

**Aus der Klinik für Neurologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. D. Kömpf**

**Transkraniall-sonographische Untersuchungen von Patienten
mit akutem Hirninfarkt mit besonderer Erfassung von
hämorrhagischen Transformationen**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der medizinischen Fakultät -

vorgelegt von
Anna Lena Burgemeister
aus Göttingen

Lübeck 2007

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. G. Seidel
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Martin Zwaan
Tag der mündlichen Prüfung:	08.07.2008
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den	08.07.2008

Gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach

- Dekan der medizinischen Fakultät -

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung und Zielsetzung	1
2 Material und Methoden	4
2.1 Technische Grundlagen	4
2.1.1. B-Mode.....	4
2.1.2. Dopplersonographie.....	5
2.1.3. Farbduplexsonographie.....	6
2.1.3.1 Transkranielle Farbduplexsonographie (TCCS).....	6
2.2 Gerätetechnik	7
2.3 Untersuchungsgang der transkraniellen Sonographie des Gehirns ...8	
2.3.1 Grauwertsonographie des Hirnparenchyms (TCS).....	9
2.3.1.1 Vermessung der Mittellinie.....	10
2.3.1.2 Untersuchung auf hämorrhagische Transformation.....	11
2.3.2 Intrakranielle Farbduplexsonographie.....	11
2.4 Auswertung der computertomographischen und magnetresonanztomographischen Schnittbilder	12
2.4.1 Vermessung der Mittellinie.....	12
2.4.2 Auswertung auf hämorrhagische Transformation.....	12
2.4.3 Infarktvolumetrie.....	13
2.5 Studiendesign	13
2.6 Statistische Verfahren	15
2.6.1 Grundzüge der Statistik.....	15
2.6.2 Statistische Programme und Beratung.....	19

3	Ergebnisse	20
3.1	Basisdaten	20
3.2	Ergebnisse der Mittellinienvermessung	22
3.3.	Ergebnisse der Infarktvolumentrie	27
3.4	Ergebnisse der Untersuchung auf hämorrhagische Transformation ...	29
3.4.1	Kasuistiken.....	32
3.5	Ergebnisse der farbduplexsonographischen Verlaufsuntersuchungen .	39
3.5.1	Kasuistiken.....	40
3.5.2	Rekanalisationszeit und hämorrhagische Transformation.....	43
3.6	Funktionelles Outcome	45
4	Diskussion	48
4.1	Zielsetzung, Material und Methoden	48
4.2	Ergebnisse	49
4.2.1	Vermessung der Mittellinie.....	49
4.2.2	Infarktvolumentrie.....	50
4.2.3	Hämorrhagische Transformation.....	50
4.2.4	Farbduplexsonographische Verlaufsuntersuchungen.....	52
4.2.5	Funktionelles Outcome.....	54
4.3	Fazit	55
5	Zusammenfassung	57
6	Literaturverzeichnis	60
7	Anhang	70

Abkürzungsverzeichnis

A	Arterie
Abb	Abbildung
ACM	Arteria cerebri media
ASS	Acetylsalicylsäure
CCT	kranielle Computertomographie (cranial computed tomography)
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
CW	continuous-wave (Doppler-Verfahren)
h	Stunde
HI1	hämorrhagische Infarzierung Typ 1
HI2	hämorrhagische Infarzierung Typ 2
HT	hämorrhagische Transformation
min	Minute
MLS	Mittellinienverlagerung (midline shift)
mm	Millimeter
mRS	modified Ranking Scale
MRT	Magnetresonanztomogramm
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale (Schlaganfall-Score)
PH1	parenchymales Hämatom Typ 1
PH2	parenchymales Hämatom Typ 2
PW	pulsed-wave (Doppler-Verfahren)
Tab	Tabelle
TCCS	transkranielle farbkodierte Duplexsonographie (transcranial color-coded sonography)
TCD	transkranielle Dopplersonographie (transcranial Doppler)
TCS	transkranielle Sonographie (transcranial sonography)
tPA	tissue-Plasminogen Activator (Thrombolysetherapie)
U1	erste Untersuchung (< 36h nach Symptombeginn)
U2	zweite Untersuchung (Tag nach U1, Tag 2 bzw. 3 nach Symptombeginn)
U3	dritte Untersuchung (Tag nach U2, Tag 3 bzw. 4 nach Symptombeginn)
U4	vierte Untersuchung (Tag nach U3, Tag 4 bzw. 5 nach Symptombeginn)
U5	fünfte Untersuchung (Patienten ohne HT: Tag 6 bzw. 7 nach Symptombeginn)
U6	sechste Untersuchung (Patienten ohne HT: Tag 8 bzw. 9 nach Symptombeginn)
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

1 Einleitung und Zielsetzung

Der Ultraschall ist seit seiner Einführung in die medizinische Diagnostik aus dem klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken. Dem Neurologen Karl T. Dussik gelang 1942 erstmals die eindimensionale Darstellung intrakranieller Strukturen mittels Ultraschallwellen. Die transkranielle Sonographie des Gehirns beim Erwachsenen konnte sich jedoch wegen des großen Untersuchungsaufwandes und der eingeschränkten Aussagekraft dieser analogen Methode nicht durchsetzen und verlor mit Einführung der Computertomographie (CT) (Hounsfield, 1973) ihre Bedeutung. Erst in den 80er Jahren konnte sich die transkranielle Dopplersonographie (TCD) für die Messung der Flussgeschwindigkeiten in den basalen Hirnarterien etablieren (Aaslid et al., 1982), gefolgt von der transkraniellen B-Bild Sonographie (TCS), die eine zweidimensionale Darstellung von Gehirnstrukturen ermöglicht (Berland et al., 1988). Aus der Kombination von B-Bild und Dopplersonographie entstand die transkranielle farbkodierte Duplexsonographie (TCCS), die Blutflussgeschwindigkeiten in Echtzeit zweidimensional und farbkodiert darstellt (Bogdahn et al., 1990).

Die transkranielle B-Bild Sonographie (TCS) hat sich ein breites Anwendungsgebiet von der Untersuchung von Hirntumoren (Becker et al., 1991) und intrakraniellen Blutungen (Becker et al., 1991; Seidel et al., 1993; Mäurer et al., 1998) über die Darstellung des Ventrikelsystems (Seidel et al. 1995a) bis zur Differentialdiagnose von Bewegungserkrankungen erobert (Becker und Berg, 2001; Walter et al., 2004). Gerade in der Versorgung von Schlaganfallpatienten hat die B-Bild Sonographie als nicht-invasive, leicht zu reproduzierende und beliebig oft wiederholbare, zuverlässige Bedside-Methode für das Monitoring von Mittellinienverlagerung bewährt (Seidel et al., 1996; Mäurer et al., 1998; Gerriets et al., 1999b; Stolz et al., 1999). Neuerdings wurde in einer Studie unserer Arbeitsgruppe die Darstellung hämorrhagischer Transformationen bei Hirninfarkt im B-Bild beschrieben (Seidel et al., 2005).

Die transkranielle farbkodierte Duplexsonographie (TCCS) ermöglicht eine verlässliche Beurteilung von intrakraniellen Stenosen und Verschlüssen (Berland et al., 1988; Becker et al., 1991; Baumgartner, 1999) und wird heutzutage als Routinemethode im Assessment des akuten Schlaganfalls angesehen (Stolz et al., 1999).

Der Schlaganfall ist die häufigste zu Tod und Behinderung führende neurologische Erkrankung bei Erwachsenen der Industrieländer. In Deutschland erleiden jährlich ca. 200 000 bis

250 000 Menschen einen Schlaganfall (Kolominsky-Rabas und Heuschmann, 2002), etwa eine Millionen Bundesbürger leben mit den Folgen dieser Erkrankung (Wiesner et al., 1999). In ca. 85% der Fälle liegt ein Hirninfarkt vor, in den restlichen 15% eine Hirnblutung (Bamford et al., 1990). Die Hirninfarkte werden weiter in zerebrale Gefäßsyndrome entsprechend des betroffenen Gefäßes unterteilt, wobei am Häufigsten ein A.cerebri media-Syndrom vorliegt (Masuhr und Neumann, 2004). Zu Einblutungen in das infarzierte Areal, der sogenannten hämorrhagischen Transformation (HT), kommt es in ca. 2-43% der Fälle (CT-Studien), häufiger bei kardioembolischem Ursprung des Infarkts. In MRT-Studien finden sich infolge der größeren Sensitivität deutlich höhere Raten von bis zu 80% (nach Mayer et al., 2000).

Prognostisch hängen klinischer Verlauf und Outcome stark von der Ätiologie und dem Ausmaß der Schädigung ab. Ca. ein Drittel der Patienten mit Hirninfarkt verstirbt, ein Drittel bleibt dauerhaft invalide und pflegebedürftig und ein Drittel erreicht wieder die volle Rehabilitation (Rudolf und Grond, 1999). Die prognostischen Auswirkungen der HT nach akutem Hirninfarkt sind Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion. Die Prognose scheint abhängig vom Ausmaß der HT. Vor allem ist in Frage gestellt, ob sie überhaupt eine direkte Ursache für eine neurologische Verschlechterung sein kann (Pessin et al., 1991; Del Zoppo et al., 1992; Toni et al., 1996). Neuere Studien unterteilen hämorrhagische Transformationen in Subtypen, wobei nur die schwerste Form mit einer schlechteren Prognose einherzugehen scheint (Fiorelli et al., 1999; Berger et al., 2001).

Vorrangig in der Diagnostik und Therapieplanung des akuten Schlaganfalls und vor allem unerlässlich für die Abwägung der Lyse-Therapie eines thrombembolischen Gefäßverschlusses sind eine schnelle Diagnose des Schlaganfalls, eine Differenzierung in Hirnblutung und -infarkt sowie eine Bestimmung der Infarktausdehnung. Hierbei kommen vor allem die Schnittbildverfahren Computer- und Magnetresonanztomographie zum Einsatz. Im Rahmen der derzeit herrschenden Debatte, ob bestimmte Subgruppen von Patienten mit Hirninfarkt mehr als andere von invasiven Prozeduren profitieren, ist es von großem Interesse, schnelle, nicht invasive, günstige diagnostische Methoden zu finden, die diese Subgruppen zu identifizieren helfen und sich dabei in das notfallmäßige Management von akuten Schlaganfällen eingliedern lassen. Gerriets et al. (2002) beschreibt in diesem Zusammenhang die transkraniale Duplexsonographie (TCCS) als eine solche geeignete Methode im akuten Schlaganfallsetting zur Diagnose eines Hirnarterienverschlusses. Wie oben ausgeführt, beweist auch die transkraniale B-Bild-Sonographie (TCS) zunehmend

ihren Nutzen. Im Hinblick auf die expandierende Kostenentwicklung im Gesundheitswesen erscheint die Suche nach Alternativen zu den teuren und aufwendigen Schnittbild-untersuchungen sinnvoll.

Die NINDS Studie (1995) hat gezeigt, dass eine Thrombolysebehandlung mit iv tissue Plasminogen Activator (tPA) innerhalb der ersten 3h nach Symptombeginn das klinische Outcome von Hirninfarkten verbessert trotz einer erhöhten Inzidenz von symptomatischen intrazerebralen Einblutungen. Da diese die Hauptlimitation für Thrombolyse-Behandlungen darstellen und auch spontan auftretende Einblutungen bei nichtlysierten Hirninfarktpatienten ernste Komplikationen sein können, erscheint es sinnvoll, das Gebiet der hämorrhagischen Transformationen weiter zu beforschen (Fiorelli et al., 1999; Berger et al., 2001). So könnte über ein besseres Verständnis des vorliegenden Phänomens mögliche Konsequenzen im Hinblick auf bestehende Therapiemethoden erkannt und vielleicht sogar neue therapeutische Ansätze entwickelt werden. Über die zeitliche Entwicklung der HT liegen bislang nur wenige Daten vor, da Serienuntersuchungen mit Schnittbildverfahren wegen des häufig schlechten Gesundheitszustandes der Patienten mit verminderter Transportfähigkeit und des hohen Kostenaufwandes kaum praktikabel sind. Ein Zusammenhang zwischen hämorrhagischer Transformation und Rekanalisationszeit der verschlossenen Gefäße wird diskutiert (Fiorelli et al., 1999; Molina et al., 2001; Fiehler et al., 2005). Auch hat die HT bereits insofern einen Einfluss auf Therapieüberlegungen, als dass es übliche Praxis ist, die Sekundärprophylaxe (z.B. Antikoagulation) nach bildmorphologischen Kriterien auszurichten.

Die vorliegende Studie möchte im Einzelnen zur Beantwortung folgender Fragen beitragen:

- 1) Lassen sich mit der TCS hämorrhagische Transformationen und Mittellinienverlagerungen verglichen mit den Referenzmethoden CT/MRT sicher nachweisen?
- 2) Ist es durch sonographische Verlaufsuntersuchungen möglich, Aussagen über Verlauf und Dynamik von hämorrhagischen Transformationen sowie ihren möglichen Einfluss auf klinischen Verlauf und Outcome der Pat. zu treffen?
- 3) Besteht ein Zusammenhang zwischen hämorrhagischen Transformationen und einer Mittellinienverlagerung und zwischen dem Auftreten von hämorrhagischen Transformationen und der Rekanalisationszeit der A. cerebri media?

2 Material und Methoden

2.1 Technische Grundlagen

Die Sonographie hat gegenüber anderen bildgebenden Verfahren wie z.B. der Computertomographie den Vorzug, nicht-invasiv und ohne Strahlenbelastung, ohne großen Aufwand und relativ kostengünstig, beliebig oft wiederholbar, am Patientenbett - auch bei unkooperativen und unruhigen Patienten - das Körperinnere in Echtzeit abzubilden, und somit sowohl morphologische als auch funktionelle Informationen zu liefern (Baumgartner, 1999). Deswegen stellt sie ein im medizinischen Alltag grundlegendes diagnostisches Verfahren dar, das auch in der Neurologie in Form der Doppler- und Farbduplexsonographie nicht mehr wegzudenken ist (Klötzsch und Diehl, 1999).

Zur Erzeugung des sonographischen Bildes werden mit einem piezoelektrischen Kristall hochfrequente, im Megaherzbereich liegende Schallwellen entsandt, die sich im Gewebe je nach Gewebezusammensetzung ausbreiten. An Grenzflächen zwischen Geweben unterschiedlicher akustischer Impedanz kommt es zur Reflexion der Schallwellen, die dann vom Empfänger wieder aufgenommen werden. Der Zeitunterschied zwischen Schallaussendung und Aufnahme der Reflexion ist hierbei proportional zum Abstand zwischen der Ultraschallsonde und der Grenzfläche. Um bei der Anwendung der Sonographie die Reflexion der Ultraschallwellen an der Grenzfläche Luft/Haut zu vermeiden, wird ein stark wasserhaltiges Ultraschallgel verwendet (Klötzsch und Diehl, 1999).

