Untersucher bestimmt, der, wie schon erwähnt, derzeit als Goldstandard bei der MES-Identifizierung dient. Die Spezifität einer solchen Methode ist die bedingte Wahrscheinlichkeit, daß ein als MES bezeichnetes HITS auch tatsächlich ein MES ist.

4 Ergebnisse

4.1 Evaluierung der optimalen Tiefe

4.1.1 Schallfensterabstand von 15 mm

Tiefe der SV: 55 mm und 40 mm

Es wurden 5 Patienten intraoperativ abgeleitet, die sich der Anlage eines aortocoronaren Bypass unterzogen.

250 MES wurden ausgewertet. 155 dieser Signale konnten in beiden Tiefen detektiert werden, während 95 Signale lediglich proximal (55 mm) detektiert werden konnten. Von den 195 Artefaktsignalen wurden 130 in beiden Tiefen detektiert.

Sensitivität und Spezifität der Methode betragen 38 % und 67 %.

Tiefe der SV: 50 mm und 35 mm

Es wurden 5 Patienten intraoperativ abgeleitet, die sich der Anlage eines aortocoronaren Bypass unterzogen.

Es wurden 313 im proximalen Fenster (50 mm) detektierte MES ausgewertet. Von diesen tauchten 136 nicht im distalen Fenster (35 mm) auf, während 177 Signale in dieser Tiefe ebenfalls detektiert werden konnten. Von den 290 in 50 mm Tiefe registrierten Artefaktsignalen konnten 241 Signale auch in 35 mm Tiefe detektiert werden, während 49 Signale dort nicht auftauchten.

Diese Methode zeigte somit eine Sensitivität in der MES-Detektion von lediglich 43,5 %. Die Spezifität betrug 83,1 %.

4.1.2 Schallfensterabstand von 26 mm

Die Beschallung von 5 Patienten in zwei Tiefen, die 26 mm auseinander lagen (55 und 29 mm), führte zu folgenden Ergebnissen:

Von 529 untersuchten MES waren 264 nicht im distalen Fenster sichtbar, während 356 der 390 Artefakte in beiden SV detektiert werden konnten. Daher betragen Sensitivität und Spezifität der Methode in der Detektion von MES 49,9 % resp. 91,3 %. Da bei diesem Abstand der Schallfenster voneinander die besten

Ergebnisse in Bezug auf Sensitivität und Spezifität bei der Identifizierung von MES erzielt wurden, wurde diese Einstellung auch für die Bestimmung des „cut-off“ verwendet.

4.2 Intensitätsmessung in 29 und 55 mm Tiefe zur Festlegung des „cut-off“-Wertes

4.2.1 Intensitäten und Intensitätsänderungen

Die relativen Intensitätsanstiege von 250 MES und 250 Artefaktensignalen sind in Tab. 1 dargestellt, ebenso für jedes Signal die Intensitätsänderung D_{int} in 29 mm Tiefe.

	MES	Artefakte
Anzahl	250	250
RII (55 mm) ¹	33,0 [32,0 – 34,0]	15,5 [14,5 – 17,0]
RII (55 mm) ²	17,0 - 55,0	1,0 - 38,0
RII (29 mm) ¹	4,5 [3,5 - 5,5]	23,5 [22,5 - 24,5]
RII (29 mm) ²	0,0 - 30,0	3,0 - 43,0
D_{int} in % ¹	87,1 [83,5 - 89,8]	-57,6 [-70,6 - -47,9]
D_{int} in % ²	19,4 - 100,0	-2600,0 - +50,0

Tab.1 1 = Median [95% CI] in dB, 2 = Minimum und Maximum in dB

Wie an den Werten zu erkennen ist, wurden MES in dem SV außerhalb der basalen Hirngefäße mit einer deutlich geringeren Intensität detektiert als in dem SV, welches sich direkt in der A. cerebri media befand. Wie Abb. 4 zu entnehmen ist, zeigten 221 der 250 untersuchten MES (88,4%) einen Intensitätsverlust von mehr als 50%, wohingegen 234 der 250 Artefakte (93,6%) eine Intensitätszunahme zeigten.

4.2.2 Receiver-Operating-Characteristic-Curves

Für jeden möglichen „cut-off“-Punkt wurden die Sensitivität und Spezifität in der Embolusidentifizierung berechnet. Daraus ergibt sich die in Abb. 3 dargestellte Kurve. An dem Punkt, an dem sich Sensitivität und Spezifität überschneiden, können MES mit der größtmöglichen Sensitivität und Spezifität identifiziert werden.

Dieser Punkt liegt nach den Ergebnissen unserer Untersuchungen bei 27% Intensitätsverlust, so daß alle Signale, die zwischen zwei SV in 55 und 29 mm Beschallungstiefe einen Intensitätsverlust von 27% oder mehr aufweisen, als MES klassifiziert werden. Signale, die einen geringeren Intensitätsverlust oder einen Intensitätsanstieg aufweisen, werden demnach als Artefaktsignale klassifiziert.

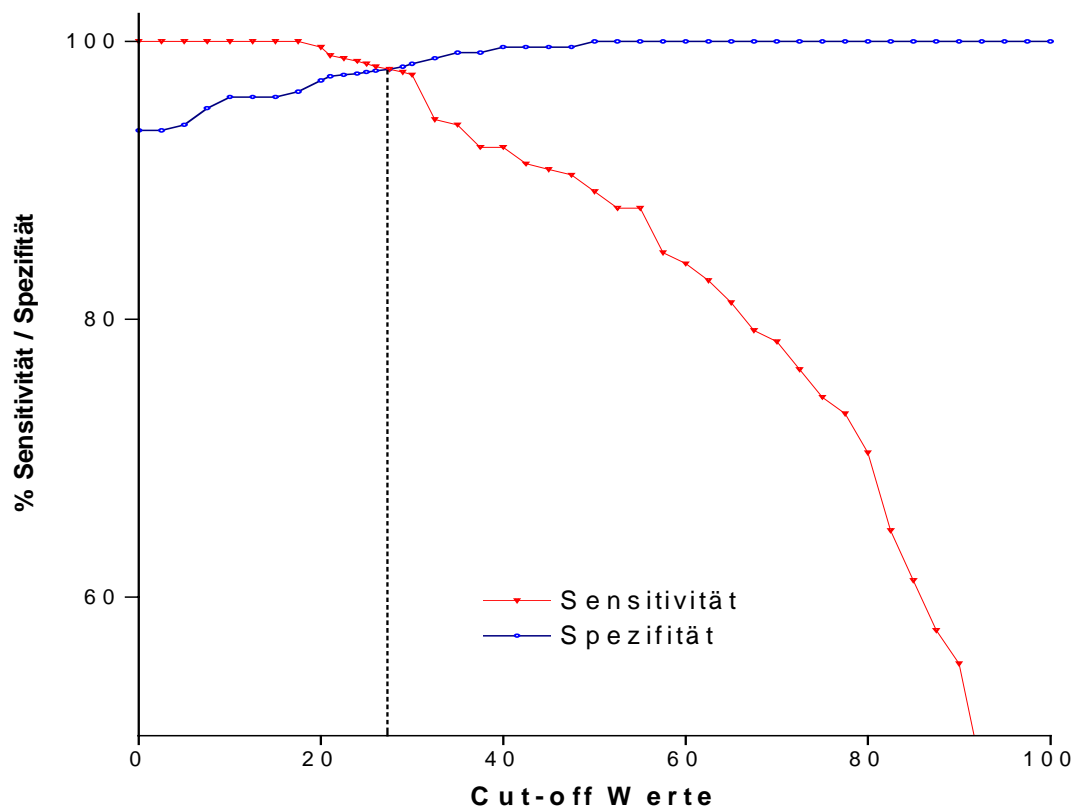


Abb. 3 Sensitivität und Spezifität der „cut-off“-values

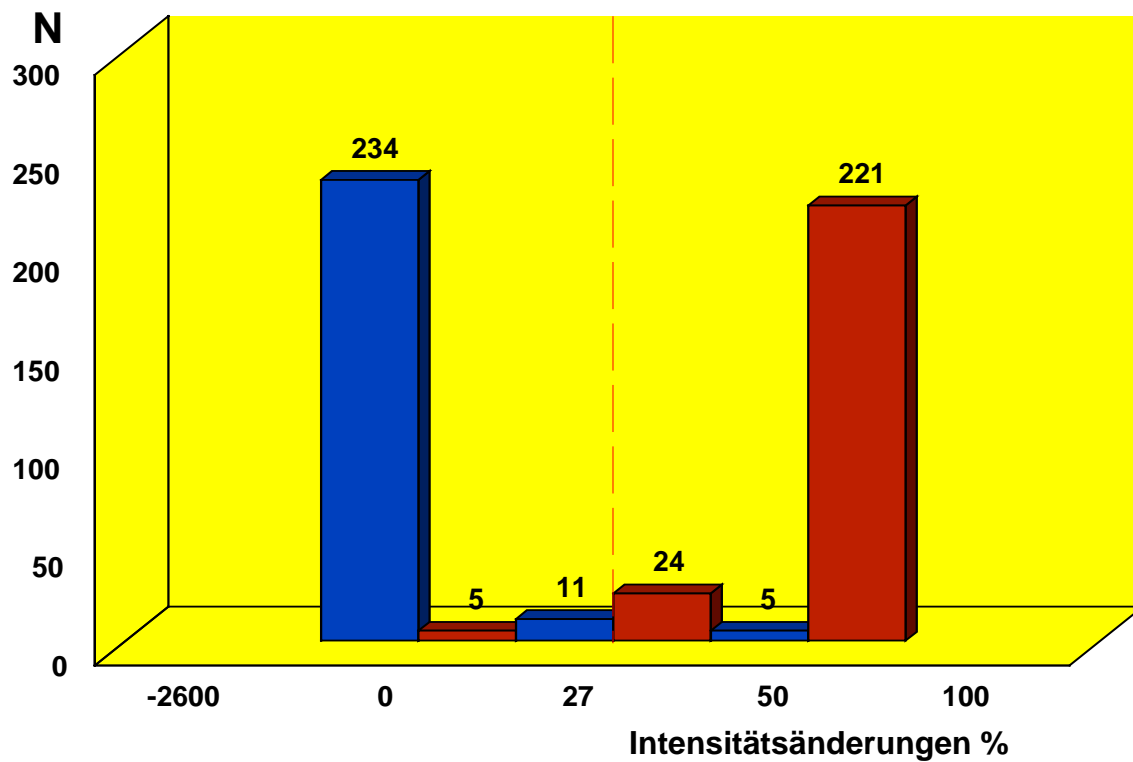


Abb. 4 Verteilung der detektierten Signale entsprechend ihrer Intensitätsänderung
 ROT = MES und BLAU = Artefakte

4.3 Intraoperative Anwendung des ermittelten „cut-off“

Zur intraoperativen Auswertung wurden 1253 MES und 1197 Artefaktsignale herangezogen. In Abb. 5 sind intraoperativ abgeleitete MES zu sehen, in Abb. 6 Artefakte durch Elektro-Kautering. Im Gegensatz zu den Artefakten ist die Intensität der MES im distalen Schallfenster deutlich geringer. Tabelle 2 zeigt die Änderung der Intensität von MES und Artefakten in 29 mm Tiefe gegenüber 55 mm Tiefe.

