

Aus dem Lehrstuhl für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. Ulrich Bogdahn

der medizinischen Fakultät der
Universität Regensburg

**Transkranielle Perfusionsmessung in Echtzeit.
Evaluierung einer neuen Methode zur
zerebralen Perfusionsmessung**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Roman Alexander Knorr

2010

Aus dem Lehrstuhl für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. Ulrich Bogdahn

der medizinischen Fakultät der
Universität Regensburg

**Transkranielle Perfusionsmessung in Echtzeit.
Evaluierung einer neuen Methode zur
zerebralen Perfusionsmessung**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Roman Alexander Knorr

2010

Dekan: Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter: PD Dr. Felix Schlachetzki
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Andreas Luchner
Tag der mündlichen Prüfung: 20. Oktober 2010

Mojoj maloj obitelji

Inhaltsverzeichnis

EINLEITUNG	1
FRAGESTELLUNGEN	2
EINFÜHRUNG IN DIE TRANSKRANIELLE ULTRASCHALLDIAGNOSTIK	3
1. Physikalische und technische Grundlagen	3
1.1. Ultraschallphysik	3
1.2. Dopplersonographie	5
1.3. B-Bild-Sonographie	6
1.4. Farbduplexsonographie	6
2. Ultraschallkontrastmittel	10
2.1. Ein kurzer historischer Überblick	10
2.2. Struktureller Aufbau	11
2.3. Einteilung	11
2.4. Funktionsweise	12
2.5. Applikation	14
2.6. Physikochemische Eigenschaften am Beispiel von drei Ultraschallkontrastmitteln	15
2.7. Anwendung in der Forschung	15
2.8. Kontrastmittelspezifische Bildgebungsverfahren zur Messung der Hirnperfusion	16
2.9. Kontrastmittelbedingte Artefakte	18
MATERIAL UND METHODEN	19
1. Probandenanzahl, Ein- und Ausschlusskriterien	19
2. Technische Daten des verwendeten Ultraschallsystems und Konzeption des Studiendesigns	19
3. Ablauf eines Untersuchungsganges	20
4. Auswertung der gewonnenen Daten	21
5. Auswertung der Zeitintensitätskurven	21
6. Statistik	23

ERGEBNISSE	24
1. Allgemeines	24
2. Auswertung der Zeitintensitätskurven	24
3. Intra- und interindividuelle Variabilität	26
DISKUSSION	29
LEBENS LAUF	33
DANKSAGUNG	35
ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT	36
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	38
LITERATURVERZEICHNIS	39

Einleitung

Akute und chronische Veränderungen der zerebralen Durchblutung liegen primär oder sekundär bei vielen neurologischen Erkrankungen vor (Schlaganfall, Hirntumore, vaskuläre Demenzen). Es handelt sich hierbei um Krankheitsbilder, die mit dem steigenden Alter der Gesellschaft an Häufigkeit und sozioökonomischer Bedeutung zunehmen werden. Die zerebrale Durchblutung ist als Blutzeitvolumen pro Masse Gehirn definiert. Sie kann durch SPECT, Perfusions-CT oder Perfusion-MRT abgeschätzt werden. Dabei handelt es sich um Untersuchungen, die einen nicht unerheblichen zeitlichen, logistischen und finanziellen Aufwand sowie unter Umständen die Verabreichung radioaktiver Substanzen erfordern und bei bestimmten Patientengruppen gar nicht oder nur erschwert durchführbar sind (agitierte, bettlägrige, schwer(st)kranke Patienten). Sie kann aber auch durch die transkranielle, kontrastmittelgestützte Sonographie bestimmt werden. Deren Vorteile liegen in den im Vergleich niedrigeren Kosten, der Mobilität (bed side-Untersuchung auf Stroke Unit oder Intensivstation), der Noninvasivität, der fehlenden Strahlenbelastung und der problemlosen Wiederholbarkeit (z.B. in Verlaufsuntersuchungen). Ein weiterer Vorteil ist die hohe Verfügbarkeit von Ultraschallgeräten in medizinischen Institutionen. Das größte Hindernis bei transkraniellen Ultraschalluntersuchungen (TCS) stellt der Schädeldknochen dar: 80-90% der Ultraschallenergie werden hier absorbiert, bei etwa 20% der Patienten ist gar kein suffizientes temporales Schallfenster vorhanden¹¹. Erst mit der Einführung lungengängiger Ultraschallkontrastmittel Ende der 1990er Jahre ist die TCS deutlich verbessert worden, so dass nun in mehr als 70% der Fälle auch bei einem primär insuffizienten temporalem Schallfenster noch transkranielle Untersuchungen mit aussagekräftigem Ergebnis möglich sind^{2,3}.

In der vorliegenden Arbeit wird eine neue Technik der transkraniellen Perfusionssonographie beschrieben, die eine Untersuchung in Echtzeit erlaubt. Weiter befasst sich die Studie mit den ultraschalleigenen methodischen Problemen der Untersucherabhängigkeit und Reproduzierbarkeit, um die Zuverlässigkeit der Methode im Hinblick auf ihre Anwendbarkeit bei Verlaufsuntersuchungen (z.B. Thrombolysetherapie beim akuten ischämischen Schlaganfall oder angiogenetische Therapie bei Hirntumoren) beurteilen zu können.

Fragestellungen

Die folgenden Fragestellungen sollen in dieser Studie untersucht werden:

1. Es wird die Kombination aus *Pulse Inversion Harmonic Imaging* (PIHI) und niedrigem mechanischem Index (MI) als neue Methode der zerebralen Perfusionsmessung bezüglich möglicher Vorteile im Vergleich zu bisherigen *Harmonic Imaging*-Techniken untersucht.
2. Es sollen sowohl Validität als auch inter- und intraindividuelle Variabilität dieser neuen Methode untersucht werden.
3. Es soll analysiert werden, ob sich aus den Ergebnissen ein oder mehrere Parameter ableiten lassen, die sich aufgrund ihrer Robustheit als Standards in der zerebralen Perfusionsmessung anbieten.

Einführung in die transkranielle Ultraschalldiagnostik

1. Physikalische und technische Grundlagen

1.1. Ultraschallphysik

Ultraschallwellen sind elastische, harmonische, dreidimensional laufende Wellen, die sich in flüssigen, gasförmigen und festen Medien longitudinal ausbreiten. Die Frequenzen liegen oberhalb von 16 kHz und somit außerhalb des vom menschlichen Gehör wahrnehmbaren Schallwellenspektrums. Für die medizinische Diagnostik werden üblicherweise Frequenzen zwischen 1 und 20 MHz genutzt.

Ultraschallwellen werden in der Schallsonde durch den *piezoelektrischen Effekt* erzeugt. Dabei werden die im Schallkopf vorhandenen „Kristalle“ durch eine elektrische Spannung zum Schwingen angeregt, wodurch Druckschwankungen in Form von Ultraschallwellen entstehen. Diese führen zu einer Bewegung von Materieteilchen. Umgekehrt werden Schwingungen durch Ultraschallwellen, die auf Materieteilchen auftreffen, induziert. Schallwellen lassen sich anhand der Parameter Frequenz, Periodendauer, Wellenlänge und Amplitude beschreiben.

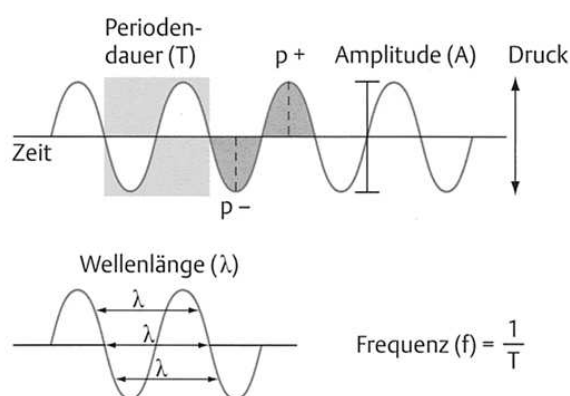


Abbildung 1. Ultraschallparameter. Quelle: RRN Ultraschall in der Neurologie, hrsg. von Manfred Kaps et al., 2. Auflage, 2005, Kapitel 1, Seite 1 (modifiziert).

Die Ausbreitung von Schallwellen ist an ein Trägermedium gebunden. Abhängig von dessen physikalischen Eigenschaften breiten sich Ultraschallwellen unterschiedlich schnell aus, da das Trägermedium den Ultraschallwellen einen spezifischen Widerstand entgegengesetzt. Bei niedrigen einwirkenden Schallwechseldrücken bestehen lineare, bei hohen nichtlineare Ausbreitungscharakteristika.

Mit zunehmender zurückgelegter Strecke kommt es zur Abschwächung des Ultraschallsignals. Dafür sind auch die verwendete Frequenz, die Eigenschaften des Trägermediums sowie Reflexion und Streuung verantwortlich. Technisch gesehen bedeutet das, dass Ultraschallsignale aus tieferen Gewebeschichten vom Ultraschallgerät mehr verstärkt werden müssen als Signale aus oberflächlicher gelegenen Gewebeschichten. Aus diesem Phänomen ergibt sich eine maximal mögliche Eindringtiefe. Bei niederfrequenten Schallwellen im Bereich von 1 bis 4 MHz ist die Untersuchung von tiefliegenden, bei hochfrequenten die Untersuchung oberflächlicher liegender Gewebeschichten möglich.

Medium	c [m/s]	Z [$10^6 \text{ kg m}^{-2} \text{ s}^{-1}$]	α [dB cm^{-1}]	r (im Verhältnis zu H_2O)
Wasser	1.480	1,48	0,002	0
Blut	1.570	1,61	0,2	0,01
Hirngewebe	1.540	1,58	0,9	0,029
Leber	1.550	1,65	0,9	0,054
Schädelknochen	4.000	7,80	13	0,614
Luft	330	0,00004	1,2	0,999

Tabelle 1. c Schallgeschwindigkeit, Z akustische Impedanz, α Adsorptionskoeffizient und r Reflektionskoeffizient in unterschiedlichen Materialien (nach Soldner 1997, Wells 1999). Quelle: RRN Ultraschall in der Neurologie, hrsg. von Manfred Kaps et al., 2. Auflage, 2005, Kapitel 1, Seite 1 (modifiziert).

Reflexion und Streuung sind Grundprinzipien der Ultraschallanwendung. Abhängig von der Beschaffenheit der Grenzfläche zwischen zwei Trägermedien wird ein Teil der auftreffenden Ultraschallwellen reflektiert oder gestreut. Dieser Übergangswiderstand wird als akustische Impedanz bezeichnet. Ist die Grenzfläche im Verhältnis zur Wellenlänge der eintreffenden Ultraschallwelle glatt (d.h. vorhandene Unebenheiten sind sehr viel kleiner als die Wellenlänge; z.B. Luftgrenzfläche), erfolgt vornehmlich eine Reflexion. Der Reflexions- ist gleich

dem Einfallswinkel. Ist die Grenzfläche im Verhältnis zur auftreffenden Wellenlänge eher „rau“ (d.h. Unebenheiten liegen im Bereich der Wellenlänge; z.B. Körperflüssigkeiten), erfolgt eine diffuse Streuung. Die Streuung nimmt mit der Frequenz zu. Praktisch bedeutet das, dass zur optimalen Übertragung der Ultraschallwellen vom Schallkopf auf das darunterliegende Gewebe (i.d.R. die Haut) Ultraschallgel verwendet werden muss. Ein Signal wird umso intensiver dargestellt, je stärker es reflektiert wird. Die Darstellung tiefer liegender Gewebeschichten wird durch einen geringen Reflexionsfaktor in weichen Geweben möglich, da der Ultraschall die Grenzflächen weitgehend ungehindert passieren kann.

Die axiale Auflösung bezeichnet den kleinsten möglichen Abstand zweier in Schallausbreitungsrichtung hintereinander liegender Strukturen, um getrennt voneinander wahrgenommen werden zu können. Die laterale Auflösung bezeichnet den kleinsten Abstand zweier senkrecht zur Ausrichtung des Schallstrahls liegender Strukturen, um noch getrennt dargestellt werden zu können⁴. Generell gilt, dass sowohl axiale als auch laterale Auflösung durch eine Erhöhung der Frequenz verbessert werden können - jedoch auf Kosten der Eindringtiefe.

1.2. Dopplersonographie

Die Dopplersonographie beruht auf dem Doppler-Effekt^a: Wird ein Ultraschallsignal von einem sich bewegenden Teilchen (in der Medizin einem Erythrozyten) reflektiert, so wird die Frequenz der Schwingung proportional zur Flussgeschwindigkeit des Teilchens verschoben. Bewegt sich der Schallreflektor vom Schallkopf weg, vergrößert sich die registrierte Wellenlänge, die reflektierte Frequenz wird niedriger (et vice versa). Es wird die Flussgeschwindigkeit des Blutes anhand der resultierenden Frequenzverschiebung des reflektierten Ultraschallstrahls gemessen. Frequenzverschiebung bezeichnet die Differenz zwischen der empfangenen und der ausgesendeten Signalfrequenz. Man unterscheidet zwischen kontinuierlichem und gepulstem Doppler: Beim gepulsten Verfahren (*pulse wave* (pw)) werden von einem zugleich als Sender und Empfänger

^a Christian Andreas Doppler, 1803-1853, österreichischer Mathematiker und Physiker; beschrieb den Effekt 1842.

fungierenden Schallkopf Ultraschallwellen mit bestimmten Wellenlängen erzeugt. Diese werden im Gegensatz zum kontinuierlichen Verfahren (*continuous wave (cw)*), bei dem zum Senden und Empfangen zwei Transducerelemente verwendet werden, nicht gleichmäßig, sondern in Form von Schallpaketen in definierten zeitlichen Abständen ausgesandt. Durch Einstellung der Pulsrepetitionsfrequenz^b sind im pw-Verfahren Untersuchungen in einer individuell festgelegten Tiefe möglich. Die Pulsrepetitionsfrequenz ist durch die „doppelte Nutzung“ (Senden und Empfangen) des Schallkopfs limitiert.