2.1.1 B-Bild Sonographie

Bei der B-Bild-Sonographie werden die empfangenen Echos entsprechend ihrer Intensität, Richtung und Reflexionszeit analysiert und zweidimensional dargestellt. Dabei hängt im sogenannten B-Bild (brightness mode) die Helligkeit eines Bildpunktes von seiner Signalintensität ab. Hochamplitudige Reflexionen wie Kalkeinlagerungen werden als helle Bildpunkte dargestellt, niedrigamplitudige in entsprechenden Graustufen. Für ein möglichst verzerrungsfreies Bild werden üblicherweise Schallsonden mit sogenanntem linear array eingesetzt, die aus vielen einzelnen, parallel angeordneten piezoelektrischen Elementen bestehen.

2.1.2 Dopplersonographie

Die Dopplersonographie gründet auf dem nach dem österreichischen Physiker Christian Doppler benannten Dopplereffekt, der auftritt, wenn eine statische Schallquelle (Ultraschallsonde) mit bestimmter Frequenz Schallwellen entsendet, die vom sich bewegenden Reflektor (Erythrozyten) reflektiert werden. Dabei ist die Differenz zwischen gesendeter und empfangener Frequenz (sogenannter Dopplershift) umso größer, je größer die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes ist (Doppler, 1842; Klötzsch und Diehl, 1999).

Zwei Methoden der Schallaussendung finden Anwendung in der Dopplersonographie: Verfahren mit kontinuierlicher Schallaussendung (continuous-wave/CW) oder mit gepulster Schallaussendung (pulse-wave/PW).

Beim CW-Doppler verfügen Geräte mit kontinuierlicher Schallaussendung über separate Sender- und Empfängervorrichtungen in der Sonde. Hierdurch ist zwar keine Tiefenzuordnung des Gefäßes möglich, dafür können jedoch Gefäße leichter aufgefunden und auch hohe Geschwindigkeiten sicher bestimmt werden. CW-Dopplersysteme bieten sich für die Untersuchung der extrakraniellen Gefäße an, da hier das kontinuierliche Verfolgen einer Arterie leichter ist und Informationen über die Gefäßtiefe für seine Identifikation weniger wichtig sind.

Beim PW-Doppler wird nur ein Ultraschallelement verwendet, das abwechselnd als Sender und Empfänger fungiert. Aus der Laufzeit der Impulse von der Sonde zum bewegten Objekt und zurück lässt sich auf die Entfernung desselben von der Sonde rückschließen. PW-Dopplersysteme werden überwiegend in der transkraniellen Dopplersonographie (TCD) eingesetzt, da hier die Untersuchungstiefe ein wesentliches Kriterium für die Zuordnung des Gefäßes darstellt (Bogdahn et al., 1993; Baumgartner et al., 1997; Klötzsch und Diehl, 1999).

Bei der transkraniellen PW-Dopplersonographie (TCD), erstmals beschrieben durch Aaslid 1982, werden mit Ultraschall niedriger Frequenz (1-2 MHz) die Flussgeschwindigkeiten und -richtung in den basalen Hirnarterien durch den temporalen Schädelknochen gemessen (Aaslid et al., 1982).

2.1.3 Farbduplexsonographie

Die farbkodierte Duplexsonographie überlagert das B-Bild in Echtzeit mit einer zweidimensionalen farbkodierten Blutflussdarstellung generiert durch das Dopplerverfahren. Ob im Falle eines einzelnen Bildpunktes der Grauwert oder das farbkodierte Flussignal abgebildet werden soll, wird anhand der unterschiedlichen Signalintensitäten entschieden, die im soliden Gewebe höher sind als in Gefäßlumina. Es hat sich eingebürgert, Flussrichtungen von der Sonde weg blau sowie Strömungen auf die Sonde zu rot darzustellen. Zur Ableitung von Geschwindigkeiten in den so identifizierten Gefäßen wird auf das Messvolumen eines konventionellen PW-Dopplers zurückgegriffen (Bogdahn et al., 1990; Bogdahn et al., 1993; Baumgartner et al., 1997; Baumgartner, 1999; Klötzsch und Diehl, 1999).

2.1.3.1 Transkranielle Farbduplexsonographie (TCCS)

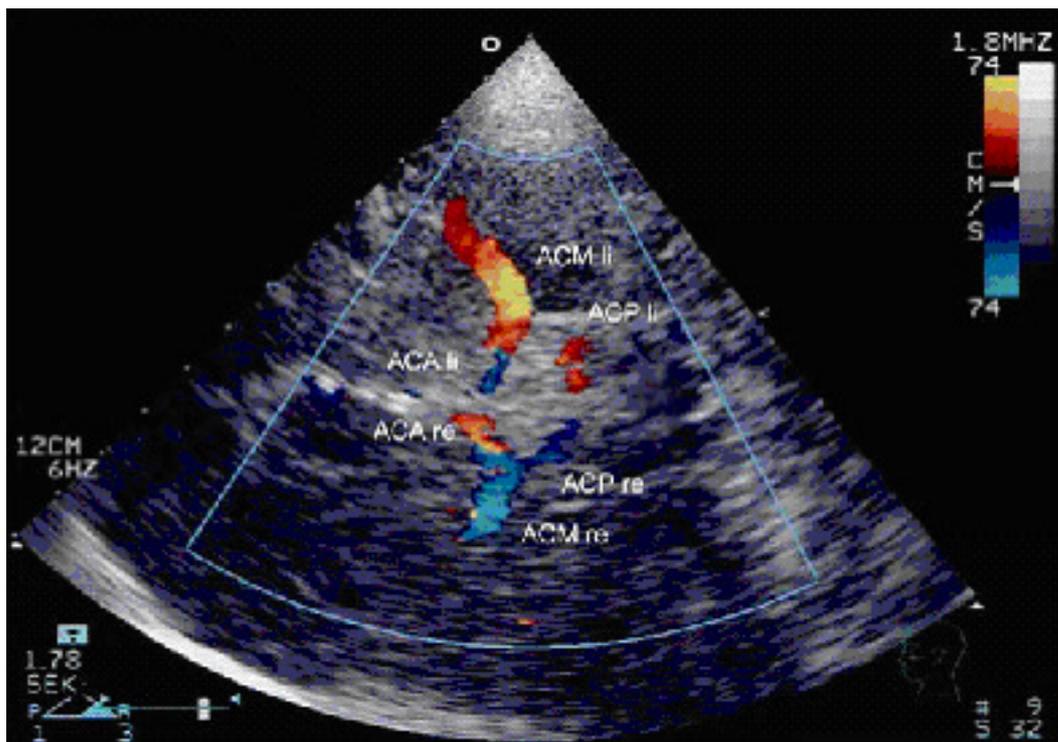


Abb. 1: Circulus Arteriosus (Willisii), dargestellt mittels der TCCS in axialer Schnittebene
ACM = A. cerebri media; ACA = A. cerebri anterior, ACP = A. cerebri posterior

Hier ist die Darstellung der basalen Hirnarterien und des Hirnparenchyms mittels 2-bis 4-MHz-Sektorschallköpfen möglich. Um am transtemporalen Schallfenster den intakten Schädelknochen zu überwinden und die nötige Eindringtiefe zu erreichen, müssen bei der TCCS relativ niedrige Schallfrequenzen von etwa 2 MHz eingesetzt werden. Da der Schädelknochen zusätzlich auch noch schwach reflektierte Schallwellen auslöscht, ergibt

sich insgesamt eine schlechtere Auflösung als bei extrakraniellen Ultraschalluntersuchungen, bei denen mit höheren Frequenzen beschallt werden kann (Walter et al., 2004).

Die TCCS ist im B-Mode (TCS) von Nutzen für die Verlaufskontrolle intrakranieller Blutungen (Becker et al., 1991; Seidel et al., 1993; Mäurer et al., 1998), hämorrhagischer Infarkttransformationen (Seidel et al., 1995b; Seidel et al., 2005), Mittellinienverlagerungen (Seidel et al., 1996; Gerriets et al., 1999b; Stolz et al., 1999), Liquorabflussstörungen (Klötzsch und Diehl, 1999), liefert neuerdings auch Informationen zu Bewegungsstörungen (Becker und Berg, 2001; Walter et al., 2004). Die Gefäßdarstellung dient vor allem der Diagnostik von Stenosen und Verschlüssen der basalen Hirnarterien (Becker et al., 1991; Seidel et al., 1995b; Baumgartner, 1999) und dem Monitoring des Gefäßstatus bei der Thrombolysebehandlung basaler Hirnarterien (Seidel et al., 1995b; Gerriets et al., 2000).

Mit zunehmendem Alter kommt es vor allem bei älteren Frauen zu einer Verdickung der Temporalschuppe, die zur Verkleinerung bis hin zum Verschwinden des transtemporalen Schallfensters führt. So findet sich in 10-20% der Fälle ein inadäquates Knochenfenster (Seidel et al. 1995b, Baumgartner et al. 1997). Eine bessere Beurteilbarkeit der Hirnbasisarterien kann durch die Gabe eines Ultraschallkontrastmittels erreicht werden, wodurch das diagnostische Versagen der TCCS auf unter 10% der nativ nicht beschallbaren Hirnarterien sinkt (Gerriets et al. 1999a, Gerriets et al. 2002, Seidel et al. 2003).

2.2 Gerätetechnik

Die Ultraschalluntersuchungen, über die in der vorliegenden Arbeit berichtet wird, wurden mit dem HP SONOS 5500 (Produktnummer M2424A, Philips Medizinische Systeme, Best, Niederlande) durchgeführt, einem Ultraschallgerät, das in der täglichen Routine des neurovaskulären Labors der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UK S-H), Campus Lübeck, Anwendung findet. Wegen vorübergehendem technischen Defekts des SONOS 5500 musste bei sieben Untersuchungen auf ein vergleichbares Ultraschallgerät (HP SONOS 2500) zurückgegriffen werden.

Für die transkranielle Untersuchung des Hirnparenchyms und der Hirnbasisarterien wurde der S3 Sektorschallkopf (Produktnummer 21330A, Philips) verwendet. Für eine eher harte Kontrastgebung (geringere dynamische Breite) im B-Bild zum Screening auf hämorrha-

gische Transformationen wurde die Verstärkung standardmäßig auf 98%, die Komprimierung je nach Bildgegebenheiten auf 45-48% eingestellt. Mit der sogenannten time gain compensation (TGC), die die Schallabschwächung in größeren Untersuchungstiefen berücksichtigt, kann man in definierter Tiefe das Signal individuell verstärken, um so ein homogenes Bild zu erreichen. Diese Werte wurden bei jeder Untersuchung optimal eingestellt.

Zur Befunddokumentation diente ein internes magneto-optisches Laufwerk (MOD) mit 2,1 GB-Speichermedien (Hewlett Packard, Palo Alto, CA, USA). Die Bilder wurden am Computer mit dem Konvertierungsprogramm SR2TIF (Version 4.0h, 1997, Copyright Hewlett-Packard Company) einzeln von Hand in TIF-Dateien umgewandelt, da die Rohdaten mit handelsüblichen Graphikbearbeitungsprogrammen nicht geöffnet werden konnten.

Die CT- und MRT-Bilder wurden mit dem CT von Toshiba Medical Systems bzw. dem Magnetom Symphony (Siemens, Medizinische Systeme, Erlangen, Deutschland) im Institut für Neuroradiologie des UK S-H Lübeck erstellt. Für die Dokumentation und Auswertung im Rahmen der Studie wurden die Bilder eingescannt. Die Auswertung der Ultraschall- und CT/MRT-Bilder wurden mit dem Programm ImageJ vorgenommen (Version 1.33u, Wayne Rasband, National Institutes of Health, USA); zur Dokumentation wurden die vermessenen Bilder als Screenshots in Powerpoint-Folien gesichert. Zusätzlich wurden Messungen von Infarkt volumina an der CT-Konsole von Philips des Instituts für Neuroradiologie, UK S-H Lübeck, mit dem Programm View Forum (Version R5.1V1 L1.SP1, 2006, Philips Medical Systems, Niederlande) durchgeführt.

2.3 Untersuchungsgang der transkraniellen Sonographie des Gehirns

Ein Untersuchungsgang beinhaltete 25 Einzelbilder und vier Bildschleifen (Schleife = Serienaufnahmen einer durchgescannten Hemisphäre), um ein sorgfältiges Screening auf hämorrhagische Transformation zu gewährleisten. Beidseits wurden Aufnahmen der axialen Ebenen -10° , 0° , $+10^\circ$, $+10^\circ$ mit Mittellinienvermessung, $+20^\circ$, $+30^\circ$, $+30^\circ$ mit Seitenventrikelmessung, sowie der koronaren Ebenen -20° , -10° , 0° , $+10^\circ$, $+20^\circ$ durchgeführt, zusätzlich wurde mindestens eine Messung der betroffenen A. cerebri media und im ersten Untersuchungsgang auch der gegenseitigen A. cerebri media dokumentiert. Auf jeder Seite wurden eine axiale und eine koronare Schleife aufgenommen.

2.3.1 Grauwertsonographie des Hirnparenchyms (TCS)

Alle B-Bild-Aufnahmen wurden mit einer Eindringtiefe von 16 cm erstellt, bei der das Hirnparenchym je nach Winkel der Schallsonde zwischen Sondenansatz einerseits und der hyperechogenen, kontralateralen Schädelkalotte andererseits zur Darstellung kommt.

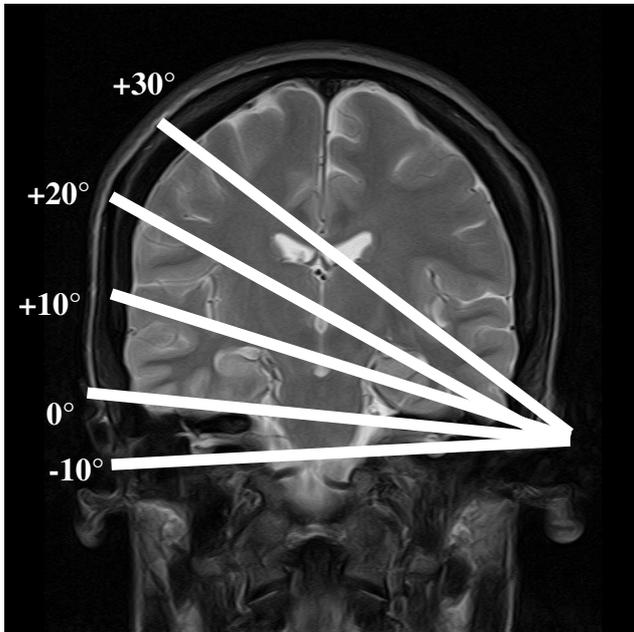


Abb. 2: Axiale Schnittebenen (MRT)

(Thalamusebene) der echoarmen III. Ventrikel mittig zu erkennen, begrenzt durch eine scharfe, hyperechogene Doppelkontur und die stark signalstarke Glandula pinealis (Seidel et al. 1995a). Wird die Sonde weiter nach kranial verkippt, kommen in der +20°-Ebene und in der etwas höher gelegenen +30°-Ebene die hypoechogenen, hell umränderten Seitenventrikel zur Darstellung, die hier auf Höhe der Cella media auch vermessen werden



Abb. 3: Koronare Schnittebenen (MRT)

können (Seidel et al. 1995a, Walter et al. 2004).