	MES	Artefakte
Anzahl	1253	1197
RII (55 mm) ¹	32,5 [32,0 - 33,0]	15,5 [15,0 - 15,5]
RII (55 mm) ²	5,0 - 55,0	1,0 - 38,0
RII (29 mm) ¹	8,0 [7,5 - 8,5]	22,5 [22,0 - 22,5]
RII (29 mm) ²	0,0 - 34,0	1,0 - 43,0
D _{int} in % ¹	71,9 [70,6 - 73,3]	-50,0 [-54,5 - -46,1]
D _{int} in % ²	-63,6 - +100,0	-2800 - +58,3

Tab.2

1 = Median [95% CI] in dB,

2 = Minimum und Maximum in dB

Bei Anwendung des „cut-off“ von 27% Intensitätsverlust in 29 mm Tiefe konnten 1202 der 1253 MES sowie 1171 der 1197 Artefaktsignale eindeutig identifiziert werden. Dies entspricht einer Sensitivität und Spezifität der Methode in der Embolusdetektion von 95,9% respektive 97,8%.

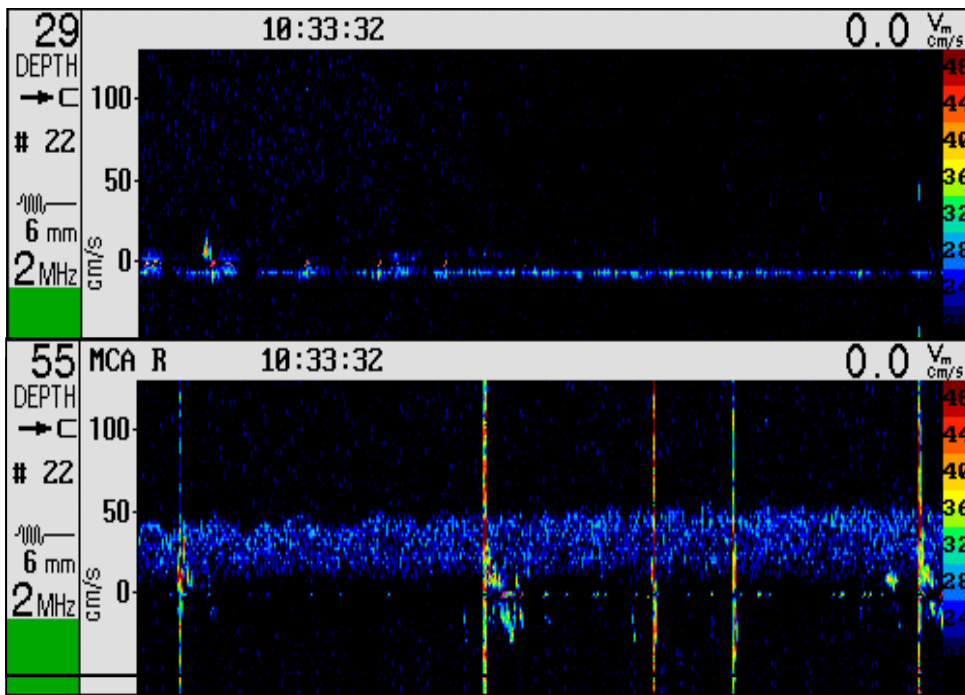


Abb. 5 Im unteren Bild proximal detektierte MES, im oberen zeitgleich die Ableitung im Parenchym

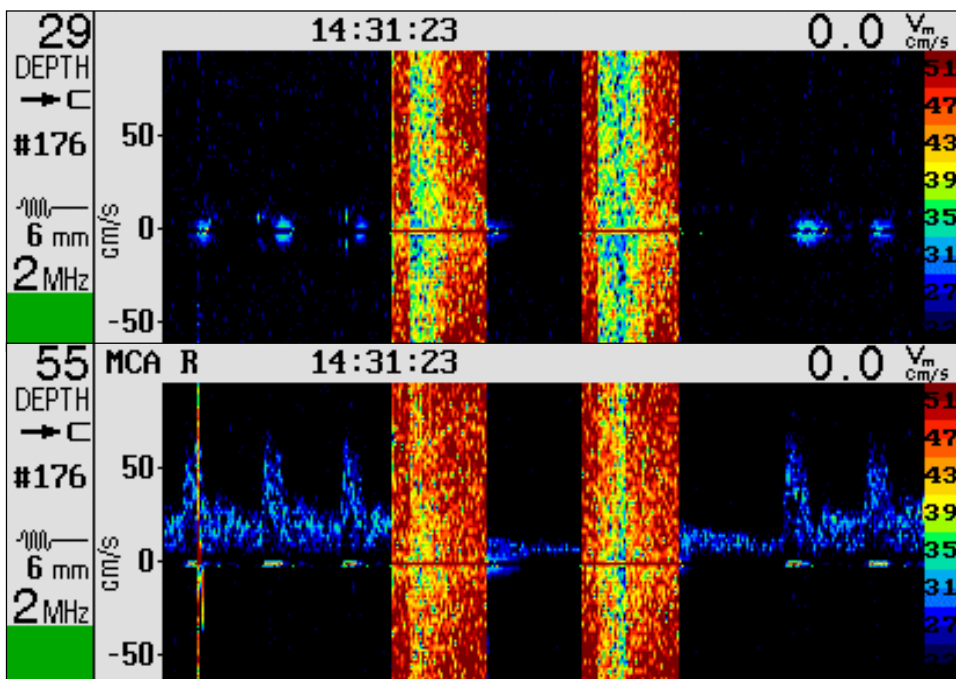


Abb.6 Atefakte durch Elektro-Kauterung, detektiert intraoperativ. Am linken Abildrand ein MES, welcher distal nicht detektiert wird.

4.4 Anwendung des ermittelten „cut-off“ bei Herzklappenpatienten

Bei 16 Patienten mit einer künstlichen Herzklappe wurden 562 MES und 560 Artefaktsignale untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

	MES	Artefakte
Anzahl	562	560
RII (55 mm) ¹	18,5 [17,5 - 19,0]	13,0 [12,0 - 13,5]
RII (55 mm) ²	7,0 - 44,0	1,0 - 34,0
RII (29 mm) ¹	7,5 [7,0 - 8,0]	24,5 [24,0 - 25,0]
RII (29 mm) ²	0,0 - 25,0	0,0 - 40,0
D _{int} in % ¹	57,2 [55,4 - 59,1]	-106,2 [-119,3 - -95,8]
D _{int} in % ²	-53,3 - +100,0	-3300,0 - +100,0

Tab.3

1 = Median [95% CI] in dB,

2 = Minimum und Maximum in dB

Die Anwendung des cut-off von 27% führte zu einer eindeutigen Identifizierung von 538 der 562 MES sowie 551 der 560 Artefaktsignale. Dies entspricht einer Sensitivität und Spezifität in der Embolusdetektion von 95,7 bzw. 98,4%.

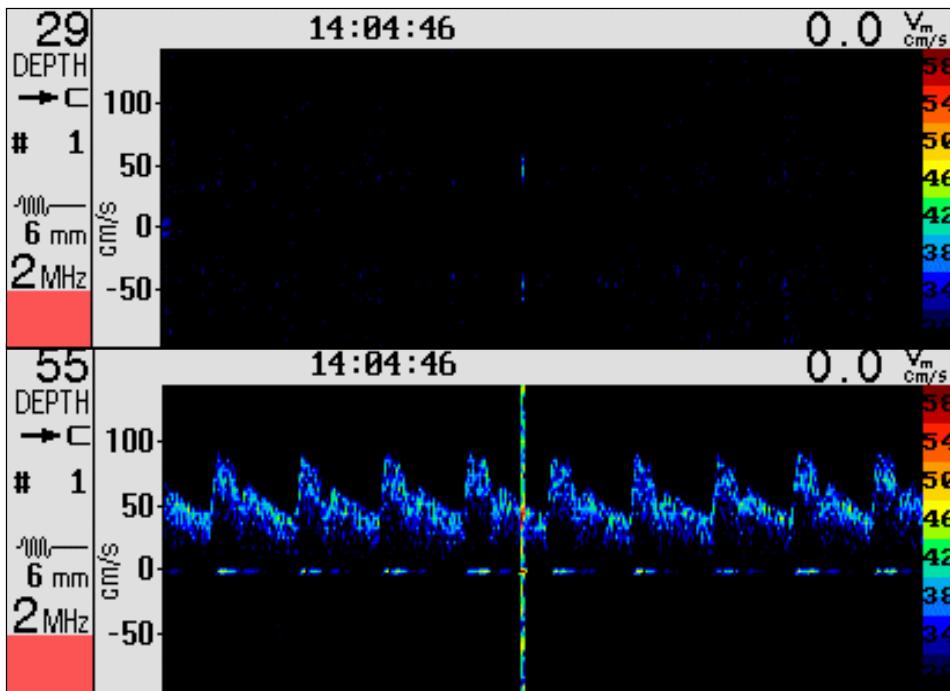


Abb. 7 MES, detektiert bei einem Patienten mit einer künstlichen Herzklappe, simultane Ableitung im Parenchym in 29 mm Tiefe

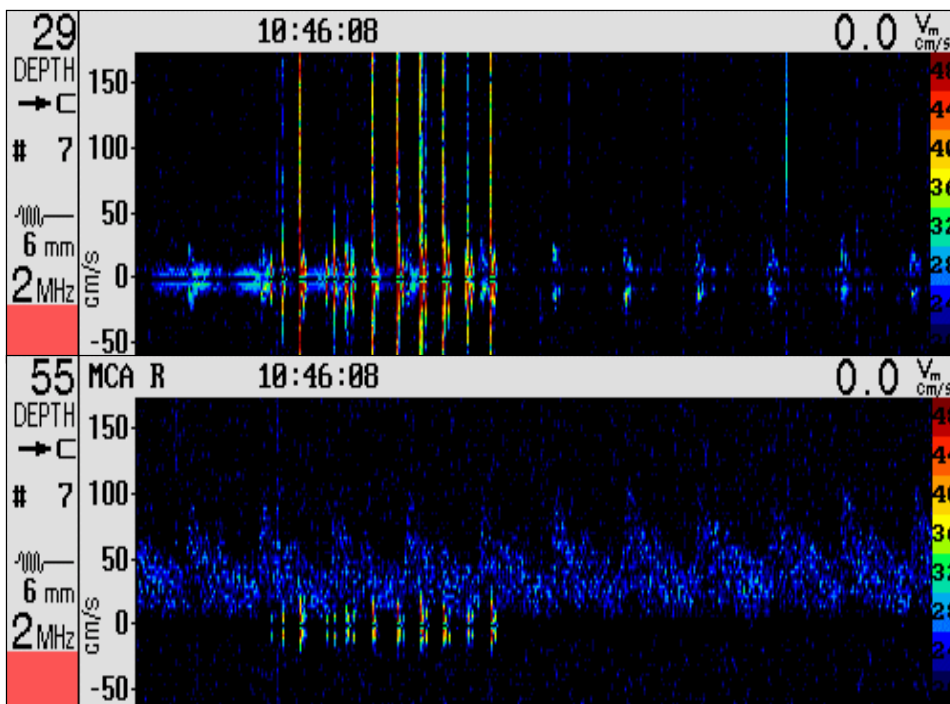


Abb. 8 Artefaktsignale, simultan detektiert bei einem Patienten mit einer künstlichen Herzklappe. Ursache war hier eine Manipulation an den Sonden.

4.5 Anwendung des ermittelten „cut-off“ bei Patienten mit Carotisstenosen oder kardialen Emboliquellen

Bei den 20 Patienten wurden 43 MES und 200 Artefaktsignale registriert und zur Auswertung herangezogen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt.