1.3. B-Bild-Sonographie

Im B-Mode (*Brightness mode*) werden in einem zweidimensionalen Bild die Reflexionen von Ultraschallsignalen in Bildpunkte unterschiedlicher Helligkeit in einem Graustufenbild umgesetzt: Höheramplitudige („stärkere“) Reflexionen entsprechen helleren Bildpunkten, niederamplitudige („schwächere“) Reflexionen dunkleren. Abhängig von der verwendeten Ultraschallsonde erhält man auf dem Bildschirm ein rechteckiges Bild (Linear Array-Sonde; Piezoelemente nebeneinander angeordnet, serielle Aktivierung der einzelnen Transducerelemente) oder ein dreieckiges Bild mit einem Bildwinkel zwischen 60° und 120° (Phased Array-Sonde; Piezoelemente um eine Achse oder kreisförmig angeordnet, gezielte elektronische Ansteuerung der Transducerelemente).

1.4. Farbduplexsonographie

Bei der Farbduplexsonographie werden Dopplertechniken zur Flussdarstellung mit Echolotverfahren zur Parenchyndarstellung verknüpft: Dem B-Bild wird die farbkodierte Charakteristik der Blutströmung überlagert. Wesentlicher Vorteil ist die vereinfachte, da farbkodierte Identifizierung und Beurteilung von Gefäßen durch die sichtbare Relation zum umliegenden Gewebe. Die Richtung des Blutflusses wird standardisiert in rot dargestellt, wenn sie auf den Ultraschallkopf gerichtet ist und in blau, wenn sie vom Ultraschallkopf weg gerichtet ist. Die Flussgeschwindigkeit kann der Farbsättigung entnommen werden.

^b Durch eine Änderung der Öffnungszeit der Torschaltung in der Schallsonde kann die Untersuchungstiefe festgelegt werden, da sich die Laufzeit des Ultraschallsignals im Gewebe proportional zur Tiefe verhält. Es wird der Empfangs- relativ zum Sendezeitpunkt festgelegt. Hierüber erfolgt die Beeinflussung der axialen Auflösung.

Bei der transkraniellen Farbduplexsonographie (TCCS), wird mit einer Phased array-Sonde im Frequenzbereich von etwa 2 MHz gearbeitet, der einen brauchbaren Kompromiss zwischen Auflösung und Eindringtiefe ermöglicht. Die wesentliche Voraussetzung für die TCCS ist ein suffizientes temporales Knochenfenster, da von der emittierten Schallenergie nach dem Durchtritt durch den Schädelknochen nur circa 20 Prozent für den Bildaufbau zur Verfügung stehen. Koller et al. identifizierten als anatomisches Korrelat für die Schallabschwächung die Dicke der Pars spongiosa des Schädelknochens in diesem Bereich⁵. Um die Abschwächung des Ultraschallsignals am Schädelknochen überwinden zu können, wird die Energie unter Beachtung der Sicherheitsrichtlinien in der Regel so hoch wie möglich gewählt werden. Dabei produzieren Ultraschallsysteme für den medizinischen Gebrauch akustische Intensitäten bis 720 mW/cm². Als ein direkt auf dem Bildschirm kontrollierbares Maß für die Schallenergie hat sich der mechanische Index (MI) etabliert. Der MI errechnet sich aus dem maximalen negativen Schalldruck dividiert durch die Quadratwurzel der Schallfrequenz. In vitro konnte bei sehr hohen Schallenergien (MI > 1,9) das Auftreten akustischer Kavitation beobachtet werden. Dies kann zur Bildung von freien Radikalen, elektromagnetischer Strahlung und Zerstörung angrenzender Zellen führen^{6,7}. Bei den in vivo angewendeten Schallenergien (MI < 1,9) und niedrigen Kontrastmittelkonzentrationen konnten bisher keine langfristigen Schädigungen nachgewiesen werden. Es wurde nur von einer sehr kurz andauernden Schädigung des Endothels durch Porenbildung berichtet⁸.

Aufgrund der besonderen Anforderungen, die die TCCS an die neuroanatomischen Kenntnisse des Untersuchers stellt, wurden zur Standardisierung der Untersuchung fünf Beschallungsebenen mit definierten anatomischen Leitstrukturen im B-Bild festgelegt (drei axiale, zwei koronare; siehe Tabelle 2).

Echoreich stellen sich im transtemporalen B-Bild z.B. Knochen, Tumorgewebe und basale Zisternen dar, echoarm beispielsweise die inneren Liquorräume. Innerhalb des sich größtenteils homogen darstellenden Gehirnparenchyms lassen sich einige echoreiche Strukturen mit typischem Erscheinungsbild abgrenzen (Kerngebiete und Bahnsysteme) und dienen als Orientierungshilfe.

Axiale Ebenen	Orientierungspunkte	Darstellbare Gefäßsegmente
Mesencephale Ebene	<ul style="list-style-type: none"> Hirnstamm Kontralaterale Schädeldecke 	MCA (M1), ACA (A1, A2), PCA; distale ICA
Diencephale Ebene	<ul style="list-style-type: none"> 3. Ventrikel Glandula pinealis Kontralateraler Plexus choroideus 	MCA (M2, M3), ACA (A2, A3), PCA (P2, P3)
Cella media-Ebene	<ul style="list-style-type: none"> Kontralateraler Ventrikel Ipsilateraler Plexus choroideus 	Abschnitte von MCA, ACA, PCA
Koronare Ebenen		
anterior	<ul style="list-style-type: none"> Intrakranielle Karotisbifurkation Karotissiphon 	<ul style="list-style-type: none"> ICA (C1, C2) MCA (M1), ACA (A1)
posterior	<ul style="list-style-type: none"> Basilariskopf P1-Abschnitt der PCA 	<ul style="list-style-type: none"> Kleinhirnarterien (v.a. Aa. cerebelli superiores) ICA (C5)
Foramen magnum	<ul style="list-style-type: none"> Vertebrobasiläre Vereinigung („vertebrobasiläres Y“) 	<ul style="list-style-type: none"> VA (V4), BA

Tabelle 2. Definition der axialen und koronaren Beschallungsebenen der transkraniellen Farbduplexsonographie (TCCS). Die Darstellung der Gefäßverläufe erfordert unter Umständen eine geringe Anpassung der Schallkopfausrichtung innerhalb der jeweiligen Ebene. Nach Schlachetzki 2009. *MCA* A. cerebri media. *ACA* A. cerebri anterior. *PCA* A. cerebri posterior. *ICA* A. carotis interna. *VAA* A. vertebralis. *BAA* A. basilaris.

Die Einstellung der **mesencephalen Bildebene** erfolgt parallel zur Orbitomeatallinie ohne Kippung des Schallkopfes. Der Hirnstamm als zentraler Orientierungspunkt stellt sich schmetterlingsförmig und schwach echogen dar. Er wird von den basalen Zisternen umgeben. Diese erscheinen aufgrund des Impedanzunterschieds zwischen Liquor, Arachnoidaltrabekeln und den durch den Liquorraum führenden kleinen Gefäßen echoreich. Weniger zuverlässig lassen sich Vermis, Aquädukt, Corpora mamillaria, Protuberantia occipitalis interna, Falx cerebri frontalis und kontralaterale Sylvische Fissur darstellen. In dieser Einstellung lassen sich auch die Hauptabschnitte des Circulus arteriosus Willisii dar-

stellen. Die anatomischen Definitionen der Arterienabschnitte korrelieren jedoch nicht mit der Farbkodierung der TCCS.

Wird der Schallkopf ausgehend von dieser Schallebene leicht nach kranial gekippt, erreicht man die **diencephale Ebene**. Leitstrukturen sind der echoarme 3. Ventrikel, die echoreiche, in der Mittellinie gelegene Glandula pinealis und der kontralaterale Plexus choroideus. Dorsolateral des 3. Ventrikels befindet sich der echoarme Thalamus, lateral neben ihm kann die echoreiche Capsula interna abgegrenzt werden.

Durch weitere Kippung des Schallkopfs nach kranial, kommt die **Cella media Ebene** mit den Leitstrukturen echoreicher ipsilateraler Plexus choroideus und kontralateraler echoarmer Ventrikel ins Bild.

Die beiden koronaren Beschallungsebenen dienen hauptsächlich der Darstellung der intrakraniellen Gefäßabschnitte der A. carotis interna (C1 bis C5-Segment) und der A. basilaris (Basilarisspitze). Es können in dieser Einstellung jedoch auch die temporoparietale Region und Bereiche in der Nähe der Schädelbasis dargestellt werden.

2. Ultraschallkontrastmittel

2.1. Ein kurzer historischer Überblick

1942 gelang es Karl Theo Dussik mit einem als „Hyperphonographie“ bezeichneten Verfahren die Ventrikel darzustellen⁹. Hierzu wurden die Köpfe kriegsverletzter deutscher Soldaten in ein Wasserbad gelagert. Die Ultraschallstrahlen wurden auf der einen Kopfseite ausgesendet, auf der anderen empfangen und als grobpixelige, schwarz-weiße 2D-Abbildung aufgezeichnet. 1982 wurde von Aaslid der transkranielle Doppler in die neurologische Diagnostik eingeführt¹⁰. 1986 beschrieben Furuhashi et al. zum ersten Mal die transkranielle Farbduplexsonographie (TCCS)^{11,12,13}.

Schon seit Ende der 1960er Jahre war das Wirkprinzip von Ultraschallkontrastmitteln bekannt: Entdeckt wurde es eher zufällig, als bei der Injektion von Indometacin grün im Rahmen einer kardiologischen Untersuchung eine Kontrastverstärkung festgestellt und auf die bei der raschen Injektion entstandenen Luftbläschen zurückgeführt wurde. 1968 wurde es erstmals von Gramiak und Shah¹⁴ zur Darstellung des linken Herzventrikels angewendet. Der Nachteil der damals verwendeten „geschüttelten“ Ultraschallkontrastmittel war die kurze Zeit, die bis zur Lösung der Luft im Blut verging und die dadurch nur kurze mögliche Untersuchungszeit und fehlende Lungengängigkeit. 1982 wurde das erste Ultraschallkontrastmittel – Echovist[®] – entwickelt, 1991 in Deutschland für die Untersuchung des rechten Herzens zugelassen. Echovist zählt zu den Ultraschallkontrastmitteln der 1. Generation, die noch nicht lungengängig waren. Mit Albunex[®] und Levovist[®] wurden Mitte der 1990er Jahre die ersten Ultraschallkontrastmittel der 2. Generation vorgestellt. Ihre Hüllen bestanden aus Albumin bzw. Palmitinsäure, wodurch eine größere Stabilität erreicht wurde. Dadurch waren sie lungengängig und Levovist[®] konnte nach Zulassung auch zur zerebralen Diagnostik verwendet werden.

1999 publizierten Postert et al.¹⁵ in einer Fallstudie erste Erfahrungen mit der zerebralen Perfusionsmessung durch *Second Harmonic Imaging* bei zwei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall. Bei beiden Patienten konnten zum Zeitpunkt einer noch fehlenden Infarktdemarkation im cCT in der Ultraschallun-

tersuchung bereits Hypoperfusionskurven in den Bereichen nachgewiesen werden, in denen sich in den cCT-Verlaufskontrollen die Infarkte in der Folge demarkierten. In weiteren Studien unter Einschluss größerer Patientenkollektive konnten kongruente Ergebnisse erhoben werden^{16,17}. In der Studie von Postert aus dem Jahr 1999 lagen die Sensitivität bei 75% und die Spezifität bei 100% für die Vorhersage von Infarktgröße und -lokalisation; in der Studie von Seidel aus dem Jahr 2000 lagen die Sensitivität bei 86% und die Spezifität bei 96%. In weiteren Studien verschiedener Arbeitsgruppen konnten diese Ergebnisse in den letzten Jahren bestätigt werden^{18,19,20}.

2.2. Struktureller Aufbau

Ultraschallkontrastmittel bestehen aus umhüllten und gasgefüllten Bläschen, deren Durchmesser zwischen 2 und 8 μm liegt (zum Vergleich: Durchmesser eines Erythrozyten ca. 8 μm). Bei dem verwendeten Gas handelt es sich entweder um Luft oder um Perfluorgase. Bei den Hüllen finden Albumin, Liposomen, Phospholipide, Palmitinsäure oder Galaktosematrices Anwendung. Durch die geringe Größe der Mikrobläschen ist die Passage des Kapillarbettts möglich. Die Hülle verleiht Stabilität und bewirkt die Resistenz gegenüber den Druckverhältnissen im linken Ventrikel und ermöglicht die Lungenpassage. Die für die zerebrale Perfusionsmessung wesentlichen Ultraschallkontrastmittel sind Blutpoolkontrastmittel, bei denen davon ausgegangen werden kann, dass sie frei mit dem Blutstrom transportiert werden, nicht das Gefäß verlassen und keine gewebespezifische Affinität besitzen.