Für die koronaren Aufnahmen (Abb. 3) wurde die Sonde um 90° gedreht und jeweils fünf Aufnahmen im Abstand von 10° von occipital nach frontal dokumentiert. Als Richtmaß für das Erfassen der hintersten Ebene (-20°) wurde die hyperechogene Darstellung beider Plexus choroidei in den Seitenventrikeln zugrunde gelegt, die vorderste Ebene (+20°) sollte den knöchernen

Rand der Sella turcica zeigen.

Alle Schleifen wurden von caudal nach cranial bzw. occipital nach frontal aufgenommen und umfassten im Schnitt 56 Bilder pro Schleife.

2.3.1.1 Vermessung der Mittellinie

Die Mittellinie wurde in der 10°-Ebene anhand des III. Ventrikels vermessen, der mittig in paralleler Ausrichtung zur Auflagefläche der Ultraschallsonde eingestellt wurde. Lotgerecht wurde der Cursor der Messfunktion des Ultraschallgerätes zwischen den Rändern der Doppelkontur positioniert, um so den Abstand zwischen Sonde (Spitze des Sektorbildes) und Mitte des 3. Ventrikels zu bestimmen (Abb. 4). So wurde die Mittellinie auf beiden Seiten vermessen und die eventuelle Mittellinienverlagerung anhand folgender Formel berechnet:

$$M = \frac{|d1 - d2|}{2}$$

M = Mittellinie

d1 = Distanz Schallsonde bis Mittellinie (Mitte des III. Ventrikels),
gemessen von der einen Seite

d2 = Distanz Schallsonde bis Mittellinie
gemessen von der Gegenseite

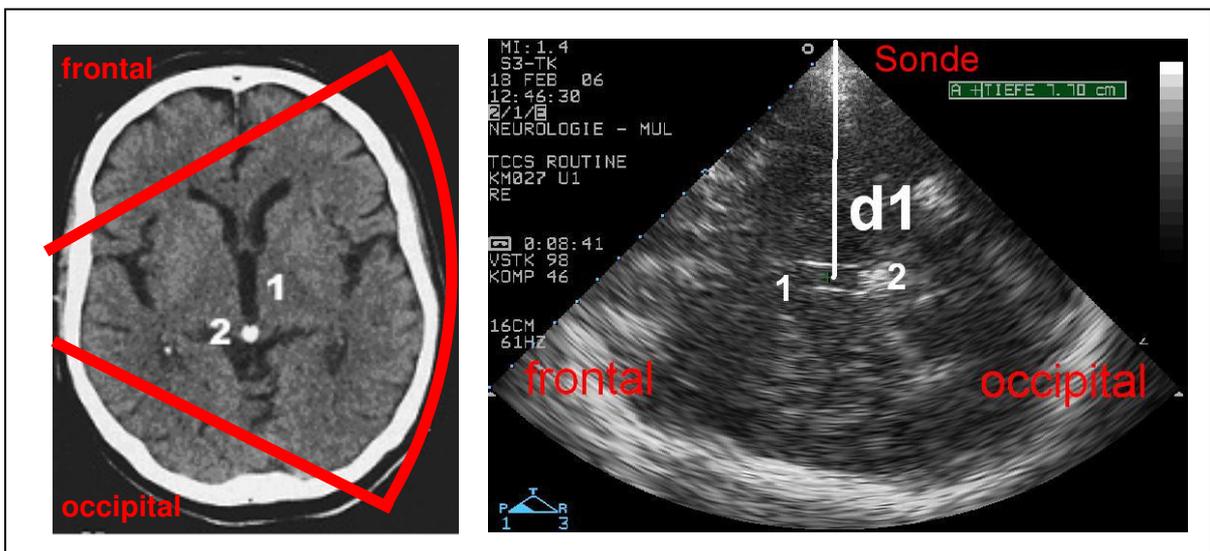


Abb. 4: Mittellinienebene im CT (links) und korrespondierendes Ultraschallbild
1: Dritter Ventrikel (im Ultraschall helle Doppelkontur); 2: Glandula pinealis

Mittellinienverlagerungen bis 1mm werden als normal, 2mm und mehr als sicher pathologisch angesehen (Seidel et al. 1996).

2.3.1.2 Untersuchung auf hämorrhagische Transformation

Die Untersuchung auf hämorrhagische Transformation auf der zur Schallseite kontralateralen Hemisphäre erfolgte nachträglich am PC anhand der Einzelbilder und Schleifen durch Herrn Prof. Dr. G. Seidel, ohne dass ihm die Identität der Patienten oder die zugehörigen CT-Befunde bekannt waren. Falls eine hämorrhagische Transformation erkennbar war, wurde von mir mit Hilfe des Programms ImageJ die Größe des hämorrhagisch infarzierten Areals sowie dessen Signalintensität (Dichtewert) bestimmt. Dabei wurde bei jedem Patienten die Bildebene herausgesucht, die die hämorrhagische Transformation in den verschiedenen Untersuchungsgängen im Mittel am hellsten und mit der größten Ausdehnung zeigte. Hier wurde die hämorrhagischen Transformation von Hand umfahren, die markierte Fläche und ihre Dichtewerte von ImageJ berechnet (Abb. 5). Zur Minimierung von Störgrößen, bedingt durch Inhomogenitäten des akustischen Knochenfensters, wurde der Intensitätswert durch den einer Referenzregion im ipsilateralen Thalamus dividiert.

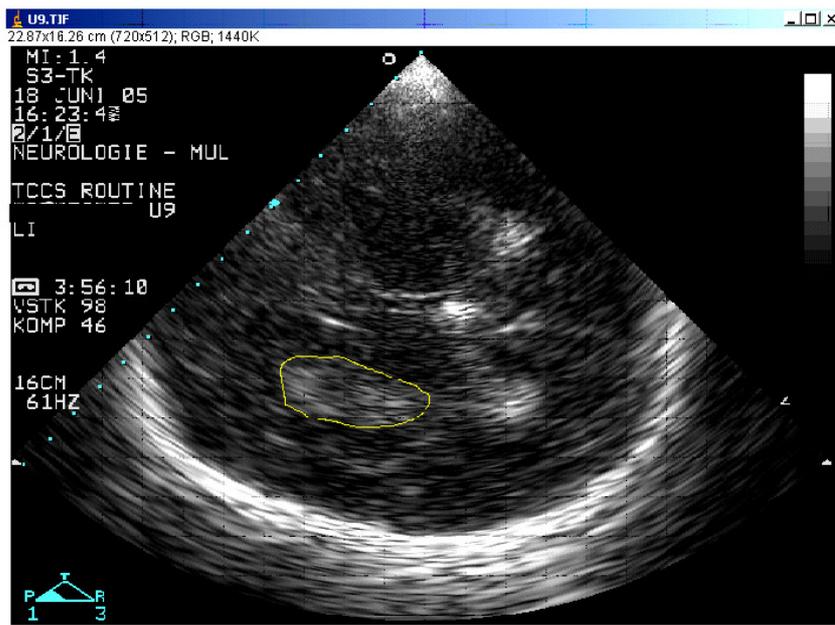


Abb. 5: Im Ultraschallbild mit ImageJ zur Messung umrandetes Areal der hämorrhagischen Transformation (gelb)

2.3.2 Intrakranielle Farbduplexsonographie

Im Rahmen der Routinediagnostik wurden die Patienten bei Aufnahme auf die Stroke-Unit der Klinik für Neurologie extra- und intrakraniell farbduplexsonographisch untersucht. Um den Verlauf beobachten zu können, wiederholten wir bei jedem unserer Untersuchungsgänge die Messung der zur Halbseitensymptomatik kontralateralen A. cerebri media.

2.4 Auswertung der computertomographischen (CT) und magnetresonanztomographischen (MRT) Schnittbilder

Die CT-Bilder, die uns in dieser Studie zur Verfügung standen, wurden im Rahmen der Routinediagnostik des Schlaganfalls erstellt. Die erste CT-Untersuchung wurde bei Aufnahme des Patienten in die Klinik durchgeführt. Da sich der frische Hirninfarkt im CT erst nach 12-24 Stunden demarkiert (Masuhr und Neumann, 2004), erfolgte zumeist am 2. oder 3. Behandlungstag ein zweites CT zur Darstellung der definitiven Infarktgröße. Zusätzliche computertomographische oder magnetresonanztomographische Untersuchungen wurden z.B. bei Verdacht auf sekundäre hämorrhagische Transformation, bei fehlender Demarkation des Infarktes im Kontroll-CT oder bei jungen Patienten zur weiteren ätiologischen Einordnung der Ischämie durchgeführt.

2.4.1 Vermessung der Mittellinie

Die Vermessung der Mittellinie erfolgte mittels des Programms ImageJ analog zur sonographischen Messung im axialen Schnittbild auf Thalamusebene von der Mitte des III. Ventrikels bis zur Kalottenaußenseite.

2.4.2 Auswertung auf hämorrhagische Transformation

Die Beurteilung, ob eine hämorrhagische Transformation im CT vorliegt, wurde anhand der radiologischen Befundberichte sowie, falls dort nicht näher beschrieben, mit Hilfe von Dr. K. Meyer-Wiethe bzw. Prof. Dr. G. Seidel vorgenommen.

In der Literatur werden hämorrhagische Transformationen weiter unterteilt: Zuerst in die zwei Untergruppen hämorrhagische Infarzierung (HI, haemorrhagic infarction, definiert als petechiale Infarzierung ohne Raumforderungseffekt) und parenchymales Hämatom (PH, parenchymal hematoma, definiert als Hämorrhagie bzw. Blutkoagel mit Raumforderung). HI und PH sind weiter in je zwei Subtypen differenziert: HI1 (kleine Petechien), HI2 (konfluierende Petechien), PH1 ($\leq 30\%$ des Infarktareals, milde Raumforderungszeichen), PH2 ($> 30\%$ des Infarktareals, signifikante Raumforderung) (Hacke et al. 1995, Fiorelli et al. 1999). Auch in unserer Studie wurde anhand der CT-Bilder eine solche Einteilung der hämorrhagischen Transformationen vorgenommen.

2.4.3 Infarktvolumetrie

Die Messung der Infarktvolumina der Patienten mit Mediainfarkt wurde an der Philips CT-Konsole des Instituts für Neuroradiologie, UK S-H Campus Lübeck, nach Anleitung von Oberarzt Dr. med. S. Gottschalk eigenständig von mir durchgeführt, im Anschluss wurden schwierige Fälle von Dr. Gottschalk auf ihre Richtigkeit überprüft. Es wurden ausschließlich CT-Bilder zur Volumetrie herangezogen, und zwar - soweit vorhanden - jeweils immer das erste Kontroll-CT. Mit dem Programm View Forum wurde die Infarktfläche auf jedem Schichtbild umfahren und gemessen, danach jeweils mit der Schichtdicke (4,84 mm für dünne Schichten, 7,74 mm für dicke Schichten des 16-Zeilen CT) multipliziert und zum Infarktvolumen summiert.

2.5 Studiendesign

In unserer Studie untersuchten wir prospektiv von April 2005 bis März 2006 insgesamt 25 Patienten mit Verdacht auf Mediainfarkt sowie 2 Patienten mit intrakranieller Blutung. Einschlusskriterien waren ein Beginn der Symptome vor weniger als 36 Stunden, ein Schlaganfall-Score des National Institutes of Health (NIHSS) von mindestens 6 Punkten sowie ein ausreichendes transtemporales Schallfenster. Ausschlusskriterien waren Teilnahme an anderen klinischen Studien sowie fehlende Einwilligungsfähigkeit des Patienten. Das Studiendesign wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät zu Lübeck unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten geprüft; die Kommission hatte keine Bedenken (siehe Anhang S. 73).

Am ersten Tag (U1, Aufnahmetag auf die Stroke-Unit, <36h nach Symptombeginn) führten wir die TCS zur Suche nach hämorrhagischen Transformationen und Messung der Mittellinie, die TCCS der A. cerebri media sowie die Erhebung des klinisch-neurologischen Status mittels des NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) und des mRS (modified Rankin Scale) durch (siehe Anhang, Seite 70f). In der Regel erfolgte hier auch das erste CT sowie die extra- und intrakranielle Farbduplexsonographie (ECCS, TCCS) im Rahmen der Routinediagnostik.

Am zweiten Tag (U2), dritten Tag (U3), vierten Tag (U4), sechsten Tag (U5) und achten Tag (U6) erfolgten die Verlaufsmessungen der A. cerebri media mittels TCCS sowie der

Mittellinie und des Hirnparenchyms (weiteres Screening auf hämorrhagische Transformation bzw. Verlauf derselben) mittels TCS. In jedem Untersuchungsgang wurde der mRS erhoben, in der letzten Untersuchung vor Entlassung noch einmal der NIHSS (Tab. 1).

Untersuchung	NIHSS	mRS	TCCS	TCS	ECCS	CT	MRT
U1 <36h nach Symptombeginn Tag 1 der Untersuchungen	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-
U2 Tag 2 ab Untersuchungsbeginn	-	✓	✓*	✓	-	-	-
U3 Tag 3 ab Untersuchungsbeginn	-	✓	✓*	✓	-	✓	-
U4 Tag 4 ab Untersuchungsbeginn	-	✓	✓*	✓	-	-	-
U5 Tag 6 ab Untersuchungsbeginn	-	✓	✓*	✓	-	-	-
U6 an Tag 8 (bzw. an Tag 7 bei früherer Entlassung)	✓	✓	✓*	✓	-	<i>ggf.</i>	
Telefonisches Interview drei Monate nach Entlassung	-	✓	-	-	-	-	-

Tab. 1: Standardschema der Untersuchungen bei Patienten ohne hämorrhagische Transformation

TCCS: transkranielle Farbduplexsonographie

TCS: transkranielle B-Bild-Sonographie

ECCS: extrakranielle Farbduplexsonographie

* : Untersuchung der betroffenen Arteria cerebri media

Falls in den Untersuchungen U1 bis U4 eine hämorrhagische Transformation festgestellt wurde, wurden diese Patienten bis zur Entlassung bzw. Verlegung aus der Neurologischen Klinik Lübeck in täglichem Abstand weiter untersucht. Bei den Patienten mit Mediainfarkt wurde der mRS noch einmal drei Monate nach Entlassung telefonisch bestimmt (Zeitraum: zwei Wochen vor bis zwei Wochen nach dem Stichtag).