	MES	Artefakte
Anzahl	43	200
Rll (55 mm) ¹	14,5 [13,5 - 15,0]	12,5 [11,5 - 13,5]
Rll (55 mm) ²	4 - 17	1 – 34
Rll (29 mm) ¹	7,5 [6,0 - 8,5]	24,0 [23,0 - 25,0]
Rll (29 mm) ²	0 - 11	0 - 39
D _{int} in % ¹	50,0 [42,4 - 58,6]	-130,0 [-208,0 - -93,0]
D _{int} in % ²	0 - 100	-3300 - +100

Tab.4 1 = Median [95% CI] in dB, 2 = Minimum und Maximum in dB

Die Anwendung des „cut-off“ von 27% Intensitätsverlust zwischen beiden Tiefen resultierte in einer korrekten Identifizierung von 38 der 43 MES und 194 der 200 Artefaktsignale. Dies entspricht einer Sensitivität und Spezifität der Methode in der Embolusdetektion von 88,4 bzw. 97%.

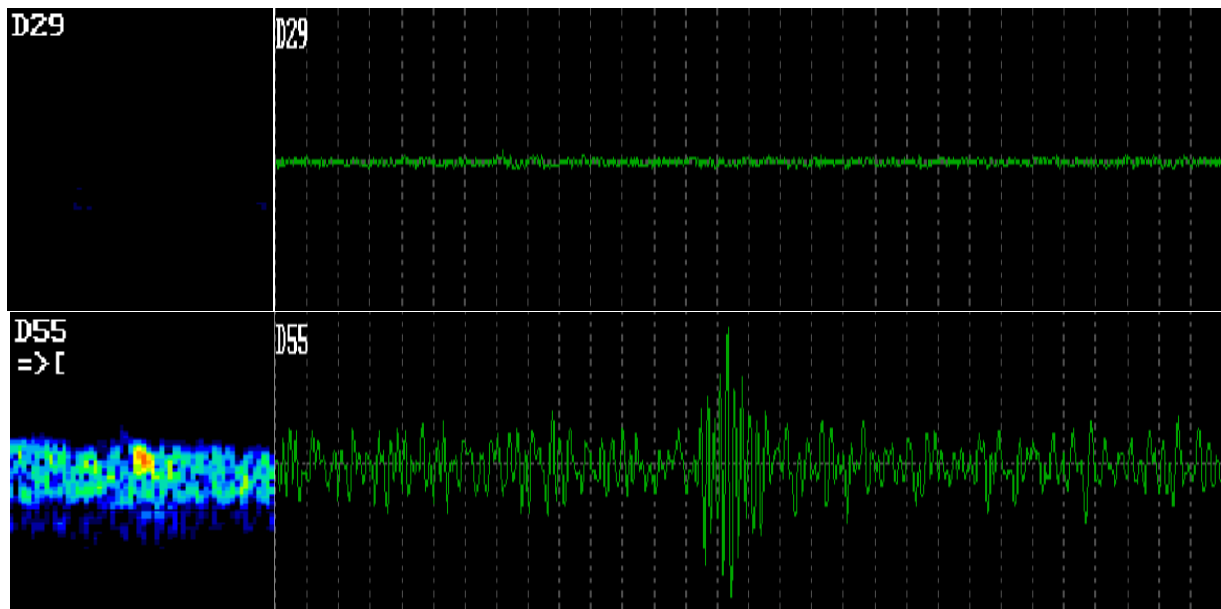


Abb. 9 Im linken Bildteil ein in 55 mm Tiefe detektierter Embolus bei einem Patienten mit einer ipsilateralen Carotisstenose, rechts das zugehörige Spektrum

4.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Evaluierung der optimalen Tiefe zeigte, daß bei einem Schallfensterabstand von 15 mm eine eindeutige Unterscheidung von MES und Artefakten nicht sicher möglich war. Auch eine Verringerung der Insonationstiefe führte nicht zu einer wesentlichen Verbesserung von Sensitivität und Spezifität.

Mit einer Vergrößerung des Schallfensterabstandes von 15 mm auf 26 mm konnten Sensitivität und Spezifität zwar verbessert werden, jedoch nicht in der gewünschten Art und Weise. Aufgrund des erkennbaren deutlichen Intensitätsverlustes von MES zwischen den SV erfolgte eine Ausdehnung der Untersuchungen auf die Intensitätsmessung der aufgezeichneten HITS in den beiden beschallten Tiefen.

Zur Festlegung eines idealen Grenzwertes wurden 250 MES und 250 Artefaktsignale ausgewertet. Bei einem Grenzwert von 27% Intensitätsverlust der HITS zwischen 55 und 29 mm Beschallungstiefe lagen 245 von 250 MES über diesem „cut-off“ und 245 von 250 Artefakten unter diesem. Wertete man jene Signale, die einen Intensitätsverlust von mehr als 27% zeigten, als MES und jene, die einen Intensitätsverlust von weniger als 27% bzw. einen Intensitätsanstieg zeigten, als Artefaktsignale, so ergäbe dies eine Sensitivität und Spezifität von 98%.

Anschließend wurde dieser Grenzwert an drei verschiedenen Patientengruppen getestet. Insgesamt wurden dabei 1858 mikroembolische und 1957 Artefaktsignale ausgewertet. Dabei konnten 1778 MES sowie 1916 Artefaktsignale eindeutig identifiziert werden, was einer Sensitivität und Spezifität der Methode von 95,7 respektive 97,9% entspricht.

5 Diskussion

5.1 Klinische Relevanz der MES-Detektion

Die klinische Relevanz von MES wurde bereits bei einigen Patientengruppen demonstriert: bei Patienten mit asymptomatischen Stenosen der ACI kann die Detektion von MES bei der Abschätzung des individuellen Schlaganfall-Risikos nützlich sein. Ebenfalls sinnvoll ist die MES-Detektion in den ersten Stunden nach einer CEA, um Patienten mit drohendem thrombotischen Frühverschuß des operierten Gefäßes bzw. mit perioperativem Schlaganfall zu erkennen und behandeln zu können. Als wertvoll erwiesen hat sich die Detektion von MES auch bei der Optimierung des operativen Verfahrens während Herzoperationen und CEA.

5.2 Die Notwendigkeit einer automatisierten MES-Detektion

Wie eingangs erwähnt, erfordert die MES Detektion neben der eigentlichen Untersuchung etwa noch einmal soviel Zeit für die Auswertung der erhobenen Daten. Für beides ist ein erfahrener Untersucher notwendig. Somit verlangt dieses Verfahren hohe personelle und zeitliche Ressourcen. Die Einsparungen durch Anwendung einer automatisierten MES-Detektion wären daher deutlich, da im Optimalfall nur etwa die Hälfte der heute benötigten Zeit erforderlich wäre.

Die Entwicklung einer Methode zur automatisierten Detektion von MES würde auch dazu beitragen, daß die MES-Detektion nicht nur auf einige spezialisierte Zentren beschränkt bleibt. Außerdem wären Multi-Center-Studien zur Evaluierung der klinischen Relevanz von MES weitaus einfacher durchzuführen, da die Ergebnisse der einzelnen Zentren leicht vergleichbar wären. Eine ausgewogene Kosten-Nutzen-Rechnung und eine Standardisierung der Detektionsmethode sind daher für den Einsatz der MES-Detektion in der klinischen Routine unerlässlich. Die sichere und automatische Online-Identifizierung von MES und ihre sichere Unterscheidung von Artefaktsignalen ist eine wichtige Voraussetzung, um bei Forschung nach ihrer klinischen Bedeutung zu validen Ergebnissen zu kommen. Der Grund hierfür läßt sich an den Ergebnissen der bisher durchgeführten Studien verdeutlichen.

5.3 Bisherige Methoden zur MES-Identifizierung

Die bisher zuverlässigste Methode zur MES-Identifizierung bleibt die Evaluierung der Signale durch einen erfahrenen Untersucher. Die Übereinstimmung zwischen menschlichen Untersuchern in der Identifikation von MES wurde einheitlich als sehr hoch beschrieben [118, 64].

Es liegen Untersuchungen vor, die automatisierte Systeme mit menschlichen Untersuchern verglichen haben [186]. Während die Übereinstimmung zwischen den Untersuchern sehr hoch war (Cohen's κ 0,94 - 0,99), war die Übereinstimmung zwischen Software und Untersuchern wenig zufriedenstellend (Cohen's κ 0,18 - 0,93). Die Sensitivität der untersuchten Software-Systeme [RB 11/EME; Pioneer 2.10/EME; neuronales Netzwerk (Embotec/STAC)] reichte von 70% bis 44 % und war damit deutlich schlechter als die der menschlichen Untersucher.

Die zwei am besten untersuchten Methoden zur MES-Detektion sind die „Bigate“-Methode und das neuronale Netzwerk. Beide erreichten eine hohe Sensitivität und Spezifität bei der off-line Testung: beim neuronalen Netz fanden sich keine signifikanten Unterschiede zum menschlichen Untersucher [157], während die „Bigate“-Methode bei Untersuchungen eine Sensitivität und Spezifität von 98,1% bzw. 98,8% erreichte [64, 65]. Als „Stand-alone“-System getestet, erreichten beide Methoden jedoch nicht die in der Praxis erforderliche Sensitivität und Spezifität [70, 50, 99].

Mithin gibt es daher zur Zeit keine Methode zur MES-Detektion, welche auch in der automatisierten Anwendung zuverlässig MES identifizieren kann [36].

5.4 Eigene Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurde die von Russell und Brucher vorgestellte Methode zur eindeutigen Unterscheidung von MES und Artefakten weiterentwickelt und an verschiedenen Patientengruppen getestet.

Nach ersten Messungen zeigte sich, daß es nicht ausreicht, die Detektion eines HITS in beiden SV als Kriterium für die Identifikation als Artefakt zu verwenden. MES können aufgrund ihrer zum Teil sehr hohen Intensität ebenfalls im peripheren

Schallfenster detektiert werden (vgl. 4.1.1). Eine Vergrößerung des Abstandes zwischen beiden SV führte zwar zu einer Verbesserung sowohl der Sensitivität als auch der Spezifität in der Identifizierung von MES, eine sichere Unterscheidung von Artefakten war aber weiterhin nicht möglich (vgl. 4.1.3).

Auffallend war die geringere Intensität detektierter MES im distalen SV, verglichen mit der im proximalen SV. Im Gegensatz dazu zeigen Artefakte sowohl distal als auch proximal eine etwa gleich hohe Intensität, zu einem großen Teil war die Intensität eines Artefaktsignals distal sogar höher als jene proximal.

Auf dieser Beobachtung fußten die Folgeuntersuchungen, bei denen die Intensität von Artefaktsignalen und von MES in beiden SV gemessen wurde.

5.4.1 Der „cut-off“-Wert

Die Definition des „cut-off“-Wertes geschah auf der Grundlage von Messungen an HITS, die während intraoperativen Monitorings von Patienten detektiert wurden.

Wie die Ergebnisse zeigen (vgl. 4.2.1, Tabelle 1), werden die MES im distal gelegenen SV zu einem großen Teil mit einer deutlich geringeren Intensität detektiert als proximal. Hingegen zeigen Artefakte zu einem großen Teil die gleiche oder sogar eine höhere Intensität im distalen SV. Wie auch Abb. 4 verdeutlicht, werden ca. 90% der MES im distalen Fenster mit weniger als 50% der Intensität wie im proximalen Fenster registriert. Umgekehrt zeigen über 90% der Artefaktsignale im distalen SV einen Intensitätsanstieg.