2.3. Einteilung

Man unterscheidet Ultraschallkontrastmittel der 1. (z.B. Echovist[®]) und 2. Generation (z.B. SonoVue[®]). Es bestehen Unterschiede hinsichtlich der verwendeten Hüllstrukturen und des eingeschlossenen Gases. Vorteile der Ultraschallkontrastmittel der 2. Generation sind ihre höhere Komprimierbarkeit, ihre längere Halbwertszeit im Schallfeld sowie ihre ausgeprägteren Reflektionseigenschaften bei höherer Beschallungsenergie^{21,22}. Ultraschallkontrastmittel werden im Allgemeinen gut vertragen, klinisch relevante Nebenwirkungen sind in der Literatur

nicht beschrieben. Droste et al. fanden, dass bei 7,1% von 113 Patienten einer Studie, die mit SonoVue[®] durchgeführt wurde, Nebenwirkungen auftraten. Dabei handelte es sich (in absteigender Häufigkeit) um Hitzegefühl, Schmerzen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen und milden Juckreiz²³.

Name	Vertrieb	Hülle	Gas	Zulassung zur TCS in Europa
Echovist	Bayer Schering	Galaktosematrix	Luft	
Albunex	Molecular Biosystems	Albumin	Luft	
Levovist	Bayer Schering	Galaktosematrix	Luft	Ja
Imagent	Alliance/Bristol Myers Squibb	Lipid	Perfluorohexan Stickstoff	
Optison	Molecular Biosystems / GE HealthCare	Albumin N-acetyltryptophan, Caprylic acid	Perfluoropropan	
SonoVue	Bracco	Phospholipide	Schwefelhexafluorid	Ja
Definity/Luminity	Bristol Myers Squibb	Lipide	Octafluoropropan	
Sonazoid	Daiichi, GE HealthCare	Phospholipide Surfactant	Perfluorobutan	

Tabelle 3. Übersicht über Ultraschallkontrastmittel. Modifiziert und ergänzt nach Krix M et al. Ultraschallkontrastmittel: Arzneimittelsicherheit und Bioeffekte. Der Radiologe. Volume 47, Number 9 / September 2007: 800-807. TCS transkranielle Sonographie.

2.4. Funktionsweise

Ultraschallkontrastmittel werden verwendet, um Sensitivität und Spezifität der Untersuchung zu erhöhen bzw. um die Untersuchung bei schlechten Untersuchungsbedingungen überhaupt erst zu ermöglichen. Da die zerebrale Mikrozirkulation im Vergleich zur Makrozirkulation eine geringere Anzahl an Erythrozyten sowie eine maximal langsame Flussgeschwindigkeit aufweist, kann sie nicht mit konventionellem Ultraschall untersucht werden. Durch Ultraschallkon-

trastmittel soll das Signal-/Rauschverhältnis verbessert und so ihre Darstellung ermöglicht werden. Das basale Funktionsprinzip von Ultraschallkontrastmitteln beruht auf einer Rückstreuung (*back scatter*) der eingestrahlten Ultraschallwellen. Ultraschallkontrastmittel verfügen über einen hohen Reflexionskoeffizienten, der durch den großen Impedanzunterschied zwischen Gas und weichem Gewebe (Blut/Gewebe) bedingt ist. So kommt es zu einer fast vollständigen Rückstreuung des eingestrahlten Ultraschallsignals. Es resultiert eine Verstärkung der Dopplersignalstärke von 10-30 dB, entsprechend einer Verstärkung der empfangenen Signalintensität um den Faktor 1.000 im Vergleich zu Erythrozyten. Befinden sich die Mikrobläschen des Ultraschallkontrastmittels in einem Schallfeld, beginnen sie zu oszillieren. In Resonanz versetzt, emittieren sie Ultraschall mit einer Frequenz, die einer ganzzahligen Vielfachen (Harmonische) oder einem Teil (Subharmonische) der Ausgangsfrequenz (Fundamentalfrequenz) entspricht. Diese harmonischen Frequenzen können auf unterschiedliche Weise zur Bildgebung genutzt werden, wobei der 2. Harmonischen aufgrund ihrer hohen Amplitude eine besondere Bedeutung zukommt (siehe unten). Das Resonanzverhalten ist direkt abhängig von der einwirkenden Energie, der Sendeleistung. Als direkt auf dem Bildschirm kontrollierbares Maß für die Sendeleistung hat sich der mechanische Index (MI) etabliert. Er ist jedoch durch Absorptionsphänomene in verschiedenen Bildarealen unterschiedlich. Es besteht keine direkte Vergleichbarkeit des MI zwischen den Ultraschallgeräten verschiedener Hersteller. Bei niedrigem MI weisen die Mikrobläschen ein lineares Rückstreuerverhalten auf, das mit steigendem MI in ein nichtlineares übergeht und schließlich mit der Zerstörung der Mikrobläschen endet (stimulierte akustische Emission, siehe unten). Der Schwellenwert der Zerstörung ist variabel und von verschiedenen Faktoren abhängig. Zur Destruktion führt eine Expansion des Mikrobläschens während des Wellentals des eingestrahlten Ultraschallimpulses (Zunahme des Durchmessers um den Faktor 10), gefolgt von einer Kompression, die zur Instabilität und zum Platzen des Mikrobläschens mit Aufteilung in mehrere kleine Bläschen führt^{24,25}. Mit steigendem MI wird die Bildqualität schlechter, da es neben der stärkeren Reflexion des Ultraschallkontrastmittels auch zu einer Verstärkung der Gewebeechos kommt.

Die Effektivität der Echosignalverstärkung kann neben dem MI durch weitere Faktoren beeinflusst werden: Bildrate, Pulsrepetitionsfrequenz, Größe und Oberflächeneigenschaften der Mikrobläschen. Allerdings sind der Veränderung der genannten Faktoren Grenzen gesetzt: So würde die Verwendung größerer

Durchmesser der Mikrobläschen zu einer steigenden Wahrscheinlichkeit thromboembolischer Komplikationen führen, und im Sendebereich zwischen 1 und 5 MHz finden sich sowohl optimale Echosignalverstärkung, als auch gute räumliche Auflösung und ausreichende Eindringtiefe für die transkranielle Untersuchung.

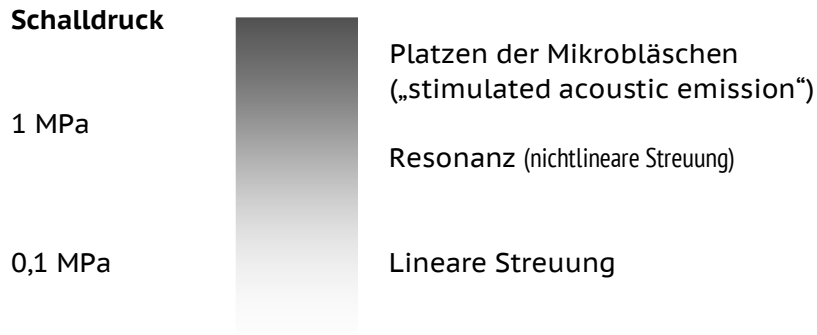


Abbildung 2. Vereinfachte schematische Darstellung des Verhaltens von Ultraschallkontrastmitteln in Abhängigkeit von der verwendeten Schallwellenenergie. Modifiziert nach RRN Ultraschall in der Neurologie, hrsg. von Manfred Kaps et al., 2. Auflage, 2005, Kapitel 14, Seite 196.

2.5. Applikation

Ultraschallkontrastmittel werden intravenös injiziert, wobei ein großlumiger venöser Zugang benutzt werden soll. Sie können als Bolus (gefolgt von raschem Nachspülen mit 5-10 ml physiologischer Kochsalzlösung) oder als kontinuierliche Infusion verabreicht werden. Bei der Bolusapplikation kommt es zu einem raschen starken Anfluten des Ultraschallkontrastmittels – sichtbar an einem initial übersteuerten Ultraschallsignal (*Blooming*) – und einem raschen Abfließen mit nachlassender Kontrastverstärkung, wodurch die Untersuchungszeit begrenzt ist. Der Vorteil der kontinuierlichen Infusion liegt in einer verlängerten Untersuchungszeit, dem fehlenden Bloomingartefakt und der Möglichkeit, die Intensität des Ultraschallsignals durch Modulation der Infusionsgeschwindigkeit zu optimieren^{26,27}.

2.6. Physikochemische Eigenschaften am Beispiel von drei Ultraschallkontrastmitteln²⁸

SH U 508A (Levovist[®])

Levovist[®] war eines der ersten Ultraschallkontrastmittel, die für die transkranielle Anwendung in Europa zugelassen wurden. Es besteht aus einer Galaktosematrix. Nach der Suspension in Wasser entstehen etwa 4 µm große Luftbläschen. Die Lungengängigkeit wird durch Palmitinsäure in der Hülle gewährleistet. Die Halbwertszeit liegt bei etwa 10 Minuten. Palmitinsäure wird in der Leber metabolisiert.

FS 069 (Optison[®])

Optison[®] besteht aus perflutrenhaltigen Mikrosphären aus hitzebehandeltem menschlichem Albumin. Der mittlere Durchmesser beträgt 2,5-4,5 µm. Die Halbwertszeit beträgt weniger als 10 Minuten. Die Metabolisierung des Albumins erfolgt hepatisch, die des Perflutrens pulmonal. Optison ist nicht für die transkranielle Anwendung, sondern für die Echokardiographie des linken Ventrikels zugelassen.

Phospholipidmikrosphären (SonoVue[®])

Das Ultraschallkontrastmittel der 2. Generation SonoVue[®] besteht aus Mikrobläschen aus Schwefelhexafluorid mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 2,5 µm. Es führt zu einer ausgeprägten Erhöhung der Signalintensität für 2-6 Minuten². Schwefelhexafluorid löst sich im Blut und wird schließlich abgeatmet. Die mittlere Halbwertszeit beträgt 12 Minuten.

2.7. Anwendung in der Forschung

Vor dem Hintergrund der lokal induzierbaren Zerstörung der Ultraschallkontrastmittel ergeben sich weitere Anwendungsmöglichkeiten, wenn sie mit Medikamenten beschickt oder mittels Antikörpern gezielt an Strukturen (z.B. Thromben, Endotheloberflächenproteine) gebunden werden (Literatur beispielsweise in ^{29,30,31,32}).

2.8. Kontrastmittelspezifische Bildgebungsverfahren zur Messung der Hirnperfusion

Als Grundlage der kontrastmittelgestützten Ultraschallverfahren dient das eben beschriebene Verhalten der Ultraschallkontrastmittel im Schallfeld. Dabei wird durch unterschiedliche technische Verfahren versucht, das Kontrastmittelecho vom Gewebeecho (und Artefaktecho) zu trennen. Es werden destruktive von nichtdestruktiven Verfahren unterschieden.

Bei den **destruktiven Verfahren** werden durch eine hohe Schallenergie die Mikrobläschen zerstört. Im Moment der Destruktion kommt es zu einem kurz anhaltenden, breitbandigen, nichtlinearen, intensiven Signal. Zu diesen Verfahren zählen das *Stimulated Acoustic Emission Imaging* (SAE) und das *Contrast Burst Imaging* (CBI). Beim SAE-Imaging werden akustische Ereignisse als Pseudo-Doppler-Shifts interpretiert. 2001 zeigten Schlachetzki et al., dass mit diesem Verfahren Perfusionsdefizite nach malignem Mediainfarkt zuverlässig nachgewiesen werden konnten³³. Dem CBI, das sich vom Power Doppler ableitet und ein breitbandiges Signal zur Bildgenerierung benutzt, liegt das gleiche Prinzip wie dem SAE-Imaging zugrunde. Vorteilhaft sind hierbei jedoch die höhere Ortsauflösung und eine kürzere Signalsendefrequenz (nur 6 Impulse). Auch hierfür konnte die Möglichkeit der semiquantitativen Messung der Hirndurchblutung nachgewiesen werden: 2002 verglichen Meves et al. CBI mit Daten von perfusionsgewichteten cMRT-Untersuchungen und zeigten, dass für die *time to peak* (TTP) keine signifikanten Unterschiede in den gemessenen Gebieten zwischen den beiden Untersuchungsmethoden bestanden³⁴.

Bei den **nichtdestruktiven Verfahren** werden die Mikrobläschen durch Verwendung einer niedrigeren Schallenergie nicht zerstört. Hauptvertreter sind das *Pulse Inversion Harmonic Imaging* (PIHI) und das *Second Harmonic Imaging* (SHI). Bei beiden Verfahren macht man sich die durch das Ultraschallkontrastmittel reflektierten harmonischen Frequenzen zunutze: Beim SHI wird mit einem low pass-Filter die Fundamentalfrequenz abgetrennt und nur die besonders stark ausgeprägte 2. Harmonische für den Bildaufbau verwendet. Beim PIHI wird zeitversetzt ein zweiter Ultraschallimpuls ausgesendet, dessen Wellenlänge dem des ersten 180 Grad entgegengesetzt ist. Dadurch löschen sich die Signale bei Reflexion durch einen linearen Streuer vollständig aus. Zum Bildaufbau

werden nur die von einem nichtlinearen Streuer reflektierten Signalwellen verwendet. Der Vorteil von PIHI im Vergleich zu SHI liegt in einer höheren Bildqualität durch ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis sowie einer besseren räumlichen Auflösung durch die Verwendung von breitbandigen Schallköpfen. Die Bildrate ist jedoch aufgrund der benötigten höheren Anzahl an Sendeimpulsen geringer als beim SHI.