Die transkranielle Sonographie mit Vermessung der Mittellinie und Untersuchung der Arteria cerebri media führte ich nach einer Anlernphase von 20 Untersuchungen selbstständig durch. Anleitung und Supervision erfolgten durch Dr. med. K. Meyer-Wiethe und Dr. med. H. Cangür sowie die im Ultraschalllabor der Stroke Unit beschäftigten MTAs und Assistenzärzte. Die Bestimmung des mRS und NIHSS erfolgte anfangs durch Dr. H. Cangür und Dr. K. Meyer-Wiethe, nach Ablauf der ersten vier Wochen dokumentierte ich den mRS selbstständig, nach Ablauf der ersten sechs Monate den NIHSS. Die Telefoninterviews zur Bestimmung des mRS drei Monate nach Entlassung wurden von mir durchgeführt.

2.6 Statistische Verfahren

2.6.1 Grundlagen der Statistik

Grundlage der deskriptiven Statistik, d.h. der Beschreibung der Variabilität beobachteter Merkmale in einer Untersuchungspopulation, bildet die Klassifizierung der Merkmale nach sogenannten **Skalenniveaus**, die Auskunft darüber geben, wie die entsprechenden Daten weiterverarbeitet werden können. Von den vier Skalen besitzt die Nominalskala das niedrigste Niveau, hier unterschieden sich die Ausprägungen eines Merkmals nur begrifflich von einander, z.B. verschiedene Augenfarben. In der Ordinal- oder Rangskala lassen sich die Ausprägungen in einer Rangfolge anordnen, z.B. ein medizinischer Score mit Abstufungen zwischen „vollständig geheilt“ und „Patient verstorben“. Das nächst höhere Niveau findet sich in der Intervall- oder Abstandsskala, in der die Ausprägungen sich zahlenmäßig unterscheiden und der Nullpunkt oder Durchschnittswert willkürlich festgelegt sind, z.B. Temperatur in Celsius-Graden. Als höchstes Niveau sind in der Verhältnis- oder Ratioskala Ausprägungen mit einem absoluten Nullpunkt gegeben. Intervall- und verhältnisskalierte Merkmale werden auch als metrisch skaliert bezeichnet (Weiß, 2002).

Merkmale werden nicht nur nach den verschiedenen Skalenniveaus klassifiziert, sondern weisen auch charakteristische Formen der Häufigkeitsverteilung auf, deren Kenntnis für die weitere statistische Auswertung von Bedeutung ist. Besonders ausschlaggebend ist die Frage, ob sie eine Normalverteilung aufweisen oder nicht, denn viele Tests legen eine Normalverteilung der zu testenden Daten zugrunde. Die **Normalverteilung**, auch Gaußverteilung genannt, ist eine eingipflige, symmetrische Verteilung, die durch viele „zufällige“ Einflussgrößen, von denen keine überwiegt, bewirkt wird (Guggenmoos-Holzmann und Wernecke, 1995).

In dieser Arbeit werden an Lagemaßen der deskriptiven Statistik zur Beschreibung der Verteilung von Merkmalsausprägungen vor allem Mittelwert, Median, Quartile, Perzentile, Spannweite und Standardabweichung verwendet. Der **Mittelwert**, auch arithmetisches Mittel genannt, ist das gebräuchlichste Maß für metrisch skalierte Merkmale und errechnet sich als Summe aller Werte dividiert durch die Anzahl der Werte. Der Mittelwert ist empfindlich gegenüber Ausreißern (Guggenmoos-Holzmann und Wernecke, 1995).

Der **Median** oder Zentralwert wird bei ordinalskalierten Merkmalen verwendet. Zusammen mit den **Quartilen** und **Perzentilen** gehört er zu den Ordnungsstatistiken, die die beobachteten Werte der Größe nach ordnen und im Gegensatz zum Mittelwert resistent gegen Ausreißer sind. Der Median teilt die geordnete Reihe in zwei gleich große Anteile, so dass ober- wie auch unterhalb des Medians genau 50% aller Beobachtungen sind. Die Quartile teilen die Datenmenge in vier gleich große Teile. Unterhalb des ersten (oder unteren) Quartils liegen folglich 25% aller Werte, oberhalb die restlichen 75%. Die Perzentile dienen zur Einteilung der Datenmenge in weiteren beliebigen %-Schritten (Guggenmoos-Holzmann und Wernecke, 1995).

Zum graphischen Vergleich von Gruppen eignet sich der **Box-Plot**, der Quartile zur Darstellung der Lage und Streuung verwendet und Ausreißer speziell darstellt (s. Abb. 6, Stahel, 1999).

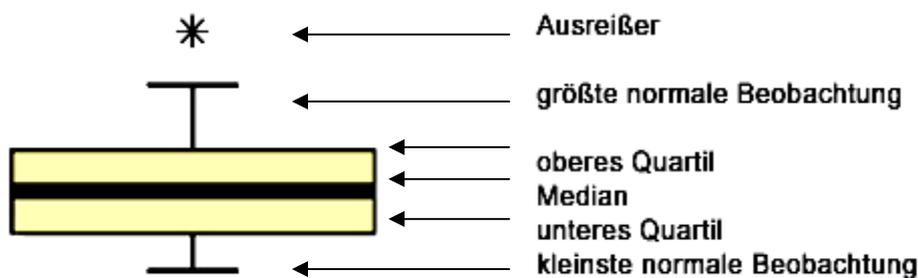


Abb. 6: Box-Plot

Spannweite und Standardabweichung sind Streuungsmaße. Die **Spannweite** gibt als einfachstes Streuungsmaß die Differenz zwischen dem größten Wert (Maximum) und dem kleinsten Wert (Minimum) der Beobachtungsreihe an. Die **Standardabweichung** ist für metrische Merkmale definiert und beschreibt die Abweichungen der einzelnen Werte vom Mittelwert. Sie wird als Quadratwurzel aus der Varianz gebildet (Summe der quadrierten Abweichungen jedes Einzelwertes vom Mittelwert, dividiert durch die Zahl aller Einzelwerte weniger eins). Bei einer großen Variabilität des Merkmals ist folglich auch die Standardabweichung groß, eine geringe Variabilität schlägt sich in kleinen Werten der Standardabweichung nieder (Guggenmoos-Holzmann und Wernecke, 1995).

Um den Zusammenhang (**Korrelation**) zwischen zwei Variablen darzustellen, können verschiedene Korrelationskoeffizienten berechnet werden. Es bietet sich allerdings an, zunächst ein **Streudiagramm** (Scatterplot) zu erstellen, um einen möglichen linearen Zusammenhang zwischen den Variablen aufzuspüren. Hier entsprechen in einem rechtwinkligen Koordinatensystem die beiden Achsen je einer der beiden Variablen. Jedes

Wertepaar wird durch ein Symbol markiert, so entsteht eine Punktwolke, an deren Ausrichtung man den Zusammenhang zwischen den Variablen abschätzen kann. Je stärker der Zusammenhang zwischen den Variablen, desto mehr nähert sich die Punktwolke der Beobachtungswerte einer Geraden mit dem Anstieg 1. Die Stärke des Zusammenhangs zwischen zwei Variablen wird mit einer Maßzahl angegeben, die als Korrelationskoeffizient bezeichnet wird. Ein Korrelationskoeffizient kann zwischen -1 und +1 liegen, wobei ein Betrag nahe +1 eine starke positive Korrelation angibt (wenn Variable A hoch, dann ist auch Variable B hoch), ein Betrag nahe -1 einen starke negative Korrelation (wenn Variable A hoch, dann ist Variable B niedrig) und ein Betrag nahe 0 nur eine schwache bzw. gar keine Korrelation anzeigt.

Bei metrisch skalierten Merkmalen mit linearem Zusammenhang und annähernder Normalverteilung kann der **Korrelationskoeffizient nach Pearson** berechnet werden, der die Abstände zwischen den Beobachtungen der beiden Merkmale und deren arithmetischen Mitteln zueinander in Beziehung setzt. Bei ordinal skalierten Merkmalen, oder bei metrisch skalierten Variablen und offensichtlichen Abweichungen von einer Normalverteilung, muss eine **Rangkorrelation nach Spearman** oder Kendalls Tau durchgeführt werden (Guggenmoor-Holzmann und Wernecke, 1995; Bühl und Zöfel, 2005; Toutenburg und Heumann, 2006).

In dieser Arbeit wurde die Validität eines diagnostischen Verfahrens überprüft. Als Maßzahlen für diese Validität wurden Sensitivität, Spezifität, prädiktiver positiver und negativer Wert berechnet. Die **Validität** oder Richtigkeit eines Testes bemisst sich danach, wie gut man mit dem Test den richtigen Sachverhalt erkennt. Die Sensitivität eines diagnostischen Testes zeigt seine Fähigkeit an, tatsächlich Kranke als krank zu erkennen, die Spezifität die Fähigkeit, tatsächlich Gesunde als gesund zu erkennen. Mittels einer Vier-Felder-Tafel lassen sich beide leicht herleiten (s.Tab.2).

	Tatsächlicher Sachverhalt		Insgesamt
	Krank	Gesund	
Positiver Befund	a „richtig positiv“	b „falsch positiv“	a+b
Negativer Befund	c „falsch negativ“	d „richtig negativ“	c+d
Insgesamt	a+c	b+d	

Tab. 2: Vier-Felder-Tafel

Die **Sensitivität** berechnet sich als Anzahl der richtig Positiven dividiert durch Anzahl aller Kranken:

$$\text{Sens} = \frac{a}{a + c}$$

Die **Spezifität** berechnet sich als Anzahl der richtig Negativen dividiert durch die Anzahl aller Gesunden:

$$\text{Spez} = \frac{d}{b + d}$$

Als Maßzahlen für den diagnostischen Wert eines diagnostischen Tests können aus der gleichen Vier-Felder-Tafel der positive und negative prädiktive Wert bestimmt werden. Der **positive prädiktive Wert** gibt an, wie hoch der Anteil der tatsächlich Kranken bei Patienten mit positivem Befund ist:

$$\text{ppW} = \frac{a}{a + b}$$

Der **negative prädiktive Wert** wird durch den Anteil der tatsächlich Gesunden bei Patienten mit negativem Befund beschrieben:

$$\text{npW} = \frac{d}{c + d}$$

Beide prädiktiven Werte hängen entscheidend vom Anteil der Kranken in der untersuchten Population ab. Je niedriger die Krankheitsprävalenz, desto geringer ist auch der positive prädiktive Wert, und desto größer der negative prädiktive Wert (Guggenmoos-Holzmann und Wernecke, 1995; Weiß, 2002).

Von größtem Interesse sind statistische Testverfahren zur Überprüfung der in einer Studie aufgestellten Hypothesen. Zuerst müssen die zwei komplementäre Hypothesen formuliert werden, damit mittels des statistischen Testes eine objektive und nachvollziehbare Entscheidung zugunsten einer Hypothese getroffen werden kann.

Unter der **Nullhypothese** wird die Annahme verstanden, dass eine untersuchte Abweichung nicht signifikant ist, z.B. zwei Gruppen sich nicht in einem Merkmal unterscheiden. Die **Alternativhypothese**, die es im Allgemeinen zu beweisen gilt und meist eine innovative Aussage beinhaltet, besagt hingegen dass die Abweichung signifikant ist, sich also z.B. die beiden Gruppen im Merkmal unterscheiden.

Die Auswahl des statistischen Testverfahrens erfolgt dann unter Berücksichtigung der Skalierung der Merkmale und ihrer Verteilung (Guggenmoos-Holzmann und Wernecke, 1995). Für einen parametrischen Test müssen die Merkmale metrisch verteilt sein sowie

eine Normverteilung vorliegen. Nichtparametrische Tests werden überall dort angewandt, wo kein Intervallskalenniveau erreicht wird oder wo eine Normalverteilung nicht gewährleistet ist. Sie sind unempfindlich gegen Ausreißer und haben eine Effizienz von 95% der entsprechenden parametrischen Tests. Für den Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben ist der nichtparametrische **U-Test nach Mann, Whitney und Wilcoxon** der Gebräuchlichste. Er beinhaltet den nichtparametrischen Vergleich zweier unabhängiger Stichproben und basiert auf einer gemeinsamen Rangreihe der Werte beider Stichproben (Bühl und Zöfel, 2005).

Weiter muss die Irrtumswahrscheinlichkeit alpha festgelegt werden. Theoretisch kann der Anwender eines statistischen Tests ihre maximale Größe beliebig festlegen. Zur Vergleichbarkeit von statistisch abgesicherten Entscheidungen hat sich ein Schwellenwert von 5% eingebürgert – das sogenannte alpha-Fehler-Niveau oder **Signifikanzniveau**. Weitere übliche Signifikanzniveaus sind Schwellenwerte von 10% (schwach signifikant), 5% (signifikant), hochsignifikant (1%), höchstsignifikant (0,1%) (Weiß, 2002). Hieraus ergibt sich der Annahmehereich für die Nullhypothese und der Ablehnungsbereich. Ist die Prüfgröße im Annahmehereich, so kann die Nullhypothese auf dem Signifikanzniveau alpha nicht verworfen werden. Je kleiner der Alpha-Fehler, desto seltener wird eine richtige Nullhypothese abgelehnt, aber desto häufiger wird eine richtige Alternativhypothese verkannt. Alternativ kann die Entscheidung zur Annahme oder Verwerfung der Nullhypothese auch nach dem vom Computer berechneten sogenannten **p-Wert** getroffen werden. Er quantifiziert die Wahrscheinlichkeit, dass das gefundene Testergebnis zustande kommt, wenn in Wirklichkeit die Nullhypothese richtig ist. Wenn p kleiner ist als das festgelegte Signifikanzniveau, darf die Alternativhypothese angenommen werden (Guggenmoos-Holzmann und Wernecke, 1995).

2.6.2 Statistische Programme und Beratung

Zur statistischen Auswertung verwendete ich für Teile der deskriptiven Statistik (Graphiken) Microsoft Excel 7.0 (Microsoft, Redmond, WA, USA), für die übrige deskriptive und explorative Statistik die Statistik-Software SPSS (Version 12.0, Chicago, IL, USA). Es erfolgte eine Beratung über die anzuwendenden statistischen Tests (U-Test nach Mann, Whitney und Wilcoxon; Korrelationskoeffizienten nach Pearson und Spearman; Hinweise zu SPSS) durch Prof. Dr. phil. M. Hüppe, Institut für Anästhesie, UK S-H Campus Lübeck (Beratungsumfang insgesamt ca. 2 Stunden).

3 Ergebnisse

3.1 Basisdaten

Wir untersuchten insgesamt 25 Patienten mit V.a. Mediainfarkt aus der Klinik für Neurologie des Uniklinikum Schleswig-Holstein UK S-H Campus Lübeck. Es handelte sich um 16 Männer (64%) und 9 Frauen (36%) im Alter zwischen 34 und 84 Jahren mit einem durchschnittlichen Alter von 65 Jahren. Der initiale NIHSS lag bei durchschnittlich 11 Punkten mit einer Spannweite von 6-22 Punkten. Die erste Untersuchung nach Symptombeginn (bzw. Zeitpunkt der Verschlechterung auf mindestens 6 Punkte nach NIHSS) fand im Mittel innerhalb der ersten 15 Stunden statt bei Zeiten zwischen 3 bis 31 Stunden. Die genauen statistischen Werte gibt Tabelle 3 wieder.