Es konnte gezeigt werden, daß die meisten MES mit größter Sicherheit identifiziert werden, wenn man alle HITS als MES identifiziert, die im distalen Fenster mit einer mindestens 27% geringeren Intensität registriert werden (siehe Abb. 3). Die Anwendbarkeit dieser Methode erfolgte anschließend an unterschiedlichen Patientengruppen.

5.4.2 Die Patientengruppen

Betrachtet man die Ergebnisse in den einzelnen Gruppen, fällt auf, daß Sensitivität und Spezifität der Methode bei den intraoperativ abgeleiteten Patienten und Patienten mit einer künstlichen Herzklappe sehr hoch sind. In der Gruppe der Patienten mit potentiellen kardialen Emboliquellen oder Stenosen der

hirnversorgenden GefäÙe erfolgte die Identifikation bei ähnlicher Spezifität, allerdings etwas geringerer Sensitivität.

Grund hierfür ist am ehesten die geringere Intensität der bei diesen Patienten detektierten MES, wie in Tabelle 4 dargestellt. Die Methode zeigt brauchbare Ergebnisse, was die hohe Spezifität zeigt, allerdings könnte ein mögliches Problem in einem „stand-alone“-System die geringere Sensitivität bei diesen Patienten sein. Die Festlegung des „cut-off“ wurde an Patienten gemacht, bei denen regelmäßig MES sehr hoher Intensität registriert werden, nämlich während intraoperativer Ableitung. Gegebenenfalls muß für Patientengruppen, bei denen niedrigere Intensitäten der MES registriert werden, ein separater „cut-off“ bestimmt werden.

5.5 Vergleich zur „Bigate“-Methode

Der Vergleich mit der etablierten „Bigate“-Methode ist nur beschränkt möglich, da er strenggenommen nur dann zulässig wäre, wenn beide Methoden simultan getestet worden wären. Auch ist die hier vorgestellte Methode bisher nicht als „stand-alone“-System untersucht worden. Daher kann man die vorliegenden Ergebnisse nur mit den Untersuchungen vergleichen, bei denen die „Bigate“-Methode off-line getestet wurde. So konnten Georgiadis et al. mit Hilfe der „Bigate“-Methode 98,1% der MES und 98,8% der Artefakte identifizieren [70]. Molloy und Markus konnten 99% aller Artefakte identifizieren, außerdem 98,9% der MES bei Patienten mit künstlichen Herzklappen und 94% der MES bei Patienten mit Carotisstenosen [125]. Im Vergleich dazu wurden mit der in der vorliegenden Studie angewandten Methode 95,7% der MES und 97,9% der Artefaktsignale identifiziert. Im Vergleich zur „Bigate“-Methode zeigt sich also eine ähnliche Sensitivität und Spezifität in der Detektion von MES.

Der Vorteil der hier vorgestellten Methode liegt in der leichteren Anwendbarkeit. Es ist nicht notwendig, zwei SV an unterschiedlichen Stellen der A. cerebri media (oder ein anderes Gefäß des Circulus arteriosus Willisii) zu plazieren, was mitunter sehr aufwendig ist und zu erheblichen Verzögerungen im Untersuchungsgang führen kann. Ein Problem des „Bigate“-Modells ist, daß ein Strömungssignal in einer ausreichend guten Qualität in beiden Schallfenstern eingestellt werden muß. Auch werden mit der „Bigate“-Methode MES nicht erkannt, die nur im proximalen SV

erscheinen, was vorkommen kann, wenn sich das Gefäß auf der Strecke zwischen beiden SV aufteilt.

Ein weiterer Vorteil liegt darin, daß es nur eines geringen Aufwandes bedarf, um schon existierende Ultraschallgeräte mit einem System auszustatten, welches MES nach der hier beschriebenen Methode detektiert und identifiziert. Bei Geräten, die die „Multigate“-Methode zur Identifizierung von MES nutzen, genügt eine Modifikation der bereits vorhandenen Software.

Nachteilig könnte sich die mangelnde Sensitivität bei MES mit relativ niedrigen Intensitäten auswirken. Hierzu sind weitere Untersuchungen erforderlich, gegebenenfalls die Festlegung eines separaten „cut-off“ für entsprechende Patientengruppen. Ein weiterer Nachteil der Methode ist, daß Informationen verlorengehen, die man mit der Detektion von MES in zwei unterschiedlichen Tiefen gewonnen hatte (z.B. potentielle Geschwindigkeitsveränderungen).

5.6 Ausblick

Der nächste Schritt wäre die Testung des hier vorgestellten Verfahrens als „Stand-alone“-System, wie es für die „Bigate“-Methode und das neuronale Netzwerk bereits erfolgte [70, 50, 99]. Dazu sollten die Untersuchungen an verschiedenen Patientengruppen vorgenommen werden. Falls möglich, wäre eine simultane Anwendung der hier vorgestellten mit der „Bigate“-Methode sinnvoll, um die Vergleichbarkeit beider Verfahren zu gewährleisten. Auf diese Weise ließe sich auch testen, ob die Kombination aus beiden die Sensitivität und Spezifität der MES Detektion weiter erhöhen könnte.

6 Literaturverzeichnis

1. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H: Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 57 (1982) 769-774
2. Aaslid R, Huber P, Nornes H: Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg* 60 (1984) 37-41
3. Aaslid: Visually evoked dynamic blood flow response of the human cerebral circulation. *Stroke* 18 (1987) 771-775
4. Aaslid R, Lundar T, Lindegaard KF, Nornes H: Estimation of cerebral perfusion pressure from arterial blood pressure and transcranial Doppler recordings. In: Miller JD, Teasdale KM, Rowan JO, Galbraith SL, Mendelow AD (Eds): Intracranial Pressure VI. *Springer*, New York 1993, S 226-229
5. Ackerstaff RG, Jansen C, Moll FL, Vermeulen FE, Hamerlijnck RP, Mauser HW: The significance of microemboli detection by means of transcranial Doppler ultrasonography monitoring in carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 21 (1995) 963-969
6. Adams CB, Fearnside MR, O'Laoire SA: An investigation with serial angiography into the evolution of cerebral arterial spasm following aneurysm surgery. *J Neurosurg* 49 (1978) 805-815
7. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh III EE, and TOAST Investigators: Classification of Subtype of acute ischemic stroke. *Stroke* 24 (1993) 35-41
8. Alexandrov AV, Demchuk AM, Felberg RA, Christou I, Barber PA, Burgin WS, Malkoff M, Wojner AW, Grotta JC: High rate of complete recanalization and dramatic clinical recovery during tPA infusion when continuously monitored with 2-MHz transcranial doppler monitoring. *Stroke* 31 (2000) 610-614
9. Al-Hamali S, Baskerville P, Fraser S, Walters H, Markus HS: Detection of distal emboli in patients with peripheral arterial stenosis before and after iliac angioplasty: a prospective study. *J Vasc Surg* 29 (1999) 345-351
10. Aris A, Igual A, Padro JM, Burgos R, Vallejo JL, Rabasa JM, Llorens R, Casares J: The Spanish Monostrut Study Group: a ten-year experience with 8,599 implants. *Ann Thorac Surg* 62 (1996) 40-47

11. Baker AJ, Naser B, Benaroya M, Mazer CD: Cerebral microemboli during coronary artery bypass using different cardioplegia techniques. *Ann Thorac Surg* 59 (1995) 1187-1191
12. Barbut D, Hinton RB, Szatrowski TP, Hartman GS, Bruefach M, Williams-Russo P, Charlson ME, Gold JP: Cerebral emboli detection during bypass surgery are associated with clamp removal. *Stroke* 25 (1994) 2398- 2402
13. Barbut D, Lo YW, Gold JP, Trifiletti RR, Yao FS, Hager DN, Hinton RB, Isom OW: Impact of embolization during coronary artery bypass grafting on outcome and length of stay. *Ann Thorac Surg* 63 (1997) 998-1002
14. Berger M, Davis D, Lolley D, Rams J, Spencer MP: Detection of subclinical microemboli in patients with prosthetic heart valves. *J Cardiovasc Tech* 9 (1990) 282-283 (abstract)
15. Biancucci BA, Deutsch S, Geselowitz DB, Tarbell JM. In vitro studies of gas bubble formation by mechanical heart valves. *J Heart Valve Dis* (1999) 186-196
16. Bladin CF, Bingham L, Grigg L, Yapanis AG, Gerraty R, Davis SM: Transcranial Doppler detection of microemboli during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Stroke* 29 (1998) 2367-2370
17. Boespflug O, Chun Feng L: Transcranial pulsed Doppler. Problems posed by the temporal bone window. *J Mal Vasc* 17 (1992) 112-115
18. Borger MA, Taylor RL, Weisel RD, Kulkarni G, Benaroya M, Rao V, Cohen G, Fedorko L, Feindel CM: Decreased cerebral emboli during distal aortic arch cannulation: a randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 118 (1999) 740-745
19. Bot H, Bruggemans EF, Delemarre BJ, van Rijk-Zwikker GL, van der Kleij A: Microembolic signals under increased ambient pressure. *Stroke* 29 (1998) 1069-1070
20. Bowles BJ, Lee JD, Dang CR, Taoka SN, Johnson EW, Lau EM, Nekomoto K: Coronary artery bypass performed without the use of cardiopulmonary bypass is associated with reduced cerebral microemboli and improved clinical results. *Chest* 119 (2001) 25-30
21. Braekken SK, Russell D, Brucher R, Svennevig J: Incidence and frequency of cerebral embolic signals in patients with a similar bileaflet mechanical heart valve. *Stroke* 26 (1995) 1225-1230

22. Braekken SK, Reinvang I, Russell D, Brucher R, Svennevig JL: Association between intraoperative cerebral microembolic signals and postoperative neuropsychological deficit: comparison between patients with cardiac valve replacement and patients with coronary artery bypass grafting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65 (1998) 573-576
23. Brucher R, Russell D: Automatic embolus detection with artifact suppression. *J Neuroimaging* 3 (1993) 77
24. Brucher R, Russell D: Differentiation between microembolic signals and artefacts using a „reference gate“. *J of Neuroimaging* 7 (1997) 244 (abstract)
25. Bruno A, Biller J, Silvidi JA: A reason for failure to obtain transcranial Doppler flow signals. Hyperostosis of the skull. *Stroke* 19 (1988) 274
26. Burgin WS, Malkoff M, Felberg RA, Demchuk AM, Christou I, Grotta JC, Alexandrov AV: Transcranial doppler ultrasound criteria for recanalization after thrombolysis for middle cerebral artery stroke. *Stroke* 31 (2000) 1128-1132
27. Cabanes L, Mas JL, Cohen A, Amarenco P, Cabanes PA, Oubary P, Chedru F, Guerin F, Bousser MG, de Recondo J. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke* 24 (1993) 1865-1873
28. Cantelmo NL, Babikian VL, Samaraweera RN, Gordon JK, Pochay VE, Winter MR: Cerebral microembolism and ischemic changes associated with carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 27 (1998) 1024-1030
29. Chimowitz MI, Nemecek JJ, Marwick TH, Lorig RJ, Furlan AJ, Salcedo EE: Transcranial Doppler ultrasound identifies patients with right-to-left cardiac or pulmonary shunts. *Neurology* 41 (1991) 1902-1904
30. Christou I, Alexandrov AV, Burgin WS, Wojner AW, Felberg RA, Malkoff M, Grotta JC: Timing of recanalization after tissue plasminogen activator therapy determined by transcranial doppler correlates with clinical recovery from ischemic stroke. *Stroke* 31 (2000) 1812-1816
31. Clark RE, Brillman J, Davis DA, Lovell MR, Price TR, Magovern GJ: Microemboli during coronary artery bypass grafting. Genesis and effect on outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109 (1995) 249-257
32. Comerota AJ, Cranley JJ, Cook SE: Real-time-B-mode carotid imaging in diagnosis of cerebrovascular disease. *Surgery* 89 (1981) 718-728