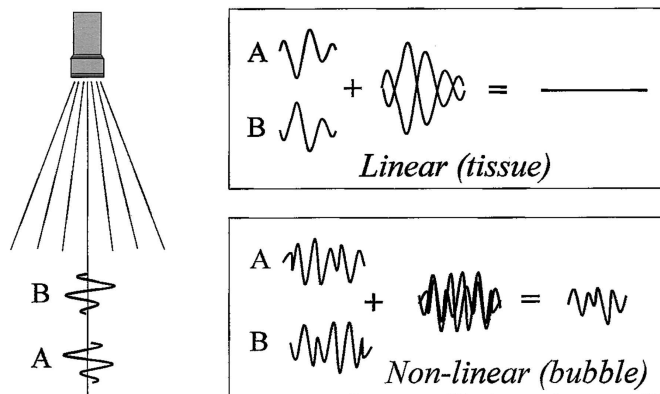


Abbildung 3. Schematische Darstellung von *pulse inversion harmonic imaging (PIHI)*. Quelle: Rim et al. Quantification of Cerebral Perfusion With “Real-Time” Contrast-Enhanced Ultrasound. *Circulation* 2001;104;2582-2587.

Die quantitative Auswertung kann nach drei Prinzipien erfolgen: Das An- und Abfluten eines Ultraschallkontrastmittels nach einer Bolusinjektion kann im Rahmen der **Boluskinetik** für eine bestimmte Messregion (*region of interest*, ROI) bestimmt werden. Dabei wird die Pixelhelligkeit über die Zeit erfasst. Aufgrund der langsamen Blutflussgeschwindigkeit in der Mikrozirkulation muss die Bildfolge reduziert werden (auf 0,25-1 Hz), damit das nachströmende Ultraschallkontrastmittel dargestellt werden kann. Das Ultraschallbild wird entweder zeit- oder herzyklusgetriggert aufgenommen. Die Datengewinnung beginnt sofort nach der Bolusinjektion. Aus den Daten werden Zeitintensitätskurven berechnet, aus denen auf der Basis der Indikatorverdünnungsmethode bestimmte Parameter zur Beschreibung des Perfusionsverhaltens abgeleitet werden. Bei der **Entleerungsmethode** (*depletion*) beginnt die Messung, sobald das Gehirn mit Ultraschallkontrastmittel gesättigt ist. Hierzu ist eine konstante Infusion des Ultraschallkontrastmittels erforderlich. Es wird die Kinetik der Zerstörung der Mikrobläschen über die Zeit gemessen. Der Perfusionskoeffizient (PC) wurde von Eyding et al.^{35,36} in mehreren Studien untersucht, zeigte keine Tiefenabhängigkeit und korrelierte stark mit den in perfusionsgewichteten cMRT-Untersuchungen gewonnenen Werten. Vorteilhaft sind höhere Bildraten (um zu

vermeiden, dass auch die Wiederauffüllung mit Ultraschallkontrastmittel gemessen wird) und eine kürzere Messzeit. Bei der **Auffüllungsmethode** (*replenishment*) (erstmalig von Wei et al. beschrieben³⁷) wird die Zeit gemessen, die nach der Zerstörung der Mikrobläschen bis zur Wiederauffüllung des untersuchten Abschnitts des Kapillarnetzes verstreicht. Dazu wird zwischen jedem destruktiv wirkendem, mit hohem MI ausgesendeten Impuls anhand eines zweiten Impulses mit niedrigem MI die Wiederauffüllkinetik gemessen. Das Verhalten der Auffüllkinetik kann mit einer Exponentialfunktion beschrieben werden. 2002 konnte von Seidel et al. die Anwendbarkeit beim Menschen nachgewiesen werden³⁸. Die Bildrate ist geringer, die Messzeit somit länger.

2.9. Kontrastmittelbedingte Artefakte

Stimulierte akustische Emission (SAE; *stimulated acoustic emission*)

Hierunter versteht man einen kurzen, maximalen, breitbandigen Anstieg der Echosignalverstärkung, der aus dem Zerplatzen der Mikrobläschen resultiert. Die dazu benötigte Schallenergie ist abhängig vom verwendeten Ultraschallkontrastmittel. Die freigesetzten Schallwellen haben keine Beziehung zur Fundamentalfrequenz. Die Darstellung der SAE ist unabhängig von der relativen Bewegung zwischen Ultraschallkontrastmittel und Ultraschallsonde, da auch ruhende Mikrobläschen platzen können.

Abschattungsartefakt

Bei zu hoher Ultraschallkontrastmittelkonzentration kommt es schallkopfnah zu sehr starken Echosignalen, die die tieferliegenden Strukturen abschatten. Als starke Reflektoren können außer dem Ultraschallkontrastmittel selbst Verkalkungen (z.B. des Plexus choroideus, Epiphyse oder Tumoren) und Aneurysmavallungen wirken.

Bloomingartefakt

Hierunter versteht man ein Übersteuern des Dopplersignals, das während des Anflutens des Ultraschallkontrastmittels nach Bolusinjektion auftritt. Mit abnehmender Ultraschallkontrastmittelkonzentration lässt das *blooming* nach. Bei der kontinuierlichen Infusion von Ultraschallkontrastmittel kann auf diesen Artefakt direkt Einfluss genommen werden.

Material und Methoden

1. Probandenanzahl, Ein- und Ausschlusskriterien

Zwei Untersucher mit unterschiedlichem Erfahrungsstand in der transkraniellen Farbduplexsonographie und der zerebralen Perfusionssonographie untersuchten zehn gesunde Probanden (drei weibliche, sieben männliche Personen). Deren durchschnittliches Alter lag bei 27 Jahren (24-36 Jahre). Die Einschlusskriterien waren ein gutes temporales Schallfenster mit exakter Darstellungsmöglichkeit von Hirnstamm und 3. Ventrikel im B-Bild und ein Normalbefund der extra- und intrakraniellen Farbduplexsonographie. Ausschlusskriterien waren Symptome einer zerebrovaskulären Erkrankung, eine anamnestisch bekannte zerebrovaskuläre Erkrankung, ein bekannter Rechts-Links-Shunt, eine schwere pulmonale Hypertonie, eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Schwefelhexafluorid oder einen anderen Bestandteil des verwendeten Ultraschallkontrastmittels SonoVue[®] sowie Schwangerschaft und Stillzeit. Alle Probanden erklärten nach Aufklärung ihr Einverständnis für die Untersuchung. Die Studie wurde vom zuständigen Ethikkomitee in Übereinstimmung mit den Kriterien von Helsinki (1995) und Tokio (1999) zugelassen.

2. Technische Daten des verwendeten Ultraschallsystems und Konzeption des Studiendesigns

Alle Untersuchungen wurden mit einem herkömmlichen Ultraschallsystem mit einer 1,3/2,6 MHz Phased Array-Sonde für die transkranielle Farbduplexsonographie durchgeführt (Sonoline Elegra[®], PL40 Sonde; Siemens, Erlangen/Deutschland). Als Kontrastmittel wurde das Zweitgenerationsultraschallkontrastmittel SonoVue[®] eingesetzt (Bracco International B.V., Amsterdam/Niederlande). Jeder Proband wurde drei Mal untersucht. Jeder der beiden Untersucher untersuchte fünf Probanden zwei Mal und die anderen fünf Probanden ein Mal. So entstand ein Cross over-Design, das die Beurteilung der inter- und intraindividuellen Variabilität der Untersuchenden ermöglichte (siehe Abb. 4). Insgesamt wurden bei jeder Untersuchung 935 Einzelbilder gewonnen.

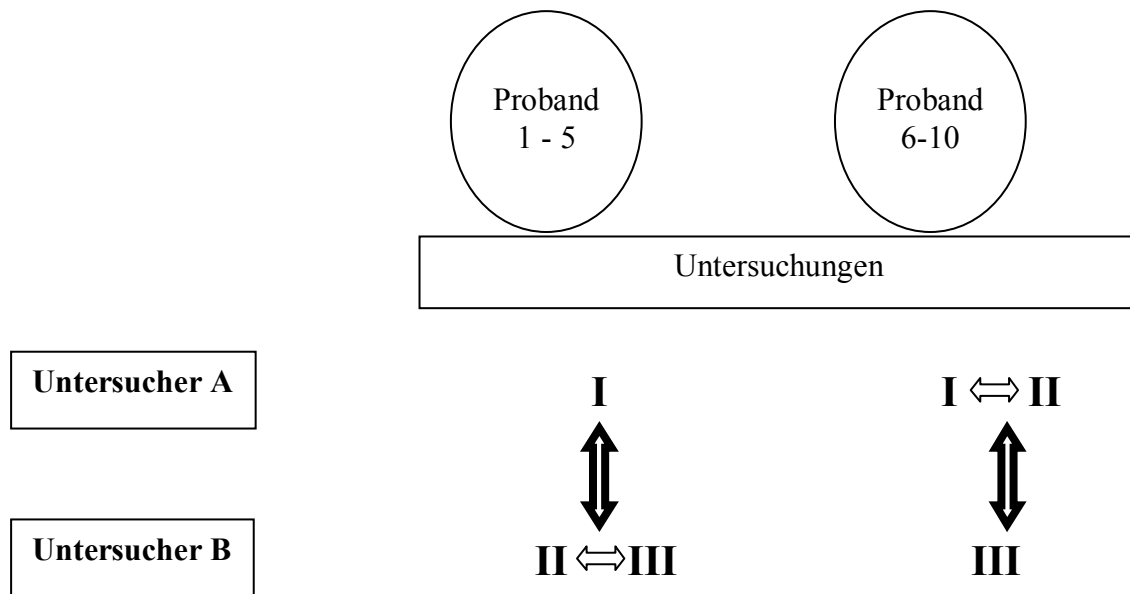


Abbildung 4. Studiendesign.

3. Ablauf eines Untersuchungsganges

Zunächst wurde im B-Bild transtemporal die diencephale Beschallungsebene anhand der Orientierungspunkte 3. Ventrikel, Glandula pinealis und kontralateraler Plexus choroideus in etwa 10 cm Untersuchungstiefe eingestellt. Von dieser Einstellung wurden Papierausdrucke gefertigt, die bei den nachfolgenden Untersuchungen als Referenz dienten. Verstärkung (*gain*) und dynamischer Bereich (*dynamic range*) wurden bei jedem Patienten individuell angepasst, um eine optimale Darstellung zu erreichen. Im Anschluss hieran wurde auf *Pulse Inversion Harmonic Imaging* (PIHI) umgeschaltet. Es wurden eine Bildrate von 11 Hz und ein mechanischer Index (MI) von 1,0 für die Messung der zerebralen Perfusion verwendet. Die Untersuchung der TPS wurde simultan zur Bolusinjektion des Ultraschallkontrastmittels in die Kubitalvene (1 mL SonoVue[®] gefolgt von 5 mL physiologischer Kochsalzlösung) gestartet. Das Ultraschallkontrastmittel war zuvor entsprechend der Fachinformation vorbereitet worden. Zwischen den einzelnen Untersuchungsgängen wurde 30 Minuten gewartet, um sicherzustellen, dass das Ultraschallkontrastmittel vollständig aus dem Blutkreislauf ausgewaschen worden war.

4. Auswertung der gewonnenen Daten

Die Auswertung der graphischen Daten erfolgte zu einem späteren Zeitpunkt auf einem separaten Computersystem mit Quanticon Software (GE Ultrasound, 3D Echotec; Halbergmoos/Deutschland). Diese wandelte die graphisch gewonnenen Daten in Zahlenwerte um, die auf eine lineare Skala übertragen werden. Im nächsten Schritt wurden mit einer gewöhnlichen kommerziellen Tabellenkalkulationssoftware (Microsoft Excel, Microsoft, Redmond, Washington/USA) Zeitintensitätskurven berechnet. Diese wurden für die folgenden acht Bereiche des Gehirns (*region of interest*, ROI): ipsilateraler anteriorer und posteriorer Thalamus, kontralateraler posteriorer Thalamus, ipsilateraler Nucleus lentiformis, ipsilaterales Caput nuclei caudati, ipsilaterale Sylvische Fissur, ipsilaterale weiße Substanz und ipsilaterale Hemisphäre. Die ROI wurden bei jeder Untersuchung vom Untersuchenden festgelegt. Aus den ermittelten Zeitintensitätskurven wurden folgende Parameter für die weitere Auswertung ermittelt: *peak intensity* (PI), *time to peak* (TPP), *area under the curve* (AUC) und *cerebral transmit time* (CTT).

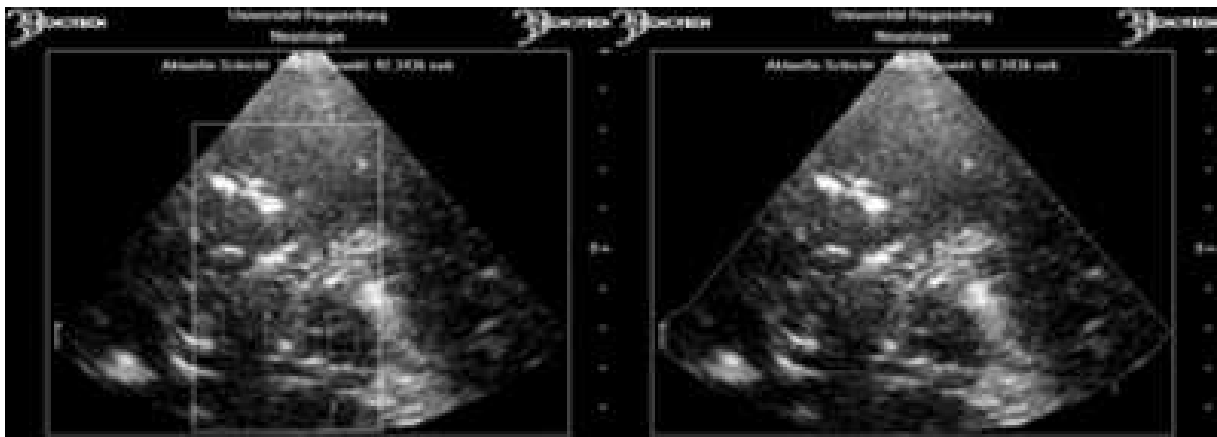


Abbildung 5. Diencephale Ebene mit den 8 ROI: Links ROI 1-7: 1 Sylvische Fissur, 2 Nucleus lentiformis, 3 Marklager, 4 Caput nuclei caudati, 5 anteriorer und 6 posteriorer Thalamus, 7 kontralateraler posteriorer Thalamus, und rechts 8 ganze Hemisphäre.