	Alter (Jahre)	NIHSS	Zeitfenster (h)
<i>Mittelwert</i>	65	11,6	15,13
<i>Standardabweichung</i>	14,93	4,87	8,55
<i>Median</i>	68	11	13,5
<i>Spannweite</i>	34-84	6-22	3-31,75

Tab. 3: Alters-, NIHSS-, Zeitfensterverteilung

Bei 21 der 25 Patienten (84%) bestätigte sich der initiale Verdacht auf einen Mediainfarkt. Dabei lag in 15 Fällen (71%) ein rechtshirniger Infarkt, in 6 Fällen (29%) ein linkshirniger Infarkt vor. Die übrigen vier Patienten zeigten: Transitorische Ischämische Attacke (TIA) im Mediastromgebiet, Ponsinfarkt, Thalamusinfarkt, Infarkt im Gebiet der Arteria choroidea anterior. Insgesamt wurden 9 Patienten mit einer i.v. Thrombolyse behandelt, 6 Patienten wurden vollheparinisiert. Im Bezug auf die Patienten mit Mediainfarkt bedeutet dies eine Thrombolyse-Rate von 38% sowie eine Vollheparinisierungsrate von 24%. Näheres dazu in Tabelle 4.

	Alle Patienten (25)	Mediainfarkte (21)	Andere (4)
<i>Lyse</i>	9	8	1
<i>Vollheparinisierung</i>	6	5	1

Tab. 4: Verteilung der Thrombolyse- und Vollheparinisierungsbehandlungen im Patientenkollektiv

Es wurden 12 Patienten von der Aufnahme in die Studie ausgeschlossen. In neun Fällen war kein ausreichendes transkraniales Schallfenster vorhanden, in zwei Fällen wurde die Studienteilnahme von Patientenseite abgelehnt bzw. im ersten Untersuchungsgang abgebrochen, in einem Fall war der Patient nach der ersten Untersuchung komatös, die Angehörigen wünschten keine weiteren Untersuchungen.

Um die sonographische Erfassung von hämorrhagischen Transformationen in Auftreten und Verlauf mit den in der Literatur gut dokumentierten intrakraniellen Blutungen (Becker et al. 1991, Seidel et al. 1993, Mäurer et al. 1998) zu vergleichen, wurden exemplarisch zwei Patientinnen mit intrakranieller Blutung mit untersucht.

Es waren bei allen Patienten sechs Untersuchungen geplant. Bei sonographischer Erfassung einer hämorrhagischen Transformation sollten die Untersuchungen bis zur Entlassung fortgesetzt werden. Bei 14 Patienten wurde eine lückenlose Dokumentation erreicht. Bei 13 Patienten konnten insgesamt 32 geplante Untersuchungen aus den folgenden Gründen nicht durchgeführt werden: Verlegung (11 Untersuchungen), Entlassung (4), Abwesenheit der Patienten (4), Fieber und schwere psychomotorische Unruhe (1), Ablehnung einzelner Untersuchungen durch die Patienten (4). 8 Untersuchungen wurden bei Patienten, die im Verlauf keinen Mediainfarkt zeigten, nicht durchgeführt wegen hoher personeller Belastung bei vielen gleichzeitig laufenden Untersuchungen. Bei einem im Sterben liegenden Patienten wurde von weiteren Verlaufsuntersuchungen abgesehen (genaue Auflistung siehe Anhang Seite 73).

In jedem Untersuchungsgang konnten die Aufnahmen der standardisierten Bildebenen und Bildschleifen, die Messung der Mittellinienverlagerung und die Flussgeschwindigkeit der A. cerebri media auf der betroffenen Seite dokumentiert werden. Bei der Bearbeitung der Bilder mit hämorrhagischer Transformation und Messung von Fläche und Signalintensität konnte in 13 von 68 Bildern wegen inadäquatem Bildmaterial keine Messung vorgenommen werden. Dabei war in 10 Fällen das Bildmaterial wegen schlechtem Schallfenster nicht tauglich, in 3 Fällen die Bildqualität zu schlecht. Bei einem Patienten mit großer inhomogener Einblutung wurde von Flächen- und Intensitätsmessungen abgesehen (PG019).

Insgesamt fanden 174 transkranielle sonographische Untersuchungen am Krankenbett statt. Pro Untersuchungsgang mit Aufklärung und Einverständniserklärung des Patienten bei U1,

Transport des Ultraschallgerätes zum Patienten bzw. umgekehrt, Lagerung des Patienten, Ultraschalluntersuchung, Bestimmung der klinischen Parameter (NIHSS, mRS), waren 20 bis 30 Minuten zu veranschlagen. Die Umwandlung der einzelnen Bilddaten eines Untersuchungsgangs am Computer in ein bearbeitungsfreundliches Format (TIF) per Hand mit dem Konvertierungsprogramm SR2TIF benötigte 30 Minuten. Bei den 25 Patienten mit Verdacht auf Mediainfarkt wurden 161 Untersuchungen durchgeführt, dabei entfielen auf jeden Patienten durchschnittlich 6 Untersuchungen bei einer Spannweite von 1-16 Untersuchungen pro Patient (siehe Tabelle 5).

	Summe	Mittelwert	Standardabweichung	Spannweite
<i>Untersuchungen der Pat. mit V.a. Mediainfarkt</i>	161	6,44	3,91	1-16

Tab. 5: Verteilung der Ultraschalluntersuchungen im Patientenkollektiv

Alle 25 Patienten mit Verdacht auf Mediainfarkt erhielten eine initiale CT-Bildgebung. 20 Patienten erhielten mindestens ein Kontroll-CT (12 Patienten mit einem Kontroll-CT, 7 Patienten mit zwei Kontroll-CTs, 1 Patient mit drei Kontroll-CTs). Bei fünf Patienten erfolgte nur das initiale CT, allerdings wurde bei vier dieser Patienten in der Folge ein MRT durchgeführt. Der eine Patient, der nur eine CT-Bildgebung erhielt (SE010), erschien erst am Folgetag nach Symptombeginn in der Klinik und zeigte bereits im initialen CT einen voll demarkierten Infarkt.

3.2 Ergebnisse der Mittellinienvermessung

Zur Einschätzung der Verlässlichkeit unserer sonographisch erhobenen Messungen der Mittellinienverlagerung erfolgte ein Vergleich mit den CT-Daten. Zur Ermittlung der Korrelation standen uns 43 Wertepaare zur Verfügung, wobei der zeitliche Abstand zwischen Ultraschall und CT maximal 24 Stunden betrug. Eine Gegenüberstellung der Wertepaare in Form eines Streudiagrammes mit Angabe der Korrelationskoeffizienten findet sich in Abb. 7. Es zeigt sich ein positiver linearer Zusammenhang der beiden Datenmengen.

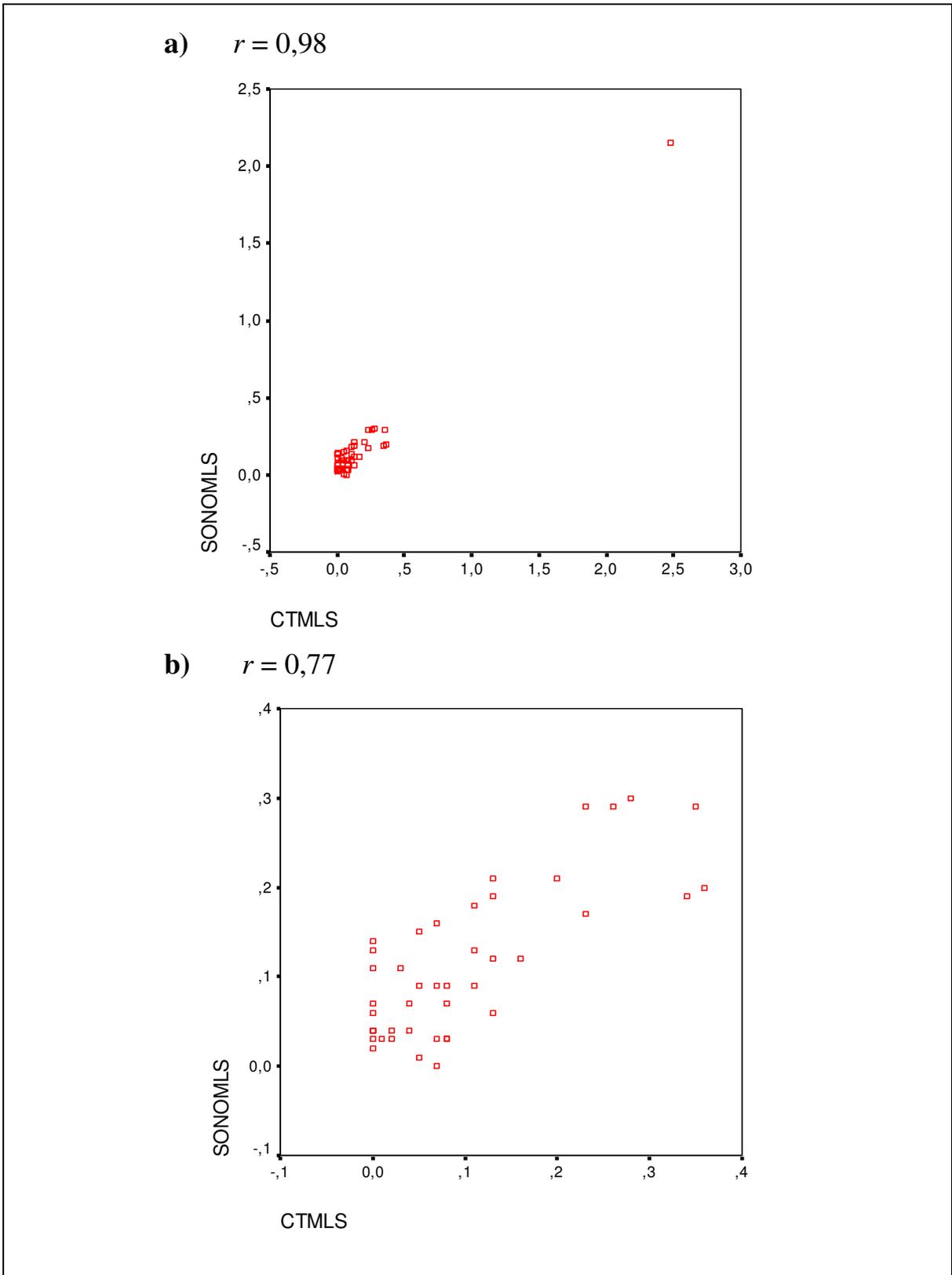


Abb. 7: Streudiagramme der Wertepaare der Mittellinienverlagerung (MLS) im CT vs. in der Sonographie
 a) Werte mit Extremwert
 b) Werte ohne Extremwert
 SONO MLS = Mittellinienverlagerung im Ultraschall (cm)
 CT MLS = Mittellinienverlagerung im CT (cm)
 r = Korrelationskoeffizient nach Pearson

Da zur Berechnung einer korrekten Korrelation Extremwerte („Ausreißer“) aus der Datenmenge ausgeschlossen werden müssen, muss der Korrelationskoeffizient nach Pearson aus Abb. 7b) zugrunde gelegt werden. Es findet sich folglich eine Korrelation von 0,77, die auf dem Niveau von 0,01 zweiseitig signifikant ist.

Im Patientenkollektiv fanden sich je nach Untergruppe unterschiedliche Ausprägungen der Mittellinienverlagerung (MLS = midline shift) (Tab. 6).

	Max. MLS (cm)		
	Pat. mit HT	Pat. ohne HT	Alle Pat.
N (Patientenzahl)	8	13	21
Mittelwert	,53	,15	,29
Median	,30	,14	,21
Standardabweichung	,66	,08	,44
Spannweite	1,96	,28	2,11
Minimum	,19	,04	,04
Maximum	2,15	,32	2,15

Tab. 6: Deskriptive Statistik der maximalen Mittellinienverlagerungen (max. MLS) im Kollektiv der Pat. mit Mediainfarkt

Die Gruppe der Patienten mit hämorrhagischer Transformation wies gegenüber der Gruppe der Patienten mit Mediainfarkt ohne hämorrhagische Transformation einen 3,5fach höheren Mittelwert bzw. einen 2fach höheren Median der maximalen Mittellinienverlagerung auf. Nach dem U-Test nach Mann und Whitney ist dieser Unterschied auf einem Niveau von 0,003 zweiseitig signifikant. Eine anschauliche Darstellung der statistischen Daten bietet folgender Boxplot (Abb. 8).

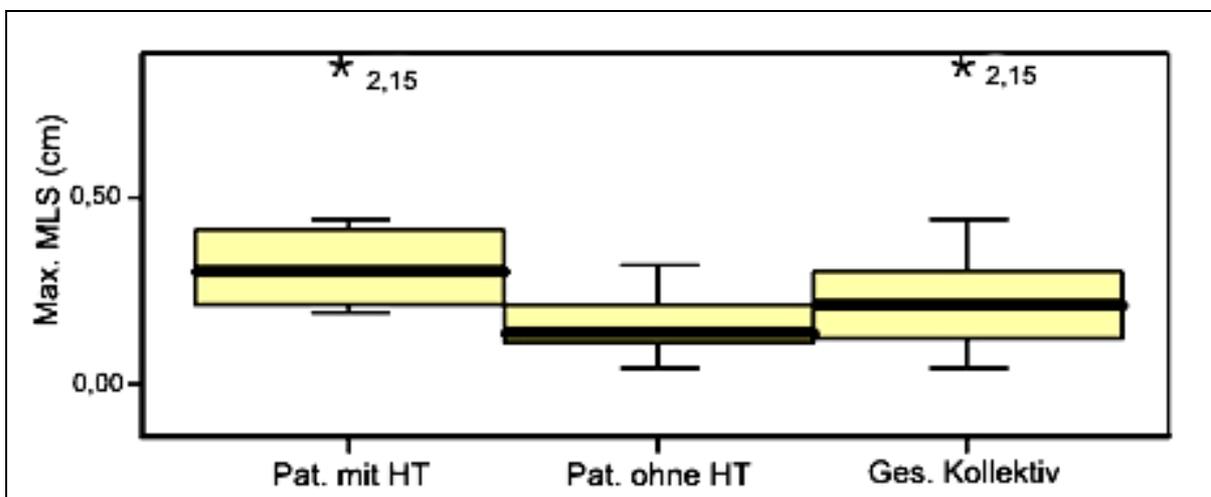


Abb. 8: Boxplot der Daten zur maximalen Mittellinienverlagerung (MLS) im Kollektiv der Mediainfarkte und den beiden Untergruppen Patienten mit hämorrhagischer Transformation (HT) vs. ohne

Auch im zeitlichen Verlauf zeigte die Gruppe mit hämorrhagischer Transformation durchschnittlich höhere Werte der Mittellinienverlagerung als die Gruppe ohne hämorrhagische Transformation (siehe Abb. 9). Das Maximum der Mittellinienverlagerung zeichnete sich in der Gruppe mit hämorrhagischer Transformation an den Tagen 5 und 6 ab. In der Gruppe ohne hämorrhagische Transformation ließ sich kein Maximum erkennen.