33. Conrad B, Klingelhöfer J: Dynamics of cerebral blood flow for various visual stimuli. *Exp Brain Res* 77 (1989) 437-444
34. Consensus Committee of the Ninth International Cerebral Hemodynamics Symposium: Basic identification criteria of Doppler microembolic signals. *Stroke* 26 (1995) 1123
35. Consensus on Microembolus detection by TCD: International Consensus group on Microembolus detection. *Stroke* 29 (1998) 725-729
36. Crawley F, Clifton A, Buckenham T, Loosemore T, Taylor RS, Brown MM: Comparison of hemodynamic cerebral ischemia and microembolic signals detected during carotid endarterectomy and carotid angioplasty. *Stroke* 28 (1997) 2460-2464
37. Crawley F, Stygall J, Lunn S, Harrison M, Brown MM, Newman S: Comparison of microembolism detected by transcranial Doppler and neuropsychological sequelae of carotid surgery and percutaneous transluminal angioplasty. *Stroke* 31 (2000) 1329-1334
38. Cullinane M, Wainwright R, Brown A, Monaghan M, Markus HS: Asymptomatic embolization in subjects with atrial fibrillation not taking anticoagulants: a prospective study. *Stroke* 29 (1998) 1810-1815
39. Cullinane M, Reid R, Dittrich R, Kaposzta Z, Ackerstaff R, Babikian V, Droste DW, Grosset D, Siebler M, Valton L, Markus HS: Evaluation of New Online Automated Embolic Signal Detection Algorithm, Including Comparison With Panel of International Experts. *Stroke* 31 (2000) 1335-1341
40. Czosnyka M, Matta BF, Smielewski P, Kirkpatrick PJ, Pickard JD: Cerebral perfusion pressure in head-injured patients: a noninvasive assessment using transcranial Doppler ultrasonography. *J Neurosurg* 88 (1998) 802-808
41. Dapper F, Wozniak G, Strube I, Thiel A, Kasseckert S, Hehrlein FW: Detection of cerebral microembolisms during extracorporeal circulation with pulsatile flow using transcranial Doppler monitoring]. *Helv Chir Acta* 57 (1990) 243-248
42. Deklunder G, Prat A, Lecroart JL, Roussel M, Dauzat M: Can cerebrovascular microemboli induce cognitive impairment in patients with prosthetic heart valves? *Eur J Ultrasound* 7 (1998) 47-51
43. Deklunder G, Roussel M, Lecroart JL, Prat A, Gautier C: Microemboli in cerebral circulation and alteration of cognitive abilities in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Stroke* 29 (1998) 1821-1826

44. Delcker A, Schnell A, Wilhelm H: Microembolic signals and clinical outcome in patients with acute stroke--a prospective study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 250 (2000) 1-5
45. Demchuk AM, Christou I, Wein TH, Felberg RA, Malkoff M, Grotta JC, Alexandrov AV: Accuracy and criteria for localizing arterial occlusion with transcranial Doppler. *J Neuroimaging* 10 (2000) 1-12.
46. Diehl RR, Sliwka U, Rautenberg W, Schwartz A: Evidence for Embolization from a posterior cerebral artery thrombus by transcranial Doppler monitoring. *Stroke* 24 (1993) 606-608
47. Doppler, Ch: Über das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels. Versuch einer das Bradley'sche Aberrations-Theorem als integrierenden Theil in sich schließenden allgemeinen Theorie. *Abh. kgl. böhm. Ges. Wiss. Prag*, 1842, S. 465-482
48. Dreisbach JN, Seibert CE, Smazal SF, Stavros AT, Daigle RJ: Duplex sonography in the evaluation of carotid artery disease. *Am J Neuroradiol* 4 (1983) 678-680
49. Droste DW, Hagedorn G, Nötzold A, Siemens HJ, Sievers HH, Kaps M: Bigated Transcranial Doppler for the Detection of Clinically Silent Circulating Emboli in Normal Persons and Patients With Prosthetic Cardiac Valves. *Stroke* 28 (1997) 588-592
50. Droste DW, Schlossberg R, Mitusch R, Kaps M: Low frequency of clinically silent circulating emboli in patients with mitral valve prolapse or patent foramen ovale detected by bigated transcranial Doppler ultrasound. *Neurol Res* 20 (1998) 499-503
51. Droste DW, Kriete JU, Stypmann J, Castrucci M, Wichter T, Tietje R, Weltermann B, Young P, Ringelstein EP: Contrast transcranial Doppler Ultrasound in the detection of right-to-left shunts. *Stroke* 30 (1999) 1827-1832
52. Droste DW, Ritter MA, Monnig G, Kemeny V, Breithardt G, Ringelstein EB: Abundance of microembolic signals detected by transcranial doppler ultrasound in a patient with Eisenmenger's syndrome. *Cerebrovasc Dis* 9 (1999) 334-336
53. Ducrocq X, Hassler W, Moritake K, Newell DW, von Reutern G-M, Shiogai T, Smith RR: Consensus opinion on diagnosis of cerebral circulatory arrest using Doppler-sonography - Task force group on cerebral death of the Neurosonology

- Research Group of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci* 159 (1998) 145-150
54. Fell G, Philipps DJ, Chikos PM et al: Ultrasonic duplex scanning for the disease of the carotid artery. *Circulation* 64 (1981) 1191-1197
55. Fernandez J, Laub GW, Adkins MS, Anderson WA, Chen C, Bailey BM, Nealon LM, McGrath LB: Early and late-phase events after valve replacement with the St. Jude Medical prosthesis in 1200 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107 (1994) 394-406; discussion 406-407
56. Forteza AM, Babikian VL, Hyde C, Winter M, Pochay V: Effect of time and cerebrovascular symptoms of the prevalence of microembolic signals in patients with cervical carotid stenosis. *Stroke* 27 (1996) 687-690
57. Forteza AM, Koch S, Romano JG, Zych G, Bustillo IC, Duncan RC, Babikian VL: Transcranial doppler detection of fat emboli. *Stroke* 30 (1999) 2687-2691
58. Gencbay M, Turan F, Degertekin M, Yaymaci B, Dindar I: Contrast echoes detected during percutaneous mitral balloon commissurotomy with Inoue balloons and their relation to cerebral microembolic signals. *Angiology* 49 (1998) 909-914
59. Georgiadis D, Hill M, Zunker P, Stogbauer F, Ringelstein EB: Anticoagulation monitoring with transcranial Doppler. *Lancet* 344 (1994) 1373-1374
60. Georgiadis D, Grosset DG, Kelman A, Faichney A, Lees KR: Prevalence and characteristics of intracranial microembolic signals in patients with different types of prosthetic cardiac valves. *Stroke* 25 (1994) 587-592
61. Georgiadis D, Mackay TG, Kelman AW, Grosset DG, Wheatley DJ, Lees KR: Differentiation between gaseous and formed embolic materials in vivo: application in prosthetic heart valve patients. *Stroke* 25 (1994) 1559-1563
62. Georgiadis D, Grosset DG, Quin RO, Nichol JA, Bone I, Lees KR: Detection of intracranial emboli in patients with carotid disease. *Eur J Vasc Surg* 8 (1994) 309-314
63. Georgiadis D, Kaps M, Siebler M, Hill M, Konig M, Berg J, Kahl M, Zunker P, Diehl B, Ringelstein EB: Variability of Doppler microembolic signal counts in patients with prosthetic cardiac valves. *Stroke* 26 (1995) 439-443
64. Georgiadis D, Goeke J, Hill M, Konig M, Nabavi DG, Stogbauer F, Zunker P, Ringelstein EB: A novel technique for identification of doppler microembolic signals based on the coincidence method: in vitro and in vivo evaluation. *Stroke* 27 (1996) 683-686

65. Georgiadis D, Kaps M, Berg J, Mackay TG, Dapper F, Faichney A, Wheatley DJ, Lees KR: Transcranial Doppler detection of microemboli in prosthetic heart valve patients: dependency upon valve type. *Eur J Cardiothorac Surg* 10 (1996) 253-257; discussion 257-258
66. Georgiadis D, Lindner A, Manz M, Sonntag M, Zunker P, Zerkowski HR, Borggrefe M: Intracranial microembolic signals in 500 patients with potential cardiac or carotid embolic source and in normal controls. *Stroke* 28 (1997) 1203-1207
67. Georgiadis D, Hill M, Kottkamp H, Breithard G, Borggrefe M: Intracranial microembolic signals during radiofrequency ablation of accessory pathways. *Am J Cardiol* 80 (1997) 805-807
68. Georgiadis D, Wenzel A, Lehmann D, Lindner A, Zerkowski HR, Zierz S, Spencer MP: Influence of oxygen ventilation on Doppler microemboli signals in patients with artificial heart valves. *Stroke* 28 (1997) 2189-2194
69. Georgiadis D, Wenzel A, Zerkowski HR, Zierz S, Lindner A: Automated Intraoperative Detection of Doppler Microembolic Signals Using the Bigate Approach. *Stroke* 29 (1998) 137-139
70. Georgiadis D, Baumgartner RW, Karatschai R, Lindner A, Zerkowski HR: Further evidence of gaseous embolic material in patients with artificial heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 115 (1998) 808-810
71. Georgiadis D, Lindner A, Zierz S: Intracranial Microembolic signals in patients with artificial heart valves: Drowning in Numbers. *Eur J Med Res* 3 (1998) 99-102
72. Georgiadis D, Karatschai R, Uhlmann F, Lindner A: Diagnostic Yield of a 1 Mhz transducer in evaluation of the basal cerebral arteries. *J Neuroimaging* 9 (1999) 15-18
73. Georgiadis D, Baumgartner RW, Uhlmann F, Lindner A, Zerkowski HR, Zierz S: Venous microemboli in patients with artificial heart valves. *Cerebrovasc Dis* 9 (1999) 238-241
74. Goertler M, Baeumer M, Kross R, Blaser T, Lutze G, Jost S, Wallesch CW: Rapid decline of cerebral microemboli of arterial origin after intravenous acetylsalicylic acid. *Stroke* 30 (1999) 66-69
75. Gosling RG, King DH: Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound. *Proc R Soc Med* 67 (1974) 447-449