5. Auswertung der Zeitintensitätskurven

In Abbildung 6 ist eine typische Zeitintensitätskurve dargestellt. Die Veränderung der Echosignalintensität wird graphisch gegen die Zeit aufgetragen. Der

Zeitpunkt 0 ist definiert als Injektionszeitpunkt des Ultraschallkontrastmittels. Die angewandte Messmethode wird als Indikator-dilutionsmethode bezeichnet und folgt einer Boluskinetik. Die Zeit zwischen der Injektion und der maximalen Verstärkung des Echosignals wird als *time to peak* (TTP) bezeichnet und entspricht der Laufzeit des Ultraschallkontrastmittels durch das venöse und arterielle System. Als *time to base* (TTB) wird der Abschnitt zwischen dem Zeitpunkt 0 und dem Beginn der Echosignalverstärkung und somit der Zeitraum, in dem das Ultraschallkontrastmittel noch nicht im zerebralen Gefäßsystem ist, bezeichnet. Die Differenz zwischen TTP und TTB wird als *time to peak base* (TTPb) bezeichnet und umfasst den Zeitraum, in dem das Ultraschallkontrastmittel im zerebralen arteriellen Gefäßbett anwesend ist. Sie ist direkt von der Herzfrequenz abhängig. *Peak intensity* (PI) bzw. *Peak intensity base* (PIb) geben das Ausmaß der Echosignalverstärkung an. Dabei ist die PIb eine rechnerisch ermittelte Größe, die der PI ausgehend von der gemittelten Grundlinie (*baseline*) entspricht. Die Grundlinie gibt den 50%-Wert aller Messwerte während der TTB wieder. Ein Maß für die zerebrale Perfusion ist die *cerebral transit time* (CTT). Dieser Wert wird anhand der folgenden Formel ermittelt:

$$CTT = 0,9 PI_b \times PW$$

Die in der Formel verwendete *peak width* (PW) wird beim 90%-Abschnitt der PI graphisch interpoliert. Der 90%-Wert der PI berechnet sich als $[(PI - baseline) \times 0,9] + baseline$. Die AUC (*area under the curve*) entspricht dem von der Grundlinie und der Kurve umschlossenen Bereich und beschreibt die Konzentration des Ultraschallkontrastmittels in Relation zur Zeit.

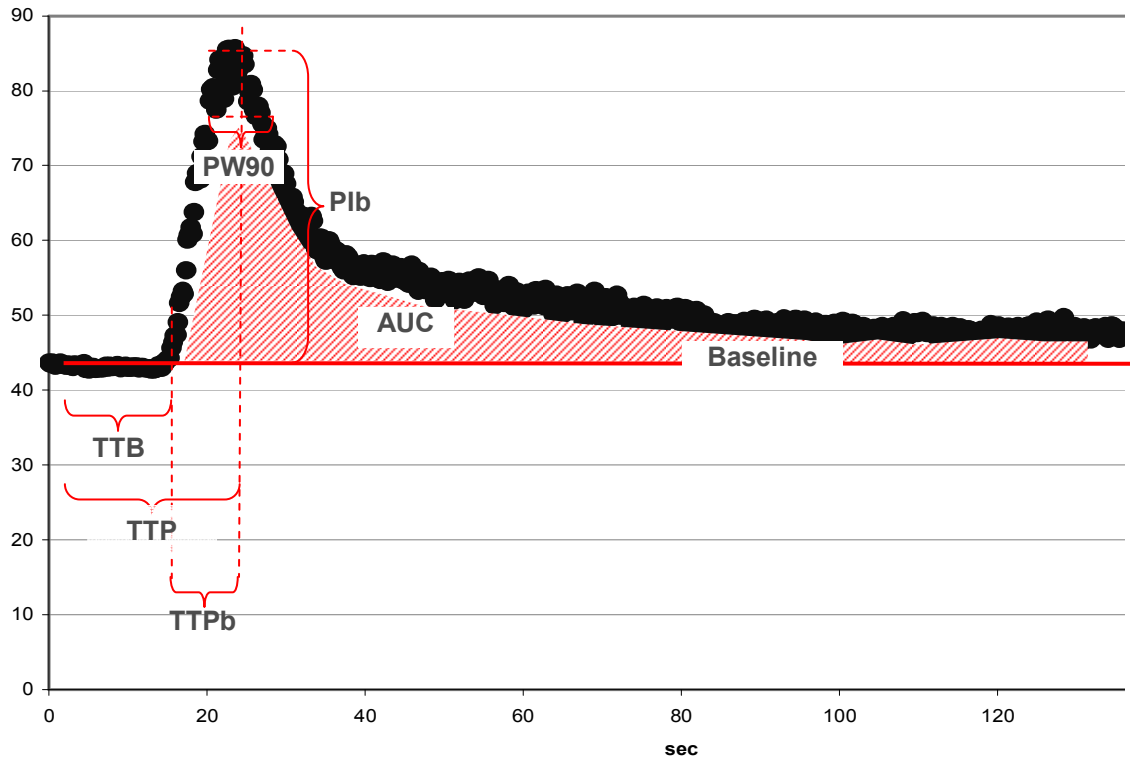


Abbildung 6. Zeitintensitätskurve (*time intensity curve*). *TTB* time to base, *TTP* time to peak, *TTPb* time to peak base, *PI* peak intensity, *PW* peak width, *PW90* peak width bei 90% der *PI*, *AUC* area under the curve.

6. Statistik

Für die Beschreibung der gewonnenen Daten wurden der Mittelwert, die Standardabweichung, der Standardfehler sowie das 95%-Konfidenzintervall benutzt. Die Auswertung erfolgte mit SPSS 14.0, SPSS, Chicago, Illinois/USA. Die Zeitintensitätskurven wurden mit einer gewöhnlichen kommerziellen Tabellenkalkulationssoftware berechnet (Microsoft Excel, Microsoft, Redmond, Washington/USA). Die intra- und interindividuelle Variabilität wurde mit Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman und korrespondierenden Streudiagrammen ausgewertet. Im Allgemeinen wurden p-Werte kleiner als 0,05 als signifikant angesehen.

Ergebnisse

1. Allgemeines

Es wurden keine unerwünschten Wirkungen durch die Kontrastmittelapplikation beobachtet. Im B-Bild konnten bei allen Probanden die anatomischen Orientierungspunkte der diencephalen Beschallungsebene dargestellt werden. Insgesamt wurden bei 78 von 80 Messpunkten (*regions of interest*, ROI) verwertbare Ergebnisse erhalten (97,5 %). Die Zeitintensitätskurven (*time intensity curve*, TIC) wiesen eine gute bis sehr gute Qualität auf ($r^2 = 0,92$ (0,78-0,97)).

2. Auswertung der Zeitintensitätskurven

Das Erscheinungsbild der Zeitintensitätskurven (TIC) war bei gutem Signal-Rausch-Verhältnis in allen ROI sehr ähnlich.

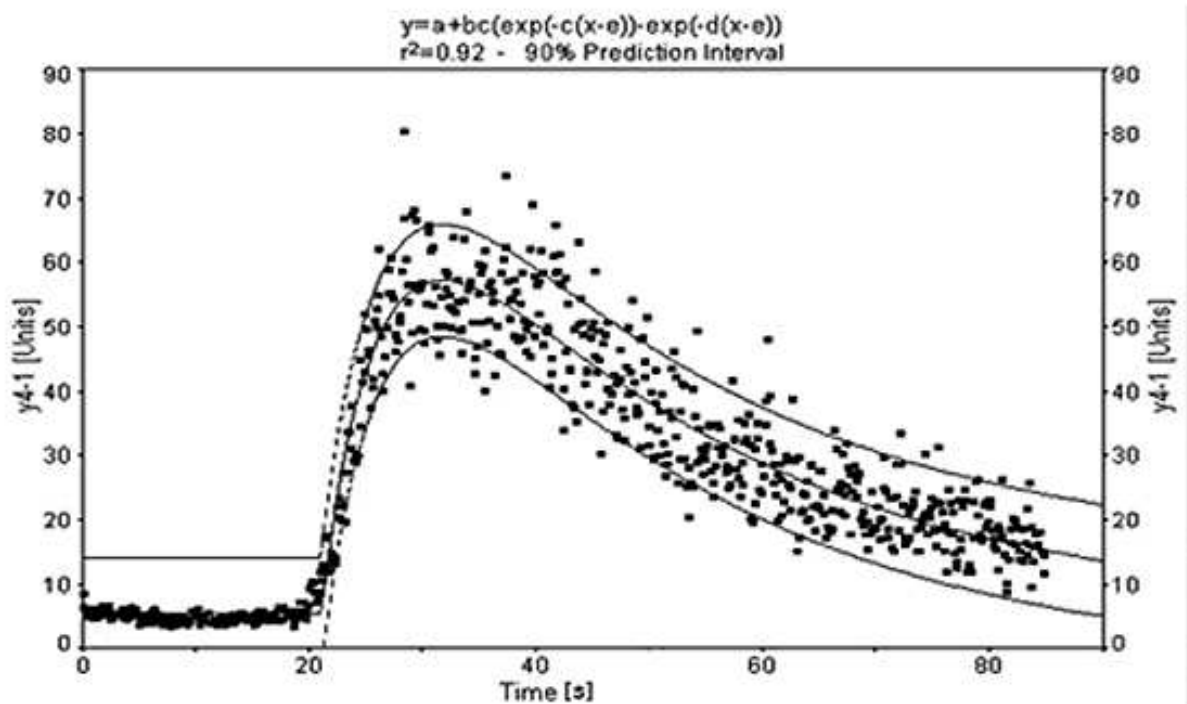


Abbildung 7. Zeitintensitätskurve. Beispielhafte Darstellung einer Kurve. Qualität: $r^2 = 0,92$.

Von den vier untersuchten Parametern ließen sich TTP und CTT am zuverlässigsten reproduzieren, was sich im geringen 95%-Konfidenzintervall widerspiegelt. Größere Schwankungsbreiten fanden sich für AUC und PI. Letztere ließen zudem einen Trend zur Tiefenabhängigkeit erkennen: So wurden mit zunehmender Entfernung der ROI vom Schallkopf niedrigere Werte ermittelt. Das Phänomen war jedoch geringer ausgeprägt als in bisherigen Studien. Keine Tiefenabhängigkeit fand sich bei TTP und CTT.

ROI	Mittelwert	Standard-abweichung	Standard-fehler	-95% KI	+95% KI
alle	7.943	2.336	0.266	7.413	8.474
1	8.381	2.231	0.743	6.666	10.096
2	8.181	2.607	0.824	6.315	10.046
3	7.686	1.250	0.395	6.792	8.581
4	6.855	1.262	0.420	5.885	7.825
5	7.533	1.132	0.358	6.723	8.343
6	7.177	1.282	0.427	6.191	8.163
7	9.053	4.860	1.536	5.576	12.530
8	8.540	1.209	0.382	7.674	9.405

Tabelle 4. Ergebnisse TTP (*time to peak*). KI/Konfidenzintervall

ROI	Mittelwert	Standard-abweichung	Standard-fehler	-95% KI	+95% KI
alle	9.203	2.479	0.2825	8.640	9.766
1	10.690	3.885	1.295	7.704	13.677
2	9.376	2.656	0.840	7.476	11.277
3	9.088	1.648	0.521	7.909	10.267
4	8.159	1.207	0.402	7.231	9.087
5	9.248	2.598	0.821	7.390	11.107
6	8.362	2.386	0.795	6.528	10.197
7	8.746	2.862	0.905	6.698	10.793
8	9.914	1.598	0.505	8.770	11.057

Tabelle 5. Ergebnisse CTT (*cerebral transit time*). KI/Konfidenzintervall

ROI	Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler	-95% KI	+95 KI
alle	86.945	29.876	3.382	80.209	93.681
1	74.934	28.49	9.499	53.032	96.842
2	113.143	38.187	12.075	85.825	140.460
3	103.300	25.192	7.966	85.278	121.321
4	67.666	29.915	9.460	46.266	89.067
5	94.526	24.019	7.591	77.343	111.709
6	83.863	22.492	7.497	66.573	101.152
7	81.485	25.981	8.216	62.898	100.071
8	75.130	18.615	5.886	61.813	88.446

Tabelle 6. Ergebnisse PI (*peak intensity*). KI/Konfidenzintervall

ROI	Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler	-95 KI	+95 KI
alle	4597.584	1905.666	217.170	4165.051	5030.117
1	5442.056	2175.830	725.276	3769.564	7114.547
2	6843.733	2542.754	804.089	5024.756	8662.710
3	4817.867	1540.769	487.234	3715.667	5920.067
4	2778.185	1308.446	436.148	1772.424	3783.946
5	4411.800	1156.913	365.847	3584.195	5239.405
6	3884.963	1090.728	363.576	3046.555	4723.371
7	4033.883	1413.994	447.144	3022.373	5045.394
8	4399.433	1037.166	327.980	3657.490	5141.377

Tabelle 7. Ergebnisse AUC (*area under the curve*). KI/Konfidenzintervall

3. Intra- und interindividuelle Variabilität

Die intraindividuelle Variabilität war bei Untersucher A deutlich schlechter als bei Untersucher B ($r = 0,29$ vs. $r = 0,70$). Die Variabilität zwischen den beiden Untersuchern, die interindividuelle Variabilität, war mit $r = 0,34$ moderat ausgeprägt.