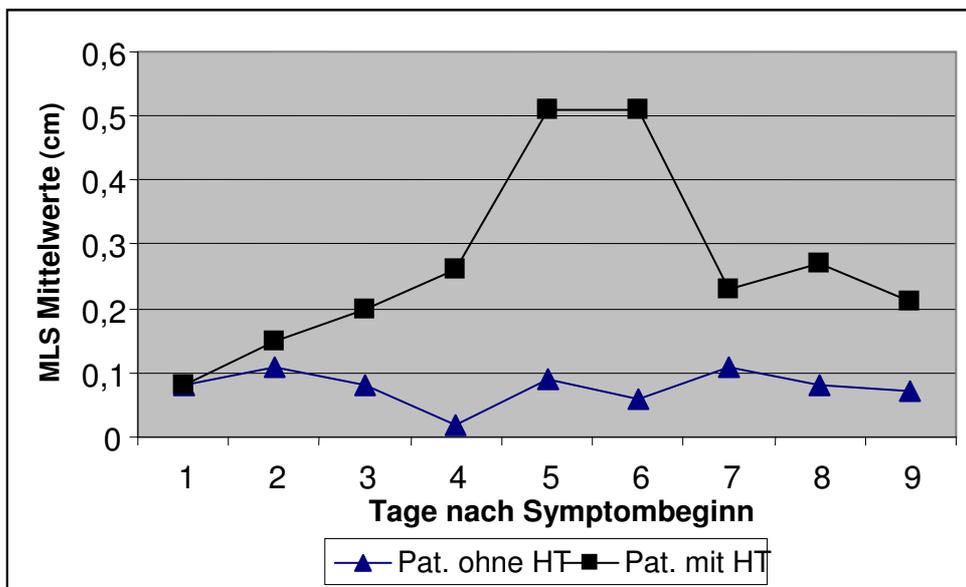


Abb. 9: Mittelwertkurven der Mittellinienverlagerung (MLS in cm) im Patientenkollektiv mit vs. ohne hämorrhagische Transformation (HT)
 - pro Datenpunkt Mittelwerte von mindestens drei Patienten -

Abbildung 10 (umseitig) zeigt die einzelnen Verläufe der Mittellinienverlagerung bei den Patienten mit Mediainfarkt ohne hämorrhagische Transformation innerhalb der ersten neun Tage nach Symptombeginn. Der höchste Wert mit einer Mittellinienverlagerung um 0,32 cm wurde bei einer Patientin (KE026) mit Mediatotalinfarkt an Tag 10 gemessen. Sie musste nach der ersten Untersuchung wegen Ateminsuffizienz auf die Intensivstation verlegt werden, so dass eine weitere Verlaufsuntersuchung erst bei Rückverlegung auf die Schlaganfallstation an Tag 10 möglich war. Ansonsten liegen alle gemessenen Werte unter 0,3 cm.

In der Gruppe der Patienten mit hämorrhagischer Transformation zeigen sich dagegen deutlich steilere Kurven mit einem Höchstwert von 2,15 cm an Tag 6 bei einem Patienten (PG019) mit spontaner Einblutung an Tag 5 (Abb. 11).

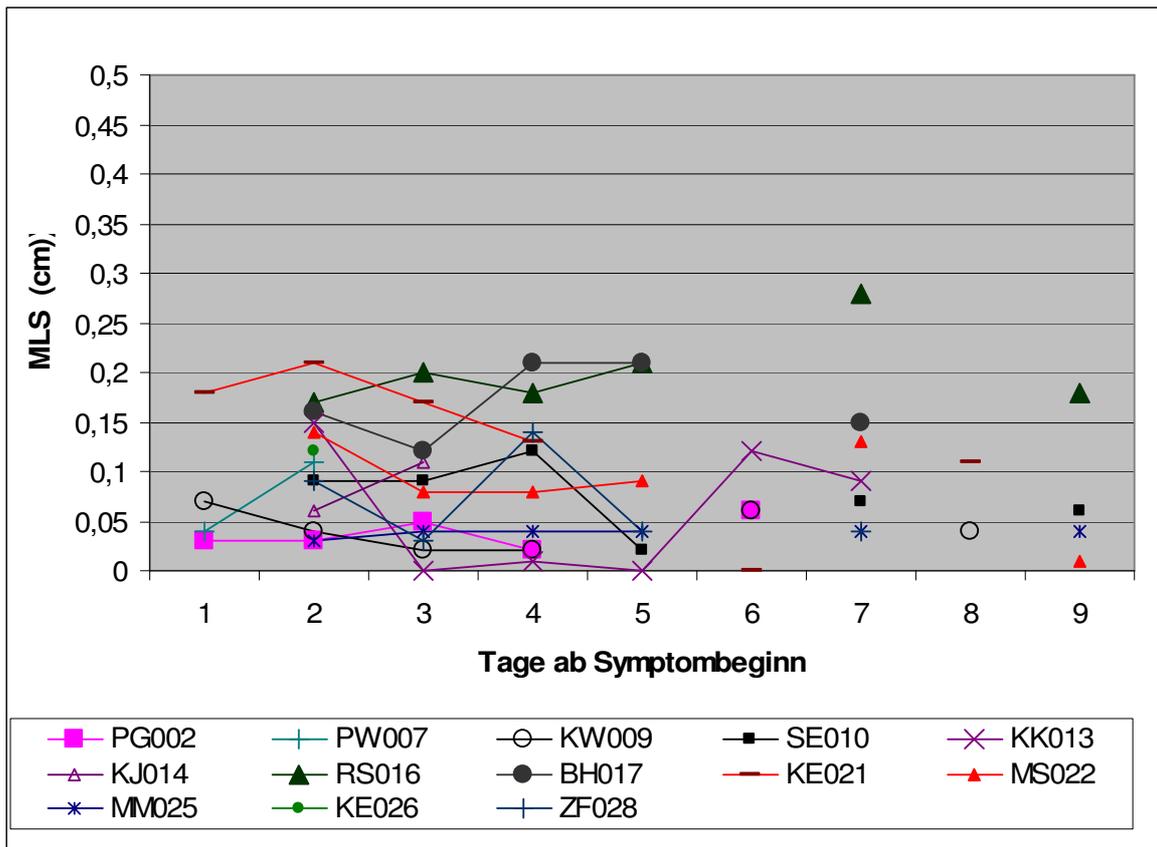


Abb. 10: Mittellinienverlagerung (MLS) in cm bei Patienten ohne hämorrhagische Transformation

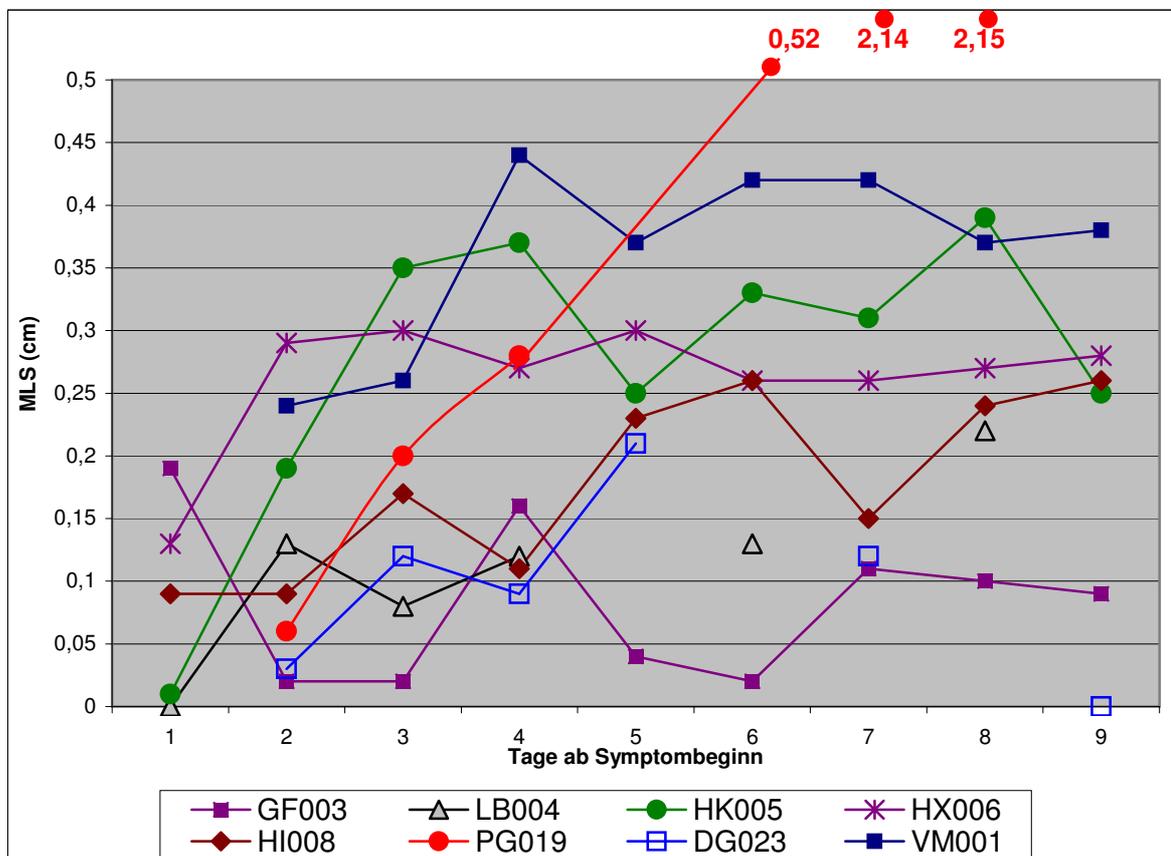


Abb. 11: Mittellinienverlagerung (MLS) in cm bei Patienten mit hämorrhagischer Transformation
Rote Zahlen: MLS-Werte des Pat. PG019, die den Rahmen der gewählten Skala übersteigen

3.3 Ergebnisse der Infarktvolumetrie

Es sollte bei den 21 Patienten mit Mediainfarkt das Infarktvolumen ermittelt werden. Hierzu wurde das erste Kontroll-CT herangezogen. In drei Fällen lag ein computertomographische Kontrollbildgebung nicht vor. Hierbei erfolgte in zwei Fällen (SE010, MS022) das initiale CT erst sehr spät nach Symptombeginn und zeigte einen bereits demarkierten Infarkt, so dass eine engmaschige Kontrollbildgebung nicht mehr nötig war. In einem Fall (KJ014) wurde auf ein Kontroll-CT zugunsten eines MRTs verzichtet; dieser Patient wurde von der Auswertung ausgeschlossen. Es zeigte sich bei den 20 ausgewerteten Patienten ein deutlich höheres Infarktvolumen in der Gruppe der Patienten mit hämorrhagischer Transformation bei einem vierfach höheren Mittelwert (siehe Tab. 7).

		Pat. mit HT	Pat. ohne HT
Fallzahl (N)		8	12
Mittelwert		121,93	31,70
Median		116,83	5,34
Standardabweichung		66,23	63,65
Spannweite		185,02	220,25
Minimum		41,31	0,00
Maximum		226,33	220,25
Quartile	25	69,37	1,35
	75	168,53	36,27

Tab. 7: Deskriptive Statistik des Infarktvolumens in cm^3 (=ml) der Patienten mit Mediainfarkt und mit vs. ohne hämorrhagischer Transformation (HT)

Auch im U-Test nach Mann, Whitney und Wilcoxon zeigten höhere Ränge in der Gruppe mit hämorrhagischer Transformation ein größeres Infarktvolumen an (siehe Tab. 8). Dieser Unterschied war hochsignifikant mit einer asymptotischen, zweiseitigen Signifikanz von 0,005.

	Patientenkollektiv	Fallzahl (N)	Mittlerer Rang	Rangsumme
Infarktvolumen (ml)	Pat. ohne HT	12	7,50	90,00
	Pat. mit HT	8	15,00	120,00
	Gesamt	20		

Tab. 8: Ränge des U-Test nach Mann, Whitney und Wilcoxon des Infarktvolumens der Patienten mit Mediainfarkt und mit vs. ohne hämorrhagischer Transformation (HT)

Zusätzlich wurde eine Berechnung der Korrelation des Infarkt volumens mit der maximalen Mittellinienverlagerung (MLS) vorgenommen. Aus der verfügbaren Datenmenge (20 Patienten) musste ein Patient wegen eines deutlich aus der Datenmenge herausstechenden „Ausreißer“-Wertes ausgeschlossen werden (PG019, siehe auch Abschnitt 3.4.1 Kasuistiken/Beispiel 1, Seite 31). Zwar ist dieser Wert durchaus plausibel und demonstriert den Extremfall einer durch massive Raumforderung erfolgten Mittellinienverlagerung, er hätte jedoch die Ergebnisse ungebührlich stark beeinflusst. Das Streudiagramm (Abb. 12) zeigt die Darstellung der Werte der übrigen 19 Patienten.