- 76.Graf T, Fischer H, Reul H, Rau G: Cavitation potential of mechanical heart valve prostheses. *Int J Artif Organs* 14 (1991) 169–174
- 77.Grolimund P, Seiler RW, Aaslid R, Huber P, Zurbrugg H: Evaluation of cerebrovascular disease by combined extracranial and transcranial Doppler sonography. Experience in 1,039 patients. *Stroke* 18 (1987) 1018-1024
- 78.Grosset DG, Straiton J, du Trevou M, Bullock R: Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage by rapidly increasing transcranial Doppler velocity and cerebral blood flow changes. *Stroke* 23 (1992) 674-679
- 79.Grosset DG, Straiton J, McDonald I, Bullock R: Angiographic and Doppler diagnosis of cerebral artery vasospasm following subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg* 7 (1993) 291-298
- 80.Grosset DG, Georgiadis D, Abdullah I, Bone I, Kennedy RL: Doppler Emboli signals vary according to stroke subtype. *Stroke* 25 (1994) 382-384
- 81.Harders A: Atraumatic estimation of blood flow arrest in the diagnosis of cerebral death with the transcranial Doppler investigation technique. *Neurosurg Rev* 12 (1989) 298-301
- 82.Harders AG, Laborde G, Droste DW, Rastogi E: Brain activity and blood flow velocity changes: a transcranial Doppler study. *Int J Neurosci* 47 (1989) 91-102
- 83.Harrison MJ, Pugsley W, Newman S, Paschalis C, Klinger L, Treasure T, Aspey B: Detection of middle cerebral emboli during coronary artery bypass surgery using transcranial Doppler sonography. *Stroke* 21 (1990) 1512
- 84.Hashimoto H, Etani H, Naka M, Kinoshita N, Nukada T: Assessment of the rate of successful transcranial Doppler recording through the temporal bone windows in Japanese with special reference to aging and sex. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 29 (1992) 119-122
- 85.Hassler W, Steinmetz H, Pirschel J: Transcranial Doppler study of intracranial circulatory arrest. *J Neurosurg* 71 (1991) 195-201
- 86.Hausmann D, Mügge A, Becht I, Daniel WG: Diagnosis of patent foramen ovale by transoesophageal echocardiography and association with cerebral and peripheral embolic events. *Am J Cardiol* 70 (1992) 668-672
- 87.Hayes PD, Lloyd AJ, Lennard N, Wolstenholme JL, London NJ, Bell PR, Naylor AR: Transcranial Doppler-directed Dextran-40 therapy is a cost-effective method of preventing carotid thrombosis after carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 19 (2000) 56-61

- 88.Homburg AM, Jakobsen M, Enevoldsen E: Transcranial Doppler recordings in raised intracranial pressure. *Acta Neurol Scand* 87 (1993) 488-493
- 89.Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Mihalatos D, Li Mandri G, Mohr JP: Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke. A biplane transesophageal echocardiographic study. *Stroke* 25 (1994) 582-586
- 90.Itoh T, Matsumoto M, Handa N, Maeda H, Hougaku H, Hashimoto H, Etani H, Tsukamoto Y, Kamada T: Rate of successful recording of blood flow signals in the middle cerebral artery using transcranial Doppler sonography. *Stroke* 24 (1993) 1192-1195
- 91.Jacobs A, Neveling M, Horst M, Ghaemi M, Kessler J, Eichstaedt H, Rudolf J, Model P, Bonner H, de Vivie ER, Heiss WD: Alterations of neuropsychological function and cerebral glucose metabolism after cardiac surgery are not related only to intraoperative microembolic events. *Stroke* 29 (1998) 660-667
- 92.Kaposzta Z, Young E, Bath PM, Markus HS: Clinical application of asymptomatic embolic signal detection in acute stroke: a prospective study. *Stroke* 30 (1999) 1814-1818
- 93.Kaposzta Z, Baskerville PA, Madge D, Fraser S, Martin JF, Markus HS: L-arginine and S-nitrosoglutathione reduce embolization in humans. *Circulation* 103 (2001) 2371-2375
- 94.Kaps M, Hansen J, Weiher M, Tiffert K, Kayser I, Droste DW: Clinically silent microemboli in patients with artificial prosthetic aortic valves are predominantly gaseous and not solid. *Stroke* 28 (1997) 322-325
- 95.Kaps M, Link A: Transcranial sonographic monitoring during thrombolytic therapy. *Am J Neuroradiol* 19 (1998) 758-760
- 96.Keller HM, Baumgartner G, Regli F: Carotisstenosen und -occlusionen. Diagnose durch perkutane Ultraschall-Doppler-Sonographie an der A. supraorbitalis oder A. supratrochlearis. *Dtsch Med Wschr* 37 (1973) 1691-1698
- 97.Kelley RE, Chang JY, Scheinman NJ, Levin BE, Duncan RC, Lee SC: Transcranial Doppler assessment of cerebral flow velocity during cognitive tasks. *Stroke* 23 (1992) 9-14
- 98.Kemény V, Droste DW, Hermes S, Nabavi DG, Schulte-Altedorneburg G, Siebler M, Ringelstein EB: Automatic Embolus Detection by a Neural Network *Stroke* 30 (1999) 807-810

- 99.Keunen RWM, Stam CJ, Tavy DLJ, Mess WH, Titulaer BM, Ackerstaff RGA: Preliminary Report of Detecting Microembolic Signals in Transcranial Doppler Time Series With Nonlinear Forecasting. *Stroke* 29 (1998) 1638-1643
- 100.Klötzsch C, Nahser HC, Henkes H, Kuhne D, Berlit P: Detection of microemboli distal to cerebral aneurysms before and after therapeutic embolization. *Am J Neuroradiol* 19 (1998) 1315-1318
- 101.Klötzsch C, Popescu O, Berlit P. A new 1-MHz-Probe for transcranial Doppler sonography in patients with inadequate temporal bone windows. *Ultrasound Med Biol* 24 (1998) 101-103
- 102.Knappertz VA, Tegeler CH, Furberg CD, Wesley DJ, Stewart KP, Kitzman DW: Carotid doppler high-intensity transient signals in dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 140 (2000) 1-4
- 103.Koch S, Romano JG, Bustillo IC, Concha M, Forteza AM: Anticoagulation and microembolus detection in a case of internal carotid artery dissection. *J Neuroimaging* 11 (2001) 63-66
- 104.Koennecke HC, Trocio SH Jr, Mast H, Mohr JP: Microemboli on transcranial Doppler in patients with spontaneous carotid artery dissection. *J Neuroimaging* 7 (1997) 217-220
- 105.Kuhnen J, Steinke W, Kern R, Artemis N, Hennerici M: Long-Term Course of symptomatic and Asymptomatic Middle Cerebral Artery Stenosis. *Neurology* 46 (1996) A 281 (abstract)
- 106.Kumral E, Evyapan D, Oksel F, Keser G, Bereketoglu MA, Balkir K: Transcranial Doppler detection of microembolic signals in patients with Behcet's disease. *J Neurol* 246 (1999) 592-595
- 107.Lennard N, Smith J, Dumville J, Abbott R, Evans DH, London NJ, Bell PR, Naylor AR: Prevention of postoperative thrombotic stroke after carotid endarterectomy: the role of transcranial Doppler ultrasound. *J Vasc Surg* 26 (1997) 579-584
- 108.Lennard N, Smith JL, Hayes P, Evans DH, Abbott RJ, London NJ, Bell PR, Naylor AR: Transcranial Doppler directed dextran therapy in the prevention of carotid thrombosis: three hour monitoring is as effective as six hours. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 17 (1999) 301-305
- 109.Levi CR, O'Malley HM, Fell G, Roberts AK, Hoare MC, Royle JP, Chan A, Beiles BC, Chambers BR, Bladin CF, Donnan GA: Transcranial Doppler detected

- cerebral microembolism following carotid endarterectomy. High microembolic signal loads predict postoperative cerebral ischaemia. *Brain* 120 (1997) 621-629
- 110.Lund C, Rygh J, Stensrod B, Sandset PM, Brucher R, Russell D: Cerebral microembolus detection in an unselected acute ischemic stroke population: *Cerebrovasc Dis* 10 (2000) 403-408
- 111.Marconi F, Parenti G: The role of TCD in hemodynamic evaluation of cerebral AVMs. *J Neurosurg Sci* 35 (1991) 199-205
- 112.Marinoni M, Ginanneschi A, Forleo P, Amaducci L: Technical limits in transcranial Doppler recording: inadequate acoustic windows. *Ultrasound Med Biol* 23 (1997) 1275-1277
- 113.Markus HS, Brown MM: Differentiation between different pathological cerebral embolic materials using transcranial Doppler in an in-vitro-model. *Stroke* 24 (1993) 1-5
- 114.Markus H, Loh A, Brown MM: Computerized Detection of Cerebral emboli and discrimination from Artifact using Doppler ultrasound. *Stroke* 24 (1993) 1667-1672
- 115.Markus HS, Clifton A, Buckenham T, Brown MM: Carotid angioplasty. Detection of embolic signals during and after the procedure. *Stroke* 25 (1994) 2403-2406
- 116.Markus H, Loh A, Brown MM: Detection of circulating cerebral emboli using Doppler ultrasound in a sheep model. *J Neurol Sci* 122 (1994) 117-124
- 117.Markus H, Bland JM, Rose G, Sitzler M, Siebler M: How good is intercenter agreement in the identification of embolic signals in carotid artery disease? *Stroke* 27 (1996) 1249-1252
- 118.Markus H, Cullinane M, Reid G: Improved Automated Detection of Embolic Signals Using a Novel Frequency Filtering Approach. *Stroke* 30 (1999) 1610-1615
- 119.Mast H, Mohr JP, Thompson JL, Osipov A, Trocio SH, Mayer S, Young WL: Transcranial Doppler ultrasonography in cerebral arteriovenous malformations. Diagnostic sensitivity and association of flow velocity with spontaneous hemorrhage and focal neurological deficit. *Stroke* 26 (1995) 1024-1027
- 120.Mast H, Mohr JP, Osipov A, Pile-Spellman J, Marshall RS, Lazar RM, Stein BM, Young WL: 'Steal' is an unestablished mechanism for the clinical presentation of cerebral arteriovenous malformations. *Stroke* 26 (1995) 1215-1220
- 121.Merritt CRB: Doppler color flow imaging. *J Clin Ultrasound* 15 (1987) 591-597

122. Mess WH, Titulaer BM, Ackerstaff RG: A new algorithm for off-line automated emboli detection based on the pseudo-wigner power distribution and the dual gate TCD technique. *Ultrasound Med Biol* 26 (2000) 413-418
123. Middleton WD, Foley WD, Lawsen TL: Color-Flow Doppler Imaging of Carotid artery abnormalities. *Am J Roentgenol* 150 (1988) 419-425
124. Molloy J, Markus HS: Multigated Doppler ultrasound in the detection of emboli in a flow model and embolic signals in patients. *Stroke* 27 (1996) 1548-1552
125. Molloy J, Markus HS: Asymptomatic embolization predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis. *Stroke* 30 (1999) 1440-1443
126. Müller HR: The diagnosis of Internal carotid artery occlusion by directional Doppler sonography of the ophthalmic artery. *Neurology* 22 (1972) 816-823
127. Müller HR, Burckhardt D, Casty M, Pfisterer ME, Buser MW: High intensity transcranial Doppler signals (hits) after prosthetic valve implantation. *J Heart Valve Dis* 3 (1994) 602-606
128. Müller M, Reiche W, Langenscheidt P, Hassfeld J, Hagen T: Ischemia after carotid endarterectomy: comparison between transcranial Doppler sonography and diffusion-weighted MR imaging. *Am J Neuroradiol* 21 (2000) 47-54
129. Nabavi DG, Georgiadis D, Mumme T, Zunker P, Ringelstein EB: Detection of microembolic signals in patients with middle cerebral artery stenosis by means of a bigate probe - a pilot study. *Stroke* 27 (1996) 1347-1349
130. Nadareishvili ZG, Choudary Z, Joyner C, Brodie D, Norris JW: Cerebral microembolism in acute myocardial infarction. *Stroke* 30 (1999) 2679-2682
131. Nair CK, Mohiuddin SM, Hilleman DE, Schultz R, Bailey RT Jr, Cook CT, Sketch MH Sr: Ten-year results with the St. Jude Medical prosthesis. *Am J Cardiol* 65 (1990) 217-225
132. Niizuma H, Kwak R, Ohi T, Katakura R, Mizoi K, Suzuki J: The angiographical study on cerebral vasospasm following the rupture of intracranial aneurysm (1st report) - Time relationship between vasospasm on angiography and the onset of subarachnoid hemorrhage. *No Shinkei Geka* 6 (1978) 749-755
133. Orlandi G, Parenti G, Landucci Pellegrini L, Sartucci F, Paoli C, Puglioli M, Collavoli P, Murri L: Plaque surface and microembolic signals in moderate carotid stenosis. *Ital J Neurol Sci* 20 (1999) 179-182