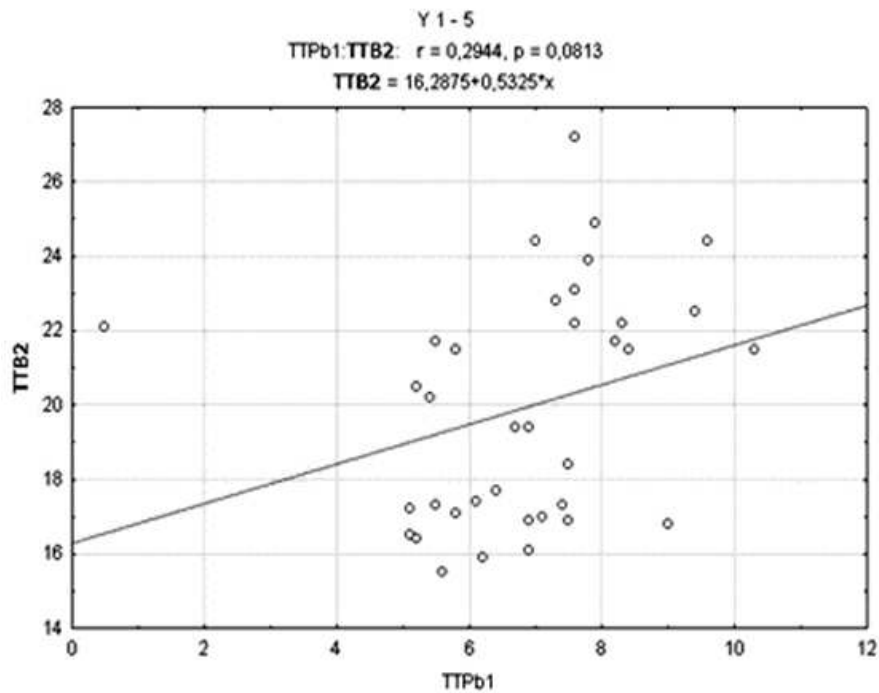


Abbildung 6. Intraindividuelle Variabilität von Untersucher A. $r = 0,29$.

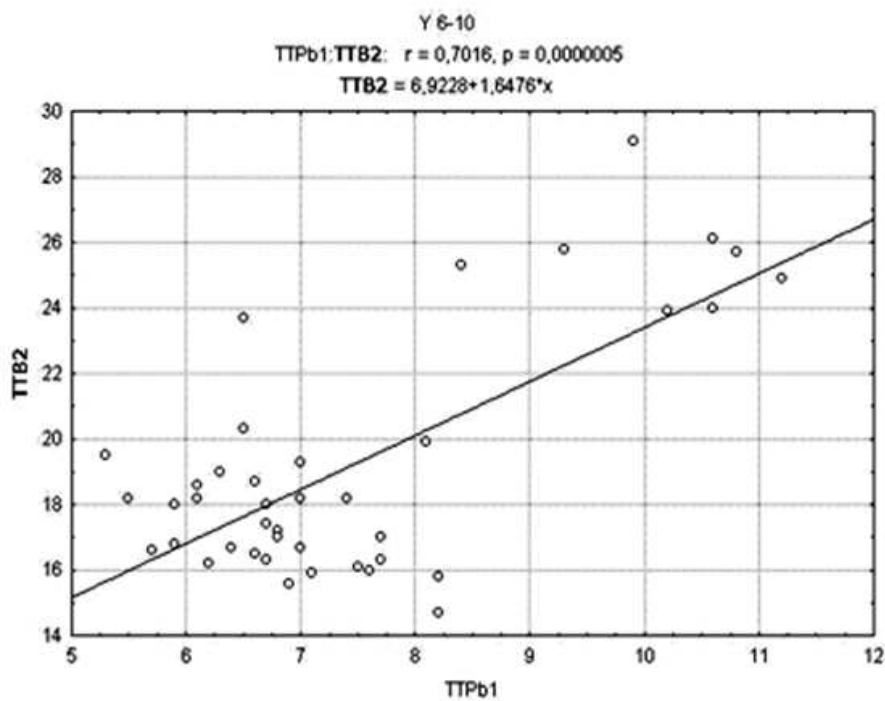


Abbildung 7. Intraindividuelle Variabilität von Untersucher B. $r = 0,70$.

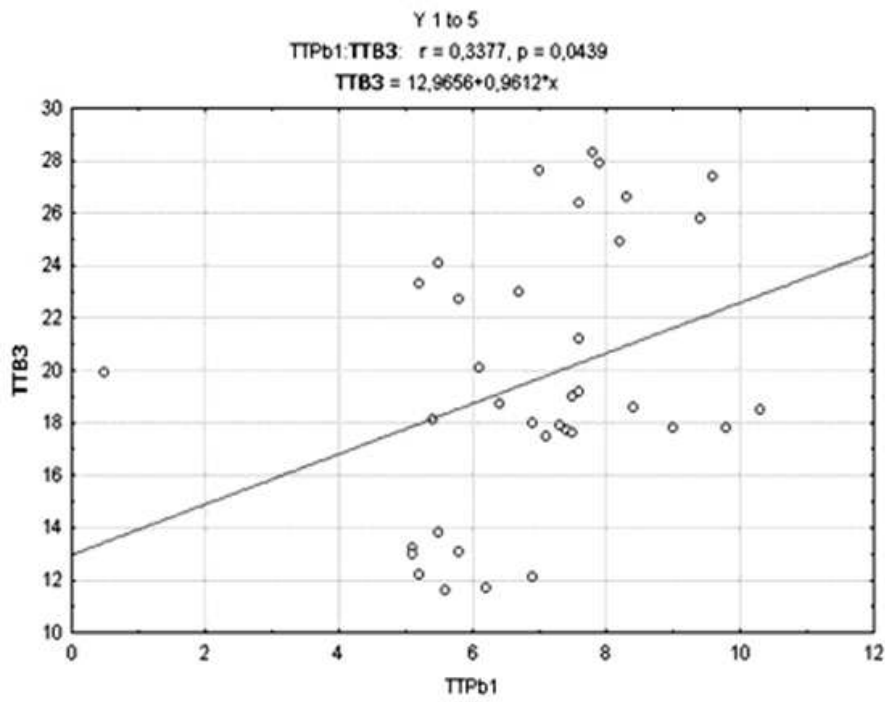


Abbildung 8. Interindividuelle Variabilität zwischen Untersucher A und Untersucher B. $r = 0,34$.

Diskussion

Die kontrastmittelgestützte Ultraschalluntersuchung der zerebralen Perfusion (*Transcranial Perfusion Sonography*, TPS) ist seit den späten 1990er Jahren bekannt^{39,40,41,42,43}. Eine Vielzahl an Studien wurde in der Folge zu deren weiteren Evaluation durchgeführt, wobei vornehmlich Perfusionsdefizite beim akuten ischämischen Schlaganfall^{15,18,33,44,45,46} und bei Hirntumoren^{47,48,49,50,51,52,53}, in geringem Umfang auch bei anderen zerebralen Pathologien (Hirnblutungen⁵⁶, Demenzen⁵⁴, Moya-Moya⁵⁵) untersucht wurden. Obwohl in diesen Studien übereinstimmend nachgewiesen werden konnte, dass die TPS auch im direkten Vergleich mit anderen bildgebenden Verfahren (perfusionsgewichtete cMRT^{51,54,56,59}, cCT^(siehe obige Studien) und SPECT⁵⁷) vergleichbare und aussagekräftige Ergebnisse liefert, konnte sie bisher nicht Eingang in den klinischen Alltag finden. Der Grund hierfür liegt zum einen an der Technik selbst: Im Gegensatz zur extrakraniellen Perfusionssonographie (z.B. Leber-sonographie) ist die transkraniale Anwendung an einen hohen MI und (kompensatorisch) an eine niedrigere Bildrate gebunden, um einer Destruktion des Ultraschallkontrastmittels durch hohe Schallenergien vorzubeugen. Die räumliche Auflösung ist meist noch geringer als in den konventionellen Ultraschallmethoden. Es besteht ebenfalls eine Tiefenabhängigkeit der Untersuchungsparameter. Einschränkend wirkt, dass in einem Untersuchungsgang nur die Darstellung einer axialen oder koronaren Beschallungsebene möglich ist. Zum anderen herrscht die Ansicht vor, Ergebnisse von Ultraschalluntersuchungen seien in einem zu hohen Maße von den Fertigkeiten des jeweiligen Untersuchers abhängig, und es erfolgt letztlich der bevorzugte Einsatz von cCT und cMRT zur zerebralen Bildgebung.

In der vorliegenden Studie konnten wir eine neue Art des *Pulse Inversion Harmonic Imaging* demonstrieren, die geräteunabhängig und dadurch breit anwendbar ist, und einige der erwähnten Einschränkungen nicht aufweist. In der Kombination von PIHI mit niedrigem MI und hoher Bildrate konnten alle Probanden und knapp 98% aller ROI untersucht werden. Dies steht im Gegensatz zu einer Studie von Harrer et al.⁵⁸, in der gezeigt werden konnte, dass eine Kombination aus hohem MI und niedriger Bildrate im direkten Vergleich mit einer Kombination aus niedrigem MI und hoher Bildrate bei Verwendung von konventionellen *Harmonic Imaging* eine bessere Auflösung, Signalverstärkung und somit Unter-

suchbarkeit bedingt. Außerdem war die Tiefenabhängigkeit der gemessenen Parameter in der ersten Kombination geringer ausgeprägt. Der Vorteil von PIHI gegenüber herkömmlichen *Harmonic Imaging*-Methoden wie dem *Second Harmonic Imaging* in Bezug auf die Bildqualität beruht auf dem besseren Signal-Rausch-Verhältnis. PIHI hat seine klinische Anwendbarkeit zur zerebralen Perfusionsmessung in mehreren Studien unter Beweis stellen können^{48,59,60}. Mit der Kombination von niedrigem MI und hoher Bildrate unter Anwendung eines Zweitgenerationsultraschallkontrastmittels konnten qualitativ hochwertige Darstellungen der zerebralen Perfusion mit guter räumlicher Auflösung abgeleitet werden ($r^2_{TIC} = 0,92$). Die Kontrolle der Beschallungsebene durch die Darstellung in Echtzeit wurde deutlich vereinfacht, was zu einer relevant verkürzten Untersuchungsdauer führte; bei agitierten und/oder schwer kranken Patienten ein nicht unerheblicher Vorteil. Um vergleichbare Informationen bei dieser Patientengruppe zu erhalten, hätte sie einem deutlich höheren Risiko (z.B. Siedierung oder Narkose) ausgesetzt werden müssen.

Wir fanden, dass die *time to peak* (TTP) und die *cerebral transit time* (CTT) die robustesten Parameter waren. Auch wiesen sie nur eine geringe Tiefenabhängigkeit auf. Dies ist in Einklang mit bisherigen Studien^{46,59,61,62,63}; die Tiefenabhängigkeit fiel in der vorliegenden Studie noch geringer aus. So konnte z.B. nachgewiesen werden, dass anhand der Länge der TTP eine Differenzierung zwischen Penumbra und gesundem Gewebe beim akuten Schlaganfall möglich ist^{64,65}. In einer vergleichenden Studie zwischen perfusionsgewichteter cMRT, SPECT und PET konnte gezeigt werden, dass eine relative Verlängerung der TTP um mehr als 4 Sekunden mit hoher Sensitivität und Spezifität die Penumbra anzeigt^{59,66}. Weiter fanden Seidel et al., dass die TTP einen positiven prädiktiven Wert von 100% für die Infarktlokalisierung hat⁶⁷. Durch eine höhere Bildrate wird die Genauigkeit der Parameter weiter erhöht, weil zur Erstellung der Zeitintensitätskurven mehr Daten zur Verfügung stehen.

Eine gewisse Einschränkung in der Beurteilung stellt die erwähnte Tiefenabhängigkeit der bestimmten Parameter dar. Hiervon sind v.a. die semiquantitativen Parameter *peak intensity* (PI) und *area under the curve* (AUC) betroffen. Die Tiefenabhängigkeit war vornehmlich im Rahmen von Studien beschrieben worden, die mit *Second Harmonic Imaging* durchgeführt wurden. Studien, bei denen mit *Pulse Inversion Harmonic Imaging* untersucht wurde, konnten keine signifikante Tiefenabhängigkeit mehr nachweisen^{48,61,62}. Im Gegenteil wurde nachge-

wiesen, dass auch eine bihemisphärische Untersuchung von einer Seite aus verlässlich möglich ist. Für volumenbasierte Parameter wie AUC und PI ist eine exakte quantitative Bestimmung nur dann möglich, wenn das Maß des arteriellen Zuflusses der Untersuchungsregion bekannt ist. Weil für die Bestimmung des Zuflusses mit der TCCS das entsprechende Gefäß und die zu untersuchende Gehirnregion in einer Beschallungsebene liegen müssten, was jedoch nur in Ausnahmefällen möglich ist, bleibt die Bestimmung unvollständig. Studien konnten zeigen, dass eine Erniedrigung der PI beim akuten ischämischen Schlaganfall die Differenzierung zwischen vitalem und nekrotischem Gewebe in Analogie zur perfusionsgewichteten MRT erlaubt^{47,68}. In einer jüngeren Studie von Seidel et al. hatte die PI eine Sensitivität von 100% und einen positiven prädiktiven Wert von 95% bezüglich der Infarktlokalisierung⁶⁹. In einer kürzlich publizierten Studie von Ickenstein et al.⁶⁹, in der die zerebrale Perfusion bei hochgradigen Gliomen im Therapieverlauf mittels *Contrast Burst Imaging* beurteilt wurde, konnte gezeigt werden, dass sich die Parameter TTP und AUC am besten reproduzieren ließen, wobei in der betroffenen Hemisphäre eine signifikant größere AUC und eine signifikant verlängerte TTP nachgewiesen werden konnten.