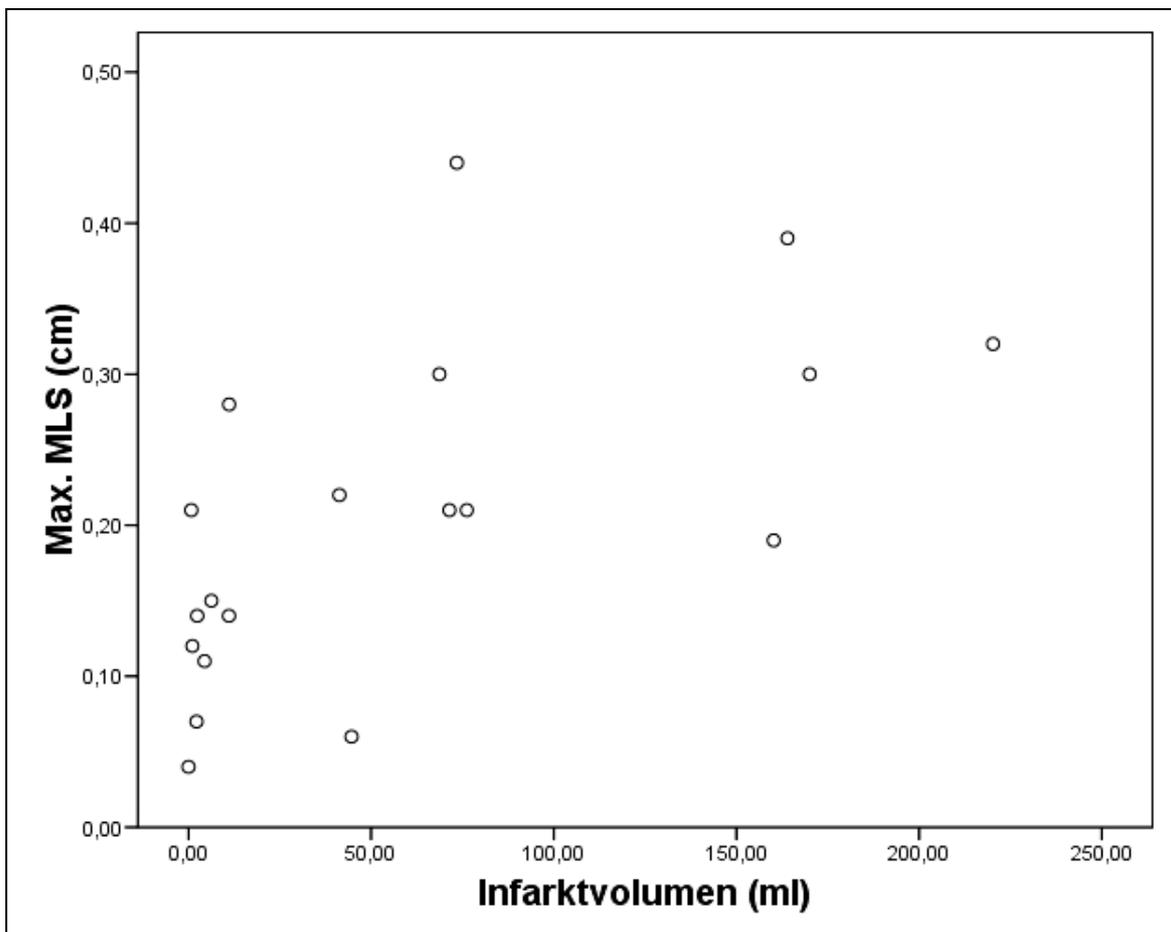


Abb. 12: Streudiagramm der Wertepaaren Infarktvolumen in ml und maximale Mittellinienverlagerung (max. MLS) in cm im Kollektiv der Patienten mit Mediainfarkt

Hier fand sich eine deutliche Korrelation zwischen Infarktvolumen und maximaler Mittellinienverlagerung bei einem Korrelationskoeffizient nach Pearson von 0,62 bei einer hochsignifikanten zweiseitigen Signifikanz von 0,005.

3.4 Ergebnisse der Untersuchung auf hämorrhagische Transformation

Bei 8 der 25 Patienten kam es laut computertomographischem Befund zu einer hämorrhagischen Transformation des Infarktgebiets. Im Ultraschall konnten 7 dieser Patienten korrekt diagnostiziert werden. Bei einem Patienten (DG023) mit kleiner corticaler hämorrhagischer Transformation konnte diese im Ultraschall nicht erfasst werden. Eine Patientin (KK013) mit unauffälligen Ultraschallbefunden und CTs erhielt nach Abschluss unserer Untersuchungen ein MRT, auf dem sich eine leichte hämorrhagische Transformation zeigte; dies wurde nicht gewertet, da ungeklärt blieb, ob das Auftreten der hämorrhagischen Transformation noch in unseren Untersuchungszeitraum hineinfällt. Ein falsch positiver Befund (PG020) wurde retrospektiv als Artefakt infolge eines Wiederholungsechos gedeutet. Tabelle 9 zeigt die Vier-Felder-Tafel, mittels derer sich die üblichen statistischen Kenngrößen zur Eignung des Ultraschalls als diagnostische Methode im Vergleich mit dem CT berechnen lassen: Es fanden sich eine Sensitivität und ein positiver prädiktiver Wert von je 88%, eine Spezifität und ein negativer prädiktiver Wert von je 94%.

	CT positiv = HT	CT negativ = keine HT	Summe
Sono positiv	7	1	8
Sono negativ	1	16	17
Summe	8	17	25

Tab. 9: Vier-Felder-Tafel für die Erkennung von hämorrhagischer Transformation (HT) im Ultraschall
Sono negativ: keine HT im Ultraschall erkennbar; Sono positiv: HT im Ultraschall diagnostiziert
CT negativ: keine HT vorliegend, CT positiv: HT vorliegend

Im Kollektiv der Mediainfarkte (21 Patienten) lag eine Rate der hämorrhagischen Transformation von 38% vor. Von diesen 8 Patienten mit hämorrhagischer Transformation erhielten fünf eine Thrombolysetherapie (VM001, GF003, HK005, HX006, HI008). Die übrigen Patienten wurden nicht lysiert und primär sekundär-präventiv antikoaguliert oder mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt. Ein Patient wurde vollheparinisiert (LB004), die übrigen zwei Patienten mit Acetylsalicylsäure (ASS) behandelt (PG019, DG023).

Von den sieben sonographisch erfassten und im CT bestätigten hämorrhagischen Transformationen wurden drei an Tag 2, drei an Tag 3 und eine an Tag 6 diagnostiziert.

Entsprechend der computertomographischen Einteilung der hämorrhagischen Transformationen in die vier Subtypen HI1, HI2, PH1, PH2 (Hacke et al. 1995, Fiorelli et al. 1999)

fanden sich bei unseren 8 Patienten in drei Fällen HI1 (LB004, HX006, DG023), in zwei Fällen HI2 (VM001, GF003), in zwei Fällen PH1 (HK005, HI008) und in einem Fall PH2 (PG019) (siehe Abb. 13). Alle Patienten mit HI2 und PH wurden im Ultraschall als hämorrhagische Transformation erkannt. Nur einer der drei Patienten mit HI1 konnte sonographisch nicht erfasst werden. Sonographisch war eine HI nicht sicher von einer PH abgrenzbar.

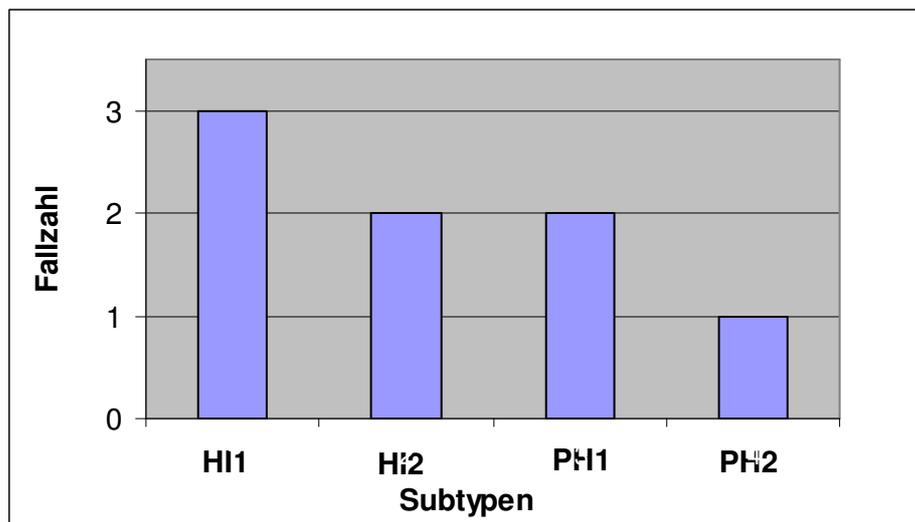


Abb. 13: Verteilung der Subtypen der hämorrhagischen Transformation

Im Patientenkollektiv nahm in den Ultraschallaufnahmen die maximale Fläche der hämorrhagischen Transformation zwischen Tag 2 und 10 zu, die Signalintensität war zwischen dem 1. und 6. Tag konstant und nahm im weiteren Verlauf ab. Von den sieben im Ultraschall erfassten Patienten mit hämorrhagischer Transformation waren bei drei Patienten über zehn Verlaufsuntersuchungen möglich (für Graphiken mit den Verläufen der übrigen Patienten siehe Anhang Seite 72).

Die Abbildung 14 (umseitig) zeigt die Flächenzu- bzw. -abnahme der hämorrhagischen Transformationen dieser drei Patienten im Verlauf.

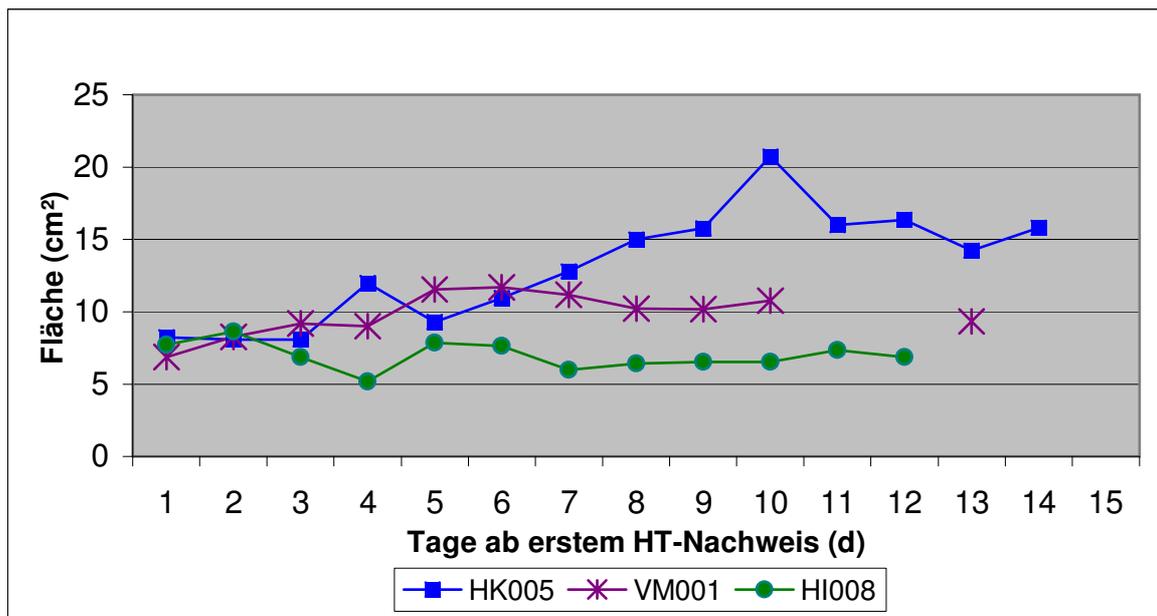


Abb. 14: Fläche der hämorrhagischen Transformationen (HT) im Ultraschall im Verlauf
Flächenwerte der drei >10 Tage verlaufsbeobachteten Patienten

In Abbildung 15 sind die mittleren Dichtewerte der hämorrhagischen Transformationen dieser Patienten im Verlauf wiedergegeben, zum Ausschluss von Fehlerquellen bereits korrigiert durch die mittleren Dichtewerte einer Referenzregion im ipsilateralen Thalamus. Es zeigt sich eine Abnahme der Dichtewerte im Verlauf.

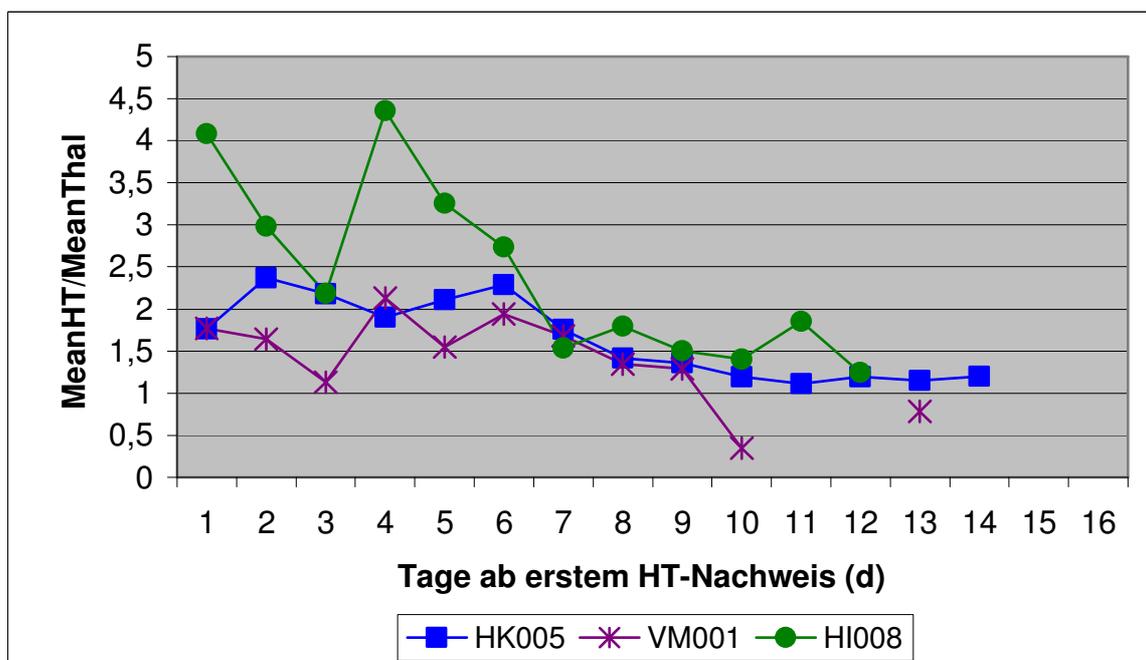


Abb. 15: Dichtewerte der hämorrhagischen Transformationen im Ultraschall im Verlauf
Dichtewerte der drei >10d verlaufsbeobachteter Patienten
MeanHT/MeanThal = Mittlerer Dichtewert der HT dividiert durch den mittleren Dichtewert einer Referenzfläche im ipsilateralen Thalamus

3.4.1 Kasuistiken

Beispiel 1: Hämorrhagische Transformation des Subtyps PH2

Patient PG019 (männlich, 69 Jahre)

Mediainfarkt rechts, morgens mit Symptomen aufgewacht, daher Festsetzung Symptombeginn auf 23 Uhr des Vortages (zuletzt gesund gesehen), im NIHSS 19 Punkte. Ultraschall U1 am Tag der Aufnahme (Tag 2 nach Symptombeginn). ACM1-Verschluss, keine i.v. Thrombolyse, Sekundärprävention mit ASS. Im Kontroll-CT an Tag 3 nach Symptombeginn Infarktvolumen von 226 ml (größtes Infarktvolumen von allen Patienten). U4 wegen Unwohlsein und Unruhe des Patienten bei Fieber nicht durchgeführt, in U5 an Tag 6 Rekanalisation festgestellt. Spontane Einblutung an Tag 6 abends mit zunehmender Bewusstseinsstörung, im erfolgten CT hämorrhagische Transformation des Subtyps PH2, im folgenden Ultraschall an Tag 7 massive hämorrhagische Transformation erkennbar, in U7 (Tag 8) zeigte der Patient Zeichen der Hirnstammkompression im Rahmen einer transtentoriellen Herniation, von weiteren Verlaufsuntersuchungen wurde abgesehen. Gestorben an Tag 21 durch Hirnstammkompression infolge der Einblutung.

Im Ultraschall und CT manifestierte sich eine massive Mittellinienverlagerung durch eine raumfordernde hämorrhagische Transformation an Tag 6 und 7 (Abb. 16,17,18).