134. Padayachee TS, Gosling RG, Bishop CCR, Burnand KG, Browse NL: Monitoring middle cerebral artery blood velocity during carotid endarterectomy. *Br J Surg* 73 (1986) 98-100
135. Padayachee TS, Parsons S, Theobald R, Linley J, Gosling RG, Deverall PB: The detection of microemboli in the middle cerebral artery during cardiopulmonary Bypass: A transcranial Doppler ultrasound investigation using membrane and bubble oxygenators. *Ann Thorax Surg* 443 (1987) 298-302
136. Piepgras A, Schmiedek P, Leinsinger G, Haberl RL, Kirsch CM, Einhüpl KM: A simple test to assess cerebrovascular reserve capacity using transcranial Doppler sonography and acetazolamide. *Stroke* 21 (1990) 1306-1311
137. Pourcelot L: Nouveau débitmètre sanguin à effet Doppler. *Ultrasonographica medica* (1971) 125-130
138. Pourcelot L: Applications cliniques de l'examen Doppler transcutané. Les colloques de l'Institut nationale de la Santé et de la Recherche médicale. *INSERM* 34 (1974) 213-240
139. Pugsley W: The use of Doppler ultrasound in the assessment of microemboli during cardiac surgery. *Perfusion* 4 (1989) 115-122
140. Pugsley W, Klinger L, Paschalis C, Treasure T, Harrison M, Newman S: The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *Stroke* 25 (1994) 1393-1399
141. Rams JA, Davis DA, Lolley DM, Berger MP, Spencer M: Detection of microemboli in patients with artificial heart valves using transcranial Doppler: preliminary observations. *J Heart Valve Dis* 2 (1993) 37-41
142. Ries F, Honisch C, Lambertz M, Schlieff R: A transpulmonary contrast medium enhances the transcranial Doppler signal in humans. *Stroke* 24 (1993) 1903-1909
143. Rosenkranz K, Zendel W, Langer R, Heim T, Schubeus P, Scholz A, Schlieff R, Schurmann R, Felix R: Contrast-enhanced transcranial Doppler US with a new transpulmonary echo contrast agent based on saccharide microparticles. *Radiology* 187 (1993) 439-443
144. Ross MD, Lee KA, Castle WM: Skull thickness of Black and White races. *S Afr Med J* 50 (1976) 635-638
145. Russell D, Madden KP, Clark WM, Sandset PM, Zivin JA: Detection of arterial emboli using Doppler ultrasound in rabbits. *Stroke* 22 (1991) 253-258

146. Russell D, et al: Multifrequency Doppler discriminates between gaseous and solid microemboli. Presented at the 23rd International *Joint Conference on Stroke and Cerebral Circulation*, Orlando, 1998 (abstract)
147. Satomura, S: Study of the flow patterns in peripheral arteries by ultrasound. *J acoust Soc Jap* 15 (1959) 151-154
148. Schmidt B, Klingelhöfer J, Schwarze JJ, Sander D, Wittich I: Noninvasive prediction of intracranial pressure curves using transcranial Doppler ultrasonography and blood pressure curves. *Stroke* 28 (1997) 2465-2472
149. Segura T, Serena J, Teruel J, Davalos A: Cerebral embolism in a patient with polycythemia rubra vera. *Eur J Neurol* 7 (2000) 87-90
150. Serena J, Segura T, Perez-Ayuso MJ, Bassaganyas J, Molins A, Dávalos A: The Need to Quantify Right-to-Left Shunt in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 29 (1998) 1322-1328
151. Serena J, Segura T, Castellanos M, Davalos A: Microembolic signal monitoring in hemispheric acute ischaemic stroke: a prospective study. *Cerebrovasc Dis* 2000 Jul-Aug;10(4):278-282
152. Siebler M, Sitzer M, Steinmetz H: Detection of intracranial emboli in patients with symptomatic extracranial carotid artery disease. *Stroke* 23 (1992) 1652-1654
153. Siebler M, Sitzer M, Rose G, Bendfeldt D, Steinmetz H: Silent cerebral embolism caused by neurologically symptomatic high-grade carotid stenosis. Event rates before and after carotid endarterectomy. *Brain* 116 (1993) 1005-1015
154. Siebler M, Kleinschmidt A, Sitzer M, Steinmetz H, Freund H-J: Cerebral microembolism in symptomatic and asymptomatic high grade carotid artery stenosis. *Neurology* 44 (1994) 615-618
155. Siebler M, Nachtmann A, Sitzer M, Steinmetz H: Anticoagulation monitoring and cerebral microemboli detection. *Lancet* 344 (1994) 555
156. Siebler M, Rose G, Sitzer M, Bender A, Steinmetz H: Real-time identification of cerebral microemboli with ultrasonic feature detection by a neuronal network. *Radiology* 192 (1994) 739-742
157. Siebler M, Nachtmann A, Sitzer M, Rose G, Kleinschmidt A, Rademacher J, Steinmetz H: Cerebral microembolism and the risk of ischemia in asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. *Stroke* 26 (1995) 2184-2186
158. Sitzer M, Muller W, Siebler M, Hort W, Kniemeyer HW, Jancke L, Steinmetz H: Plaque ulceration and lumen thrombus are the main sources of cerebral

- microemboli in high-grade internal carotid artery stenosis. *Stroke* 26 (1995) 1231-1233
- 159.Sliwka U, Job FP, Wissuwa D, Diehl RR, Flachskampf FA, Hanrath P, Noth J: Occurrence of transcranial Doppler high-intensity transient signals in patients with potential cardiac sources of embolism. A prospective study. *Stroke* 26 (1995) 2067-2070
- 160.Sliwka U, Diehl RR, Meyer B, Schönhube F, Noth J: Transcranial Doppler 'high-intensity transient signals' in the acute phase and long-term follow-up of mechanical heart valve implantation. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 5 (1995) 139-146
- 161.Sliwka U, Lingnau A, Stohlmann WD, Schmidt P, Mull M, Diehl RR, Noth J: Prevalence and time course of microembolic signals in patients with acute stroke. A prospective study. *Stroke* 28 (1997) 358-363
- 162.Sliwka U, Klötzsch C, Popescu O, Brandt K, Schmidt P, Berlit P, Noth J: Do chronic middle cerebral artery stenosis represent an embolic focus. *Stroke* 28 (1997) 1324-1327
- 163.Sliwka U, Georgiadis D: Clinical correlations of Doppler microembolic signals in patients with prosthetic cardiac valves: analysis of 580 cases. *Stroke* 29 (1998) 140-143
- 164.Smith JL, Evans DH, Fan L, Gaunt ME, London NJM, Bell PRF, Naylor AR: Interpretation of Embolic Phenomena During Carotid Endarterectomy. *Stroke* 26 (1995) 2281-2284
- 165.Smith JL, Evans DH, Fan L, Bell PR, Naylor AR: Differentiation between emboli and artefacts using dual-gated transcranial Doppler ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 22 (1996) 1031-1036
- 166.Smith JL, Evans DH, Bell PR, Naylor AR: Time domain analysis of embolic signals can be used in place of high-resolution Wigner analysis when classifying gaseous and particulate emboli. *Ultrasound Med Biol* 24 (1998) 989-993
- 167.Smith JL, Evans DH, Bell PRF, Naylor AR: A Comparison of Four Methods for Distinguishing Doppler Signals From Gaseous and Particulate Emboli. *Stroke* 29 (1998) 1133-1138
- 168.Sorteberg W, Lindegaard KF, Rootwelt K, Dahl A, Nyberg-Hansen R, Russell D, Nornes H: Effect of acetazolamide on cerebral artery blood velocity and regional cerebral blood flow in normal subjects. *Acta Neurochir* 97 (1989) 139-145

169. Specker C, Rademacher J, Sohngen D, Sitzer M, Janda I, Siebler M, Steinmetz H, Schneider M: Cerebral microemboli in patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 6 (1997) 638-644
170. Spencer MP, Thomas GI, Nicholls SC, Sauvage LR: Detection of middle cerebral artery emboli during carotid endarterectomy using transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* 21 (1990) 415-423
171. Spencer MP: Hyperbaric compression and Doppler-detected microemboli in prosthetic valve patients. *Cerebrovasc Dis* 6 (1996) 69 (abstract)
172. Srinivasan J, Newell DW, Sturzenegger M, Mayberg MR, Winn HR: Transcranial Doppler in the evaluation of internal carotid artery dissection. *Stroke* 27 (1996) 1226-1230
173. Staikov IN, Arnold M, Mattle HP, Remonda L, Sturzenegger M, Baumgartner RW, Schroth G: Comparison of the ECST, CC, and NASCET grading methods and ultrasound for assessing carotid stenosis. European Carotid Surgery Trial. North American Symptomatic Carotid Trial. *J Neurol* 247 (2000) 681-686
174. Sturzenegger M, Beer JH, Rihs F: Monitoring Combined Antithrombotic Treatments in Patients With Prosthetic Heart Valves Using Transcranial Doppler and Coagulation Markers. *Stroke* 26 (1995) 63-69
175. Swets JA: The relative operating characteristic in psychology. *Science* 182 (1973) 990-1000
176. Sylivris S, Levi C, Matalanis G, Rosalion A, Buxton BF, Mitchell A, Fitt G, Harberts DB, Saling MM, Tonkin AM: Pattern and significance of cerebral microemboli during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 66 (1998) 1674-1678
177. Teague SM, Sharma MK: Detection of paradoxical cerebral echo contrast embolization by transcranial Doppler ultrasound. *Stroke* 22 (1991) 740-745
178. Tegeler CH, Hitchings LP, Eicke M, Leighton J, Fredericks RK, Downes TR, Stump DA, Burke GL: Microemboli detection in stroke associated with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Technol* 9 (1990) 283-284 (abstract)
179. Tegeler CH, Hitchings LP, Leighton VJ, Burke GL, Downes TR, Stump DA, Fredericks RK: Carotid ultrasound emboli monitoring in stroke: Initial clinical experience. *J Neuroimag* 1 (1991) 61 (abstract)