Ultraschalluntersuchungen gelten von je her als eindeutig abhängig von der Fertigkeit des Untersuchers. In der aktuellen Literatur zur TPS finden sich keine Studien, die die Vergleichbarkeit einzelner Untersuchungen zwischen zwei Sonographen oder die Reproduzierbarkeit der Untersuchungsergebnisse eines einzelnen Sonographen in wiederholten Untersuchungsgängen analysieren. Folglich wurden stets mehr oder weniger stabile statistische Daten erhalten. Für andere bildgebende Verfahren liegen derzeit keine Studien mit einem vergleichbaren Design zur Beurteilung der inter- und intraindividuellen Variabilität vor. Eine Abhängigkeit der Qualität der Untersuchungsergebnisse von den Erfahrungen des Untersuchers ist jedoch auch bei cMRT, cCT, PET oder SPECT denkbar.

Durch die hohe Bildrate wird die Kontrolle der Untersuchungsebene wesentlich vereinfacht. Das zeigte sich zum einen in der statistisch signifikant besseren Reproduzierbarkeit der Untersuchungsergebnisse durch den erfahrenen Sonographen ($p < 0,00005$). Zum anderen ließ sich nur eine moderate Variabilität zwischen den beiden Untersuchern nachweisen, wenngleich diese über ein deutlich unterschiedliches Maß an Erfahrung in der Sonographie verfügten. Die Ergebnisse belegen, dass eine hohe Übereinstimmung der Untersuchungsergebnisse

se im Rahmen von beispielsweise Verlaufsuntersuchungen auch bei Untersuchung durch verschiedene Sonographen erreicht werden kann. Zum anderen zeigen sie aber auch, dass es sich bei der Sonographie um eine von der Erfahrung des Sonographen direkt abhängige Untersuchungsmethode handelt.

Zusammenfassend wurde in dieser Arbeit mit der Verwendung eines niedrigen MI, einer hohen Bildrate und eines modernen Ultraschallkontrastmittels beim *Pulse Inversion Harmonic Imaging* eine neue Untersuchungsmethode zur Messung der zerebralen Perfusion vorgestellt, die aufgrund der hohen Bildqualität weitgehend unabhängig von der Qualität des Knochenfensters ist und eine Untersuchung in Echtzeit ermöglicht. Durch die hohe Bildqualität ist auch noch der Nachweis geringer Perfusionsdefizite möglich. Weitere klinische Studien sind notwendig, um die Praktikabilität der vorgestellten Methoden auch im klinischen Alltag zu beweisen. Es konnte gezeigt werden, dass durch die verbesserte Kontrolle der Ultraschallanatomie in Echtzeit eine hohe Reproduzierbarkeit auch bei unterschiedlich erfahrenen Untersuchern erreicht werden kann. Eine hohe Reliabilität innerhalb der Untersuchungsergebnisse eines Untersuchers korreliert jedoch klar mit dessen Erfahrung. Aufgrund dieser Ergebnisse sollte die vorgestellte Methode zukünftig Eingang in die neurologische Diagnostik zur zerebralen Perfusionsmessung finden.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Roman Alexander Knorr
Geburtsort	Tübingen
Geburtsdatum	29. Januar 1979
Nationalität	deutsch
Familienstand	verheiratet, 1 Tochter
Adresse	Hofhalde 15, 78462 Konstanz, romanknorr@gmail.com

Schulbildung

1989 – 1998	Grundschule und Gymnasium in Stuttgart (Leistungskurse Französisch und Geschichte; Abitur: Note 2,4)
-------------	--

Hochschulbildung

2000 – 2007	Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg (2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung nach der neuen ÄAppO, Note „sehr gut“)
-------------	--

Praktisches Jahr

Februar bis Juni 2006	Innere Medizin: Prof. Dr. R. Streuli, SRO Spital Langenthal (Schweiz)
Juni bis Oktober 2006	Psychiatrie: Prof. Dr. H. E. Klein, Universität Regensburg.
Oktober 2006 bis Februar 2007	Chirurgie: Prof. Dr. H. J. Schlitt, Universität Regensburg.

Famulaturen

Innere Medizin	Universitätsklinikum Regensburg, Prof. Dr. J. Schölmerich, 2004
Neurologie	Universitätsklinikum Regensburg, Prof. Dr. U. Bogdahn, 2005
Neurologie	Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Regensburg, Dr. H.-L. Kolmann, 2005

Neurochirurgie Universitätsklinikum Regensburg, Prof. Dr. A. Brawanski, 2005

Berufliche Erfahrungen

1998 – 1999 Zivildienst DRK Rettungsdienst Stuttgart

1998 – 2000 Ausbildung zum und Anstellung als Rettungssanitäter beim DRK Rettungsdienst Stuttgart

2001 Krankenpflegepraktikum Psychiatrie – geschlossene Suchtstation, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Universität Regensburg am Bezirksklinikum Regensburg, Chefarzt Prof. Dr. H. E. Klein.

2004 – 2005 Assistent der Studiendekanin - Studentische Hilfskraft an der „Naturwissenschaftlichen Fakultät III – Vorklinische Medizin und Biologie“ der Universität Regensburg, Prof. Dr. R. Baumann

Juli 2007 – Juni 2008 Assistenzarzt - Klinik für Neurologie, Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg, Chefarzt Dr. H.-L. Kolmann

September 2008 – März 2010 Assistenzarzt - Kliniken Schmieder Allensbach, Neurologisches Rehabilitations- und Fachkrankenhaus, Abteilung für Akutneurologie, Chefarzt Prof. Dr. C. Klöttsch

Seit April 2010 Assistenzarzt - Zentrum für Psychiatrie Reichenau, akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Konstanz, Abteilung für Allgemeinpsychiatrie und Psychotherapie, akutpsychiatrische Aufnahmestation, Chefärztin Frau Dr. A. Temme

Danksagung

Meinem Doktorvater, Privatdozent Dr. Felix Schlachetzki sei an erster Stelle für sein ausgesprochen kollegiales und faires Verhalten im Verlauf der Entstehung dieser Dissertation gedankt.

Meiner verehrten Dunja danke ich dafür, dass sie mir den Rücken freigehalten und mich unterstützt hat, die Dissertation abzuschließen. Meinen Eltern dafür, mir dieses Leben und dieses Studium ermöglicht zu haben.

Zusammenfassung der Arbeit

Veränderungen der Hirnperfusion finden sich primär oder sekundär bei vielen zerebralen Erkrankungen, v.a. beim ischämischen Schlaganfall und bei Hirntumoren. Die zerebrale Perfusion kann neben cMRT, SPECT und PET auch anhand der kontrastmittelgestützten Sonographie dargestellt werden. Vorteile sind u.a. vergleichsweise niedrige Kosten, Noninvasivität, höhere Verfügbarkeit und Mobilität (bed side-Untersuchung). Zur Überwindung der Schallabsorption am Schädelknochen müssen hohe Schallenergien verwendet werden, die eine niedrige Bildrate bedingen, wenn die Destruktion der Ultraschallkontrastmittel nicht zum Bildaufbau verwendet werden soll (wie bei *pulse inversion* und *second harmonic imaging*). Ein generelles Problem der Sonographie ist ihre Abhängigkeit von den Fertigkeiten des Untersuchers. **Ziel:** In der vorliegenden Studie wird die Kombination aus *pulse inversion harmonic imaging* und niedrigem mechanischem Index bezüglich möglicher Vorteile im Vergleich zu bisherigen *harmonic imaging*-Techniken untersucht. Anhand von Zeitintensitätskurven soll untersucht werden, ob sich einer oder mehrere Parameter als robust zur Beurteilung der Hirnperfusion erweisen. Zum anderen soll die intra- und interindividuelle Variabilität der Untersuchungsergebnisse zweier unterschiedlich erfahrener Sonographen untersucht werden. **Material und Methoden:** Es wurden zehn gesunde Probanden (durchschnittliches Alter 27 Jahre) in einem cross over-Design mit dem Ultraschallkontrastmittel SonoVue® untersucht. Die Untersuchung erfolgte mit *pulse inversion harmonic imaging*, einem mechanischen Index von 1,0 und einer Bildrate von 11 Hz. Es wurden aus acht Untersuchungsregionen (*region of interest*, ROI) Zeitintensitätskurven ausgewertet: ipsilateraler anteriorer und posteriorer Thalamus, kontralateraler posteriorer Thalamus, ipsilateraler Nucleus lentiformis, ipsilaterales Caput nuclei caudati, ipsilaterale Sylvische Fissur, ipsilaterale weiße Substanz und ipsilaterale Hemisphäre. Es wurden die Parameter *peak intensity* (PI), *time to peak* (TPP), *area under the curve* (AUC) und *cerebral transmit time* (CTT) bestimmt. **Ergebnisse:** Es konnten 97,5% der Daten verwendet werden. Die Qualität der Zeitintensitätskurven war durchwegs gut ($r^2 = 0,92$ [0,78-0,97]). TPP und CTT ließen sich am zuverlässigsten reproduzieren und wiesen im Gegensatz zu AUC und PI keine wesentliche Tiefenabhängigkeit auf. Untersucher B konnte seine Untersuchungen signifikant genauer reproduzieren als Untersucher A ($r = 0,70$; $p < 0,000005$ vs. $r =$

0,29; $p > 0,05$). Die interindividuelle Variabilität fiel gering aus ($r = 0,34$, $p < 0,05$). **Diskussion:** Mit der vorgestellten *harmonic imaging*-Methode wurde eine gute Bildqualität erhalten. Die Parameter TTP und CTT erwiesen sich als am robustesten. Die Parameter AUC und PI zeigten neben der geringeren Reproduzierbarkeit auch einen Trend zur Tiefenabhängigkeit. Vorteil durch die Darstellung in Echtzeit ist die vereinfachte Kontrolle der Untersuchungsebene, was zu genaueren Untersuchungsergebnissen führt. Es konnte gezeigt werden, dass die intraindividuelle Reproduzierbarkeit direkt von der Erfahrung des Sonographen abhängig ist, wohingegen sich zwischen den beiden Sonographen keine großen Differenzen zeigten. Dies belegt, dass beispielsweise Verlaufsuntersuchungen auch bei Durchführung durch verschiedene Sonographen verwertbare Ergebnisse liefern.

Abkürzungsverzeichnis

ACA	Arteria cerebri anterior
BA	Arteria basilaris
cCT	Kranielle Computertomographie
cMRT	Kranielle Magnetresonanztomographie
CODIM	Contrast Burst Depletion Imaging
cw-Mode	continous wave
MCA	Arteria cerebri media
MI	Mechanischer Index
PCA	Arteria cerebri posterior
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PIHI	Pulse Inversion Harmonic Imaging
pw-Mode	wulse wave
SAE	Stimulated Acoustic Emission
SHI	Second Harmonic Imaging
SPECT	Single Position Emission Computed Tomography
TCCS	Transkranielle Farbduplexsonographie
TCD	Transkranieller Doppler
TCS	Transkranielle Sonographie
TPS	Transkranielle Perfusionssonographie
VA	Arteria vertebralis

Literaturverzeichnis

¹ Gahn G, Gerber J, Hallmeyer S, Hahn G, Ackerman RH, Reichmann H, von Kummer R. Contrast-enhanced transcranial color-coded duplexsonography in stroke patients with limited bone windows. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000 Mar;21(3):509-514.

² Droste DW, Llull JB, Pezzoli C, Bogdahn U, Kaps M. SonoVue (BR1), a new long-acting echocontrast agent, improves transcranial colour-coded duplex ultrasonic imaging. *Cerebrovasc Dis.* 2002;14(1):27-32.

³ Droste DW, Boehm T, Ritter MA, Dittrich R, Ringelstein EB. Benefit of echocontrast-enhanced transcranial arterial color-coded duplex ultrasound. *Cerebrovasc Dis.* 2005;20(5):332-336.

⁴ Referenzreihe Neurologie (RRN). *Ultraschall in der Neurologie.* Hrsg Manfred Kaps et al. 2. Auflage. 2005. Thieme Verlag.

⁵ Kollar J, Schulte-Altendorneburg G, Sikula J, Fulesdi B, Ringelstein EB, Mehta V, et al: Image quality of the temporal bone window examined by transcranial Doppler sonography and correlation with postmortem computed tomography measurements. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17:61–65.

⁶ Miller, Gies und Chrisler, Ultrasonically induced hemolysis at high cell and gas body concentrations in a thin-disc exposure chamber, *Ultrasound Med. Biol.* 23,1997:625-633

⁷ Uhlendorff und Hoffmann, Nonlinear acoustical response of coated microbubbles in diagnostic ultrasound, *Proc. IEEE Ultrasonics Symp.*1994:1559-1562

⁸ Li, Armstrong und Miller, Impact of myocardial contrast echocardiography on vascular permeability: comparison of three different contrast agents, *Ultrasound Med. Biol.* 30 2004: 83-91

⁹ Karl Theo Dussik: Weitere Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung bei Gehirnerkrankungen. *Acta Neurochirurgica*, Vol. 2, No 3-4, September 1952:379-401.

¹⁰ Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocities in basal cerebral arteries. *J Clin Ultrasound* 1982;57:469-74.

¹¹ Furuhashi H, Kato S, Okamura T. Noninvasive measurement of intracranial blood flow by transcranial tomography (TCT). *Proceedings of the 51st conference of the Jpn Soc Ultrasound Med* 1987:549–550.

¹² Schöning M, Grunert D, Stier B: Transkranielle Duplexsonographie durch den intakten Knochen: Ein neues diagnostisches Verfahren. *Ultraschall in Med* 1989;10:66–71.

¹³ Berland LL, Bryan CR, Sekar BC: Sonographic examination of the adult brain. *J Clin Ultrasound* 1988;16:337–345.

-
- ¹⁴ Gramiak, R., Shah, P.M., Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol*, 1968;3:356-366.
- ¹⁵ Postert T, Federlein J, Weber S, Przuntek H, Buttner T. Second harmonic imaging In acute middle cerebral artery infarction. Preliminary results. *Stroke* 1999;30:1702-1706
- ¹⁶ Federlein J, Postert T, Meves S, et al. Ultrasonic evaluation of pathological brain perfusion in acute stroke using second harmonic imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:616-622.
- ¹⁷ Seidel G, Algermissen C, Christoph A, Claassen L, Vidal-Langwasser M, Katzer T. Harmonic imaging of the human brain. Visualization of brain perfusion with ultrasound. *Stroke*. 2000 Jan;31(1):151-154.
- ¹⁸ Seidel, G., Albers, T., Meyer, K. & Wiesmann, M. Perfusion harmonic imaging in acute middle cerebral artery infarction. *Ultrasound Med Biol* 29;2003:1245-51.
- ¹⁹ Eyding, J., Krogias, C., Wilkening, W. & Postert, T. Detection of cerebral perfusion abnormalities in acute stroke using phase inversion harmonic imaging (PIHI): preliminary results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75:926-929.
- ²⁰ Kern, R. et al. Ultrasound microbubble destruction imaging in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* 35;2004:1665-1670.
- ²¹ Klibanov, A.L. Targeted delivery of gas-filled microspheres, contrast agents for ultrasound imaging. *Adv Drug Deliv Rev* 37;1999:139-157.
- ²² Seidel G, Beller KD, Aaslid R et al.: The influence of different gases on acoustic properties of a spherosome based ultrasound contrast agent (BY963) - A transcranial Dopplersonography study. *J Neuroimag* 1998;8:83-87.
- ²³ Droste DW, Llull JB, Pezzoli C, Bogdahn U, Kaps M: SonoVue _ (BR1), a new long-acting echocontrast agent, improves transcranial colour-coded duplex ultrasonic imaging. *Cerebrovasc Dis* 2002;14:27-32.
- ²⁴ de Jong, N., Frinking, P.J., Bouakaz, A., Goorden, M., Schourmans, T., Jingping, X., Mastik, F., Optical imaging of contrast agent microbubbles in an ultrasound field with a 100-MHz camera. *Ultrasound Med Biol*, 2000.26:487-492.
- ²⁵ Chomas, J.E., Dayton, P., Allen, J., Morgan, K., Ferrara, K.W., Mechanisms of contrast agent destruction. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2001;48:232-248.
- ²⁶ Hölscher T, Schlachetzki F, Bauer A, Rosin L, Götz B, Bogdahn U. Echo-enhanced transcranial color-coded US: clinical usefulness of intravenous infusion versus bolus injection of SH U 508A. *Radiology*. 2001 Jun;219(3):823-827.
- ²⁷ Schminke U et al. Continuous administration of contrast medium for transcranial colour-coded sonography. *Neuroradiology*. 2001 Jan; 43(1):24-28.
- ²⁸ Fachinformation. www.fachinformation.de. Internetaufruf am 01.03.2010.

-
- ²⁹ Tinkov S, Bekeredjian R, Winter G, Coester C. Microbubbles as ultrasound triggered drug carriers. *J Pharm Sci.* 2009 Jun;98(6):1935-1961.
- ³⁰ Klibanov AL. Targeted delivery of gas-filled microspheres, contrast agents for ultrasound imaging. *Adv Drug Deliv Rev.* 1999 Apr 5;37(1-3):139-157.
- ³¹ Klibanov AL. Ligand-carrying gas-filled microbubbles: ultrasound contrast agents for targeted molecular imaging. *Bioconjug Chem.* 2005 Jan-Feb;16(1):9-17
- ³² Rychak JJ, Klibanov AL, Hossack JA. Acoustic radiation force enhances targeted delivery of ultrasound contrast microbubbles: in vitro verification. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 2005 Mar;52(3):421-433.
- ³³ Schlachetzki, F. et al. Sonographic parenchymal and brain perfusion imaging: preliminary results in four patients following decompressive surgery for malignant middle cerebral artery infarct. *Ultrasound Med Biol* 27,2001:21-31.
- ³⁴ Meves, S.H. et al. Comparison between echo contrast agent-specific imaging modes and perfusion-weighted magnetic resonance imaging for the assessment of brain perfusion. *Stroke* 33,2002:2433-2437.
- ³⁵ Eyding J, Wilkening W, Reckhardt M, Schmid G, Meves S, Ermert H, Przuntek H, Postert T. Contrast burst depletion imaging (CODIM): a new imaging procedure and analysis method for semiquantitative ultrasonic perfusion imaging. *Stroke.* 2003 Jan;34(1):77-83.
- ³⁶ Eyding J, Wilkening W, Reckhardt M, Meves S, Postert T. Reliability of semiquantitative ultrasonic perfusion imaging of the brain. *J Neuroimaging.* 2004 Apr;14(2):143-149.
- ³⁷ Wei K, Jayaweera AR, Firoozan S, Linka A, Skyba DM, Kaul S. Quantification of myocardial blood flow with ultrasound-induced destruction of microbubbles administered as a constant venous infusion. *Circulation.* 1998 Feb 10;97(5):473-483.
- ³⁸ Seidel, G. et al. Human cerebral perfusion analysis with ultrasound contrast agent constant infusion: a pilot study on healthy volunteers. *Ultrasound Med Biol* 28,2002:183-189.
- ³⁹ Postert T et al. Transient response harmonic imaging: an ultrasound technique related to brain perfusion. *Stroke.* 1998; 29:1901-1907.
- ⁴⁰ Postert T et al. Contrast agent specific imaging modes for the ultrasonic assessment of parenchymal cerebral echo contrast enhancement. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2000;20:1709-1716
- ⁴¹ Wiesmann M, Seidel G. Ultrasound perfusion imaging of the human brain. *Stroke.* 1999; 30:1702-1706.
- ⁴² Schrope B, Newhouse VL. Second harmonic ultrasonic blood perfusion measurement. *Ultrasound Med Biol* 1993;19:567-579
- ⁴³ Seidel G, Algermissen C, Christoph A, et al. Harmonic imaging of the human brain. Visualization of brain perfusion with ultrasound. *Stroke* 2000;31:151-154

-
- ⁴⁴ Seidel G, Albers T, Meyer K, Wiesmann M. Perfusion harmonic imaging in acute middle cerebral artery infarction. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1245-1251.
- ⁴⁵ Seidel G, Meyer-Wiethe K, Berdien G, et al. Ultrasound perfusion imaging in acute middle cerebral artery infarction predicts outcome. *Stroke* 2004;35:1107-1111.
- ⁴⁶ Meairs S, Daffertshofer M, Neff W, Eschenfelder C, Hennerici M. Pulse-inversion contrast harmonic imaging: ultrasonographic assessment of cerebral perfusion. *Lancet* 2000;355:550-551.
- ⁴⁷ Harrer JU, Mayfrank L, Mull M, Klötzsch C. Second harmonic imaging: A new ultrasound technique to assess human brain tumor perfusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:333-338.
- ⁴⁸ Vicenzini E, Delfini R, Magri F, Puccinelli F, Altieri M, Santoro A, Giannoni MF, Bozzao L, Di Piero V, Lenzi GL. Semiquantitative human cerebral perfusion assessment with ultrasound in brain space-occupying lesions: preliminary data. *J Ultrasound Med.* 2008 May;27(5):685-692.
- ⁴⁹ Harrer JU, Hornen S, Oertel MF, Stracke CP, Klötzsch C. Comparison of perfusion harmonic imaging and perfusion mr imaging for the assessment of microvascular characteristics in brain tumors. *Ultraschall Med.* 2008 Feb;29(1):45-52.
- ⁵⁰ Ickenstein GW, Valaikiene J, Koch H, Hau P, Erban P, Schlachetzki F. Ultrasonic contrast agents in transcranial perfusion sonography (TPS) for follow-up of patients with high grade gliomas. *Ultrason Sonochem.* 2008 Apr;15(4):510-516.
- ⁵¹ Vicenzini E, Ricciardi MC, Puccinelli F, Lenzi GL. Cerebral perfusion in a high-grade glioma evaluated with sonographic contrast pulse sequencing technology. *J Ultrasound Med.* 2006 Sep;25(9):1215-1218.
- ⁵² Harrer JU, Möller-Hartmann W, Oertel MF, Klötzsch C. Perfusion imaging of high-grade gliomas: a comparison between contrast harmonic and magnetic resonance imaging. Technical note. *J Neurosurg.* 2004 Oct;101(4):700-703.
- ⁵³ Ellegala DB, Leong-Poi H, Carpenter JE, Klibanov AL, Kaul S, Shaffrey ME, Sklenar J, Lindner JR. Imaging tumor angiogenesis with contrast ultrasound and microbubbles targeted to alpha(v)beta3. *Circulation.* 2003 Jul 22;108(3):336-341.
- ⁵⁴ Shioagai T et al. Acetazolamide vasoreactivity in persistent vegetative state and vascular dementia evaluated by transcranial harmonic perfusion imaging and Doppler sonography. *Acta Neurochir Suppl.* 2003;87:63-69.
- ⁵⁵ Stolz E, Allendörfer J, Jauss M, Traupe H, Kaps M. Sonographic harmonic grey scale imaging of brain perfusion: scope of a new method demonstrated in selected cases. *Ultraschall Med.* 2002 Oct;23(5):320-324.
- ⁵⁶ Harrer et al., Cerebral perfusion sonography in comparison with perfusion MRT a study with healthy volunteers, *Ultraschall Med.* 2004 Aug;25(4):263-269.

-
- ⁵⁷ Sobesky J, Zaro Weber O, Lehnhardt FG, Hesselmann V, Thiel A, Dohmen C, Jacobs A, Neveling M, Heiss WD. Which time-to-peak threshold best identifies penumbral flow? A comparison of perfusion-weighted magnetic resonance imaging and positron emission tomography in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2004 Dec;35(12):2843-2847.
- ⁵⁸ Harrer J.U., Hornen S., Valaikiene J., Oertel M.F., Klötzsch C., Schlachetzki F.: Transcranial Ultrasound Perfusion Imaging: Implementation of a low MI and a high frame rate. *Ultraschall in Med* 2007; *Ultraschall Med*. 2007 Aug;28(4):380-386.
- ⁵⁹ Eyding J, Krogias C, Wilkening W, Postert T. Detection of cerebral perfusion abnormalities in acute stroke using phase inversion harmonic imaging (PIHI): preliminary results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:926-929.
- ⁶⁰ Eyding J, Krogias C, Wilkening W, et al. Parameters of cerebral perfusion in phase-inversion harmonic imaging (PIHI) ultrasound examinations. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29:1379-1385.
- ⁶¹ Schlachetzki F, Valaikiene J, Koch H, Knorr R, Hornen S, Ziemus B, Bogdhan U, Harrer JU. Transkranielle Perfusionssonographie mit niedrigem versus hohem mechanischen Index. *Akt Neurologie* 2005;32(S4):277.
- ⁶² Hölscher et al. Transcranial ultrasound brain perfusion assessment with a contrast agent-specific imaging mode: results of a two-center trial. *Stroke*. 2005 Oct;36:2283-2285.
- ⁶³ Krogias et al. Semiquantitative analysis of ultrasonic cerebral perfusion imaging. *Ultrasound Med Biol*. 2005 Aug;31:1007-1012.
- ⁶⁴ Eyding et al. Contrast-enhanced ultrasonic parametric perfusion imaging detects dysfunctional tissue at risk in acute MCA stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006 Apr;26:576-582.
- ⁶⁵ Meyer et al. Harmonic imaging in acute stroke: Detection of cerebral perfusion deficit in ultrasound and perfusion MRI. *J Neuroimaging* 2003;13:166-168
- ⁶⁶ Olivier Zaro-Weber, Walter Moeller-Hartmann, Wolf-Dieter Heiss, and Jan Sobesky MRI Perfusion Maps in Acute Stroke Validated With 15O-Water Positron Emission Tomography. *Stroke*, Mar 2010;41:443-449.
- ⁶⁷ Seidel G, Cangür H, Meyer-Wiethe K, Renault G, Herment A, Schindler A, Kier C. On the ability of ultrasound parametric perfusion imaging to predict the area of infarction in acute ischemic stroke. *Ultraschall Med*. 2006 Dec;27(6):543-548.
- ⁶⁸ Meyer et al. Harmonic imaging in acute stroke: Detection of cerebral perfusion deficit in ultrasound and perfusion MRI. *J Neuroimaging* 2003;13:166-168.
- ⁶⁹ Ickenstein GW, Valaikiene J, Koch H, Hau P, Erban P, Schlachetzki F. Ultrasonic contrast agents in transcranial perfusion sonography (TPS) for follow-up of patients with high grade gliomas. *Ultrason Sonochem*. 2008 Apr;15(4):510-516.