180. Tyagi SK, Mahapatra AK, Mishra NK: Transcranial Doppler evaluation of blood flow velocity changes in basal cerebral arteries in cerebral AVMs following embolisation and surgery. *Neurol India* 48 (2000) 112-115
181. Valdueza JM, Harms L, Doepp F, Koscielny J, Einhäupl KM: Venous microembolic signals detected in patients with cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 28 (1997) 1607-1609
182. Valton L, Larrue V, Arrue P, Geraud G, Bes A: Asymptomatic cerebral embolic signals in patients with carotid stenosis. Correlation with appearance of plaque ulceration on angiography. *Stroke* 26 (1995) 813-815
183. van der Linden, Casimir-Ahn: When do cerebral emboli appear during open heart operations? A transcranial Doppler study. *Ann Thorac Surg* 51 (1991) 237-241
184. van Zuilen EV, Moll FL, Vermeulen FE, Mauser HW, van Gijn J, Ackerstaff RG: Detection of cerebral microemboli by means of transcranial Doppler monitoring before and after carotid endarterectomy. *Stroke* 26 (1995) 210-213
185. van Zuilen EV, Mess WH, Jansen C, Van der Twech I, Van Gijn J, Ackerstaff RGA: Automatic Embolus Detection Compared with human experts - A Doppler Ultrasound study. *Stroke* 27 (1996) 1840-1843
186. Watters MP, Cohen AM, Monk CR, Angelini GD, Ryder IG: Reduced cerebral embolic signals in beating heart coronary surgery detected by transcranial Doppler ultrasound. *Br J Anaesth* 84 (2000) 629-631
187. Weir B, Grace M, Hansen J, Rothberg C: Time course of vasospasm in man. *J Neurosurg* 48 (1978) 173-178
188. White RP, Markus HS: Impaired dynamic cerebral autoregulation in carotid artery stenosis. *Stroke* 28 (1997) 1340-1344
189. Widder B: Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien 5. Aufl. *Springer*, Berlin Heidelberg New York, 1999, S. 431-440
190. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer: Richtlinien zur Feststellung des Hirntodes. *Dtsch Ärztebl* 95 (1998) 1509-1516
191. Woltmann D, Fatica RA, Rubin JM, Weitzel W: Ultrasound detection of microembolic signals in hemodialysis accesses. *Am J Kidney Dis* 35 (2000) 526-528
192. Wu ZJ, Wang Y, Hwang NH: Occluder closing behavior: a key factor in mechanical heart valve cavitation. *J Heart Valve Dis* 3 (1994) 25-34

Thesen

1. MES können mittels transkranieller Dopplersonographie detektiert werden.
2. Detektion von MES wurde bereits bei verschiedenen Patientengruppen beschrieben.
3. Der klinische Nutzen der MES-Detektion wurde bisher für einige Patientengruppen nachgewiesen, und bleibt Gegenstand intensiver Forschung.
4. Identifizierung von MES und Ablehnung von Artefakten sind zur Zeit nur durch erfahrene menschliche Untersucher möglich; derzeit existiert keine zuverlässige Methode zur automatisierten MES-Detektion.
5. Ein zuverlässiges Verfahren zur automatisierten MES-Detektion würde die Anwendbarkeit dieser Methode bedeutend erweitern.
6. Platzierung eines SV in der A. cerebri media (55 mm Tiefe , proximales SV) und eines zweiten im Gehirnparenchym (29 mm Tiefe, distales SV) verbunden mit der Evaluierung der Signalintensitäten in beiden SV könnte zur Differenzierung zwischen MES und Artefakte genutzt werden.
7. Bei simultaner Detektion zeigen MES und Artefaktsignale eine unterschiedliche Intensitätsänderung zwischen den beiden SV.
8. Anhand dieser unterschiedlichen Intensitätsänderung könnten MES und Artefakte voneinander unterschieden werden.
9. Der optimale Trennwert für die Intensitätsunterschiede zwischen den SV wurde im Rahmen dieser Arbeit bei 27% Intensitätsverlust im distalen SV berechnet.
10. Unter Anwendung dieser Methode mit den obengenannten Einstellungen war es möglich, MES während Herzoperationen und bei Patienten mit künstlichen Herzklappen sicher zu identifizieren.
11. Bei Patienten mit potentiellen kardialen oder arteriellen Emboliquellen war die Sensitivität etwas geringer, während die Spezifität vergleichbar zu den beiden anderen Patientengruppen war.
12. Um den Nutzen dieser Methode in der klinischen Routine zu evaluieren, sind weitere Untersuchungen notwendig.

Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name: Frank Uhlmann
Geburtsdatum: 15.03.72
Geburtsort: Mittweida
Anschrift: Goethestraße 15, 06114 Halle
Familienstand: ledig

Schulbildung

1978-1988 Polytechnische Oberschule in Hainichen
1988-1990 Erweiterte Oberschule in Frankenberg
Abitur (mit Auszeichnung)

Zivildienst

1990-1991 Gemeinde Schlegel

Hochschulbildung

1991-1996 Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg:
Studiengang Medizin
1995 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
(Note: 3)
1996 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
(Note: 2)
1997 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
(Note: 2)
1999 Approbation als Arzt

Famulaturen

1994 Kreiskrankenhaus Frankenberg,
Abt. für Anästhesie und Intensivmedizin,
MR Dr. med. Schürer
1994 Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,
Universitätsklinik für Herz- und Thoraxchirurgie,
Professor Dr. med. habil. H.R. Zerkowski
1995 Orthopädische Praxis Düsseldorf,
Dr. med. Pfennigwerth
1996 Royal Infirmary Hospital Glasgow,
Klinik für Innere Medizin,
Professor A.R. Lorimer

Praktisches Jahr

Erster Abschnitt	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Professor Dr. med. habil. W.E. Fleig
Zweiter Abschnitt	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Universitätsklinik für Anästhesie und Intensivmedizin Professor Dr. med. habil. J. Radke
Dritter Abschnitt	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Universitätsklinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Professor Dr. med. habil. W. Otto

Beruflicher Werdegang

12/97 - 03/98	Ausbildung in der extra- und transkraniellen Doppler- und Duplexsonographie im Ultraschall- Labor der Universitätsklinik für Neurologie der Martin-Luther-universität Halle-Wittenberg unter PD Dr. med. A. Lindner
04/98 – 07/99	Graduierten-Stipendium der Martin-Luther- Universität Halle-Wittenberg; Forschungstätigkeit im Experimentellen Ultraschall-Labor der Universitätsklinik für Neurologie der Martin-Luther- universität Halle-Wittenberg unter PD Dr. med. D. Georgiadis
05/98	Postervorstellung auf dem 3. Kongreß der „Europäischen Gesellschaft für Neurosonologie und zerebrale Hämodynamik“, Glasgow, Schottland
11/98	Vortrag auf dem „1. Weltkongreß über zerebrale Embolisation“, New Orleans, USA
04/99	Vortrag auf 4. Kongreß der „Europäischen Gesellschaft für Neurosonologie und zerebrale Hämodynamik“, Venedig, Italien
Seit 08/99	Ausbildung zum Facharzt für Neurologie bei Professor Dr. med. habil. H. Mast in der Klinik für Neurologie der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannstrost, Halle/Saale

Berufliche Nebentätigkeiten

1992/93	Pflegehelfer, Zentralklinikum Augsburg, Kliniken für Neurochirurgie, Abdominalchirurgie und Herzchirurgie
1994-1997	Studentische Dienste in der Martin-Luther- Universität Halle-Wittenberg, Universitätskliniken für Herz- und Thoraxchirurgie sowie Anästhesie und Intensivmedizin

1994-1996

Pflegehelfer, Caritas-Sozialstation Halle

Sonstige Kenntnisse

EDV	gute Kenntnisse im Umgang mit den Betriebssystemen DOS, WindowsNT und Windows 95/98, mit Text- (Word für Windows) und Graphikverarbeitung (Harvard Graphics, PowerPoint, Corel Draw)
Sprachen	First Cambridge Certificate in Englisch

Veröffentlichungen

1. Georgiadis D, Karatschai R, **Uhlmann F**, Lindner A: Diagnostic yield of a 1-MHz transducer in evaluation of the basal cerebral arteries. J Neuroimaging 9 (1999) 15-18
2. Georgiadis D, Baumgartner RW, **Uhlmann F**, Lindner A, Zerkowski HR, Zierz S: Venous microemboli in patients with artificial heart valves. Cerebrovasc Disease 9 (1999) 238-241
3. Georgiadis D, Sievert M, Cencetti S, **Uhlmann F**, Krivokuca M, Zierz S, Werdan K: Cerebrovascular reactivity is impaired in patients with cardiac failure. Eur Heart J 21 (2000) 407-413
4. Georgiadis D, **Uhlmann F**, Lindner A, Zierz S: Differentiation between true microembolic signals and artefacts using an arbitrary sample volume. Ultrasound Med Biol 26 (2000) 493-496
5. Georgiadis D, **Uhlmann F**, Astler M, Cencetti S, Zierz S: Automated identification of Doppler microembolic signals: comparison of two techniques. Neurol Res 22 (2000) 738-740
6. Georgiadis D, Braun S, **Uhlmann F**, Bernacca GM, Schulte-Mattler WJ, Zierz S, Zerkowski HR: Doppler microembolic signals in patients with two different types of bileaflet valves. J Thorac Cardiovasc Surg 121 (2001) 1101-1106
7. Ratzlaff T, Hantel T, Schumacher HC, Nagel M, Neubert A, Busse K, **Uhlmann F**, Mohr JP, Mast H: Palsy of all Vertical Eye Movements in Posterior Infarcts. Eingereicht bei Acta Neurol Scan 05/2002

Veröffentlichte Abstracts

1. **Uhlmann F**, Zerkowski HR, Zierz S, Lindner A, Georgiadis D: A novel approach for unequivocal MES identification. Stroke 29 (1998) 2242
2. Georgiadis D, Lindner A, Börner A, Berger A, Kowatschev E, **Uhlmann F**, Zerkowski HR, Zierz S, Deufel T: S-100 β and NSE: Prognostic markers in cardiac surgery. Stroke 29 (1998) 2238
3. Georgiadis D, Baumgartner RW, **Uhlmann F**, Zerkowski HR, Zierz S, Lindner A: Venous MES in patients with artificial heart valves. Stroke 29 (1998) 2238

4. Georgiadis D, Karatschei R, **Uhlmann F**, Lindner A: Increased yield of transcranial Doppler sonography using 1 MHz transducers. *Cerebrovasc Dis* 8 (1998, suppl 3) 18
5. Georgiadis D, Sievert M, Krivokutza M, **Uhlmann F**, Zierz S, Werdan K, Lindner A: CO₂-reactivity is impaired in patients with cardiac failure. *Cerebrovasc Dis* 8 (1998, suppl 3) 7
6. Georgiadis D, Wenzel A, **Uhlmann F**, Lindner A: Technical issues in intraoperative detection of microembolic signals with transcranial Doppler. *Cerebrovasc Dis* 8 (1998, suppl 3) 17
7. **Uhlmann F**, Eger K, Neudecker S, Grehl H, Schulte-Mattler WJ, Zierz S. Ein Fall von Myasthenie, Neuromyotonie und peripherer Neuropathie bei Thymom mit Nachweis von K⁺-Kanal- und AChR-Antikörpern. (14. Kongreß der DGM in Göttingen, 24.-26.9.1999)

Halle, den 31.03.2002

Erklärung

Ich erkläre, daß ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Halle/Saale, den 17.05.2002

Frank Uhlmann

Die Arbeit wurde veröffentlicht

Georgiadis D, Uhlmann F, Lindner A, Zierz S: Differentiation between true microembolic signals and artefacts using an arbitrary sample volume. *Ultrasound Med Biol* 26 (2000) 493-496

Halle/Saale, den 17.05.2002

Frank Uhlmann

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei allen, die mittelbar oder unmittelbar zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben, bedanken.

Besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. S. Zierz dafür, daß ich diese Arbeit an seiner Klinik durchführen konnte und er mir jegliche Unterstützung zuteil werden ließ.

Dank gilt auch der Martin-Luther-Universität zu Halle, die es mir mit einem Stipendium ermöglichte, diese und andere Arbeiten durchzuführen.

Bei Herrn PD Dr. med. D. Georgiadis möchte ich mich besonders bedanken. Er war ein stets ansprechbarer, immer hilfsbereiter Mentor und Freund, der mir während der Untersuchungen zu dieser Arbeit stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Vielen Dank an meine Freundin Doreen und meine Tochter Lily, daß sie meine Launen ertragen haben.

Frank Uhlmann