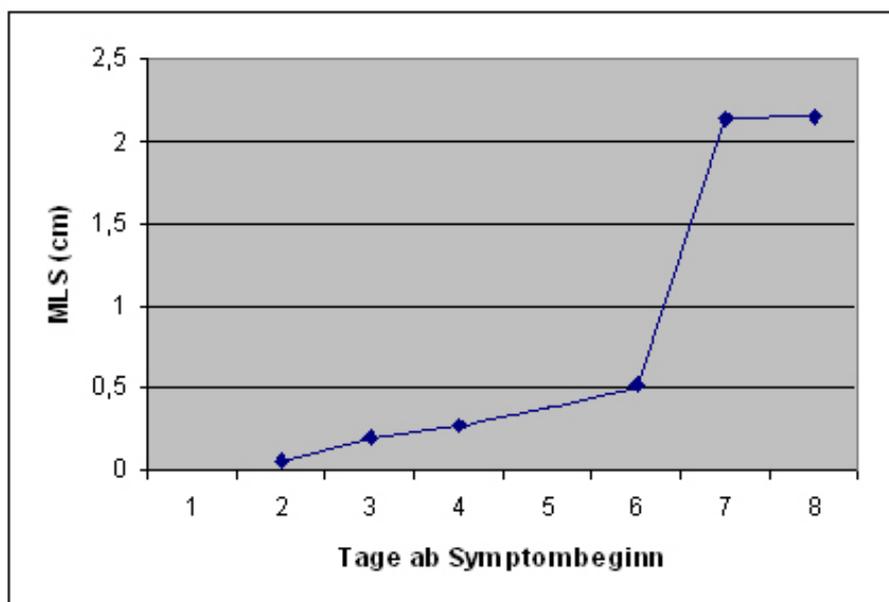


Abb. 16: Mittellinienverlagerung (MLS) im Ultraschall bei Patient PG019

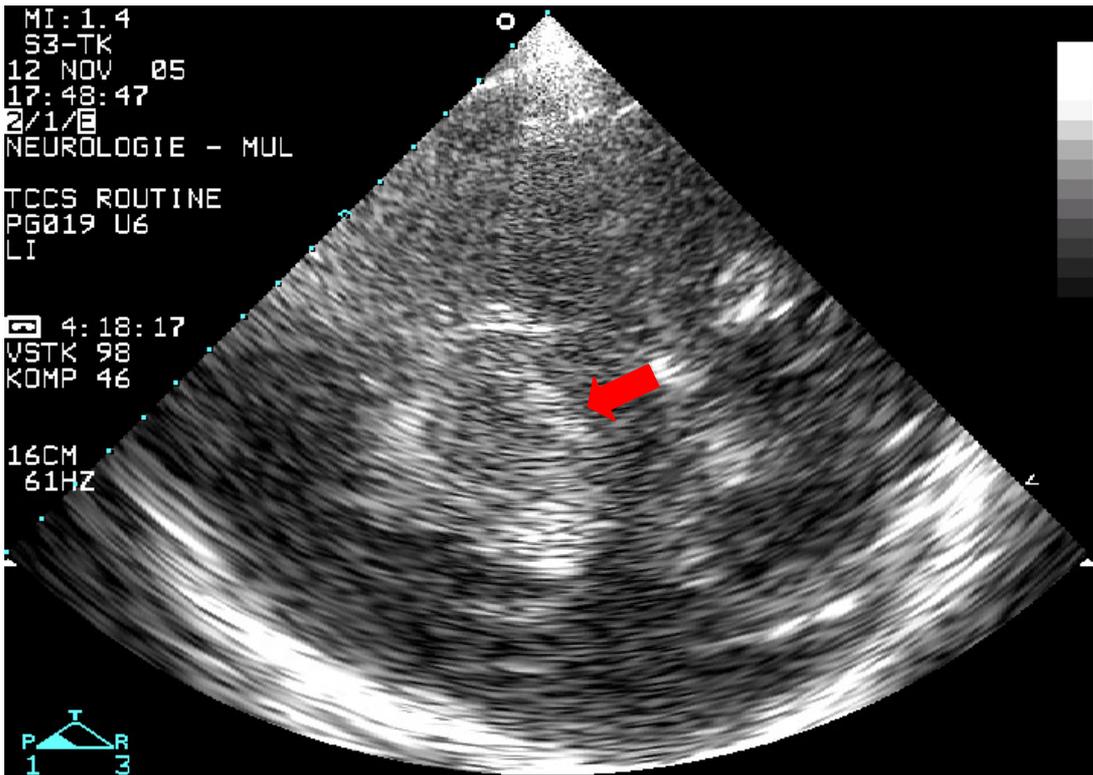


Abb. 17: Frische hämorrhagische Transformation an Tag 7 (U6) im Ultraschall , Blick auf die rechte Hemisphäre (Pat. PG019)

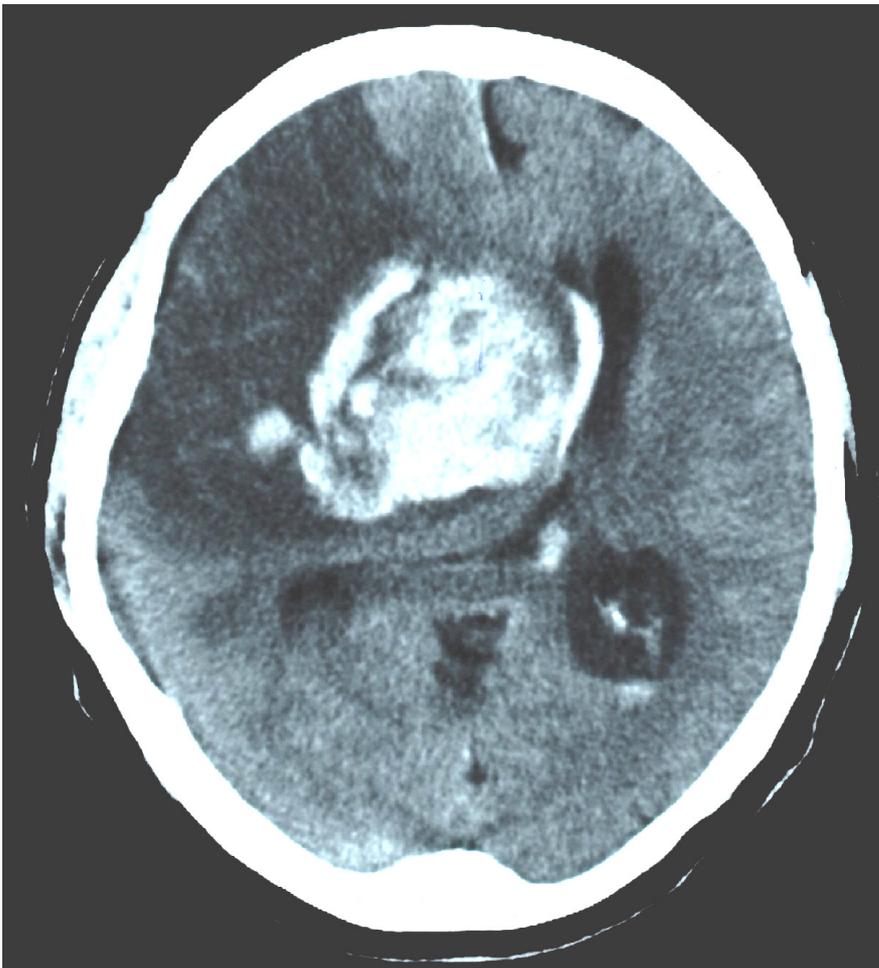


Abb. 18: CT an Tag 7 mit raumfordernder PH2 bei Patient PG019 (frische, noch nicht geronnene Blutbestandteile sind dunkel im hellen Blutkoagel sichtbar)

Beispiel 2: Flächenzunahme und Dichteabnahme der HT im Verlauf

Patient HK005 (männlich, 66 Jahre)

Patient mit Mediainfarkt links bei Verschluss des Segments M1 der Arteria cerebri media (ACM). Klinisch schwer betroffen bei initialem NIHSS von 20 Punkten, mRS 5. Erfolgreiche i.v.-Thrombolyse-Therapie mit 0,9mg/kg Körpergewicht tPA (tissue-Plasminogen Activator) innerhalb des 3-Stunden-Fensters. Im Ultraschall Identifizierung einer hämorrhagischen Transformation an Tag 2. Im ersten CT an Tag 1 kein Anhalt auf hämorrhagische Transformation, im Kontroll-CT an Tag 2 Demarkation des Infarkts (Infarktvolumen 164 ml) mit einer hämorrhagischen Transformation vom Subtyp PH1, im Verlaufs-CT an Tag 16 Rückgang des Ausmaßes der hämorrhagischen Transformation.

Es zeigte sich in Ultraschall wie auch CT eine hämorrhagische Transformation an Tag 2: Die Fläche der hämorrhagischen Transformation nahm im Ultraschall im Laufe der Zeit zu (Abb. 19).

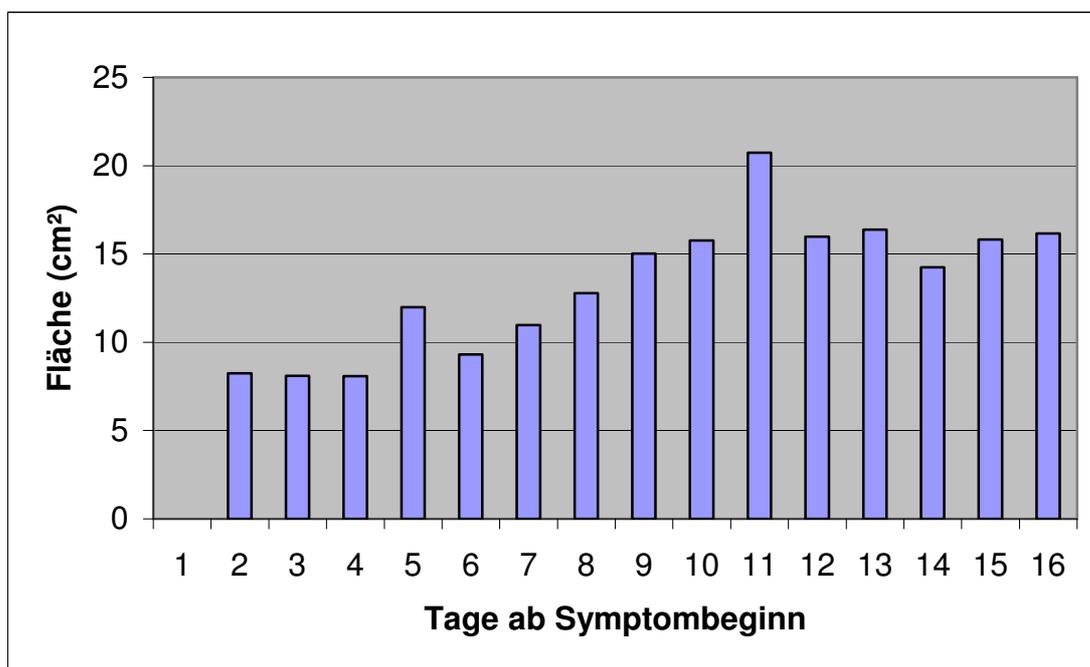


Abb 19: Fläche der hämorrhagischen Transformation im Verlauf (Patient HK005)
hämorrhagische Transformation ab Tag 2 im Ultraschall erfasst

Im Gebiet der hämorrhagischen Transformation zeigten sich anfangs im Vergleich zum ipsilateralen Thalamus hohe Dichtewerte, d.h. hohe Echointensität im Ultraschall korrespondierend mit der hämorrhagischen Transformation, im Verlauf dann abnehmende sonographische Dichtewerte (Abb. 20).

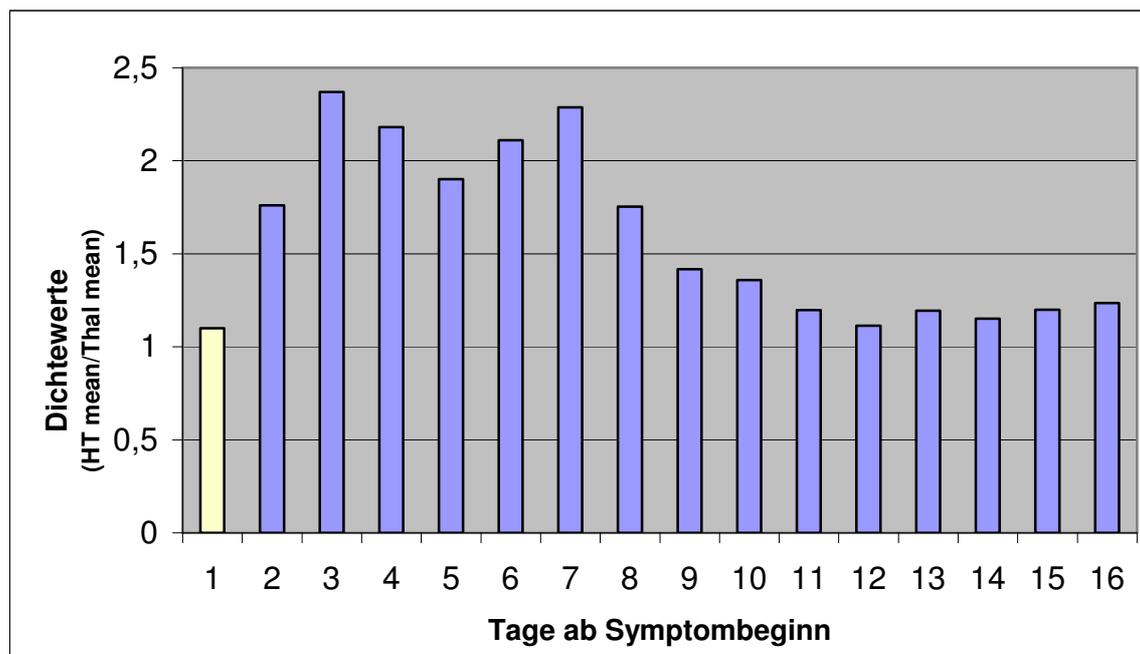


Abb. 20: Dichtewerte der hämorrhagischen Transformation im Verlauf (Patient HK005)
Heller Balken an Tag 1: Kontrollmessung im Hirnareal, in dem ab Tag 2 eine HT erkennbar war
 MeanHT/MeanThal = Mittlerer Dichtewert der HT dividiert durch den mittleren Dichtewert einer Referenzfläche im ipsilateralen Thalamus

Abbildung 21 (umseitig) zeigt axiale CT-Aufnahmen von Tag 1, 2 und 16 (links, von oben nach unten) mit den korrespondierenden Ultraschallbildern mit Blick durch die rechte Temporalschuppe auf die linke Hemisphäre (rechts, von oben nach unten).

An Tag 1 findet sich noch ein unauffälliger Befund (Infarkt noch nicht demarkiert, keine hämorrhagische Transformation), an den Tagen 2 und 16 ist mit dem roten Pfeil die hämorrhagische Transformation markiert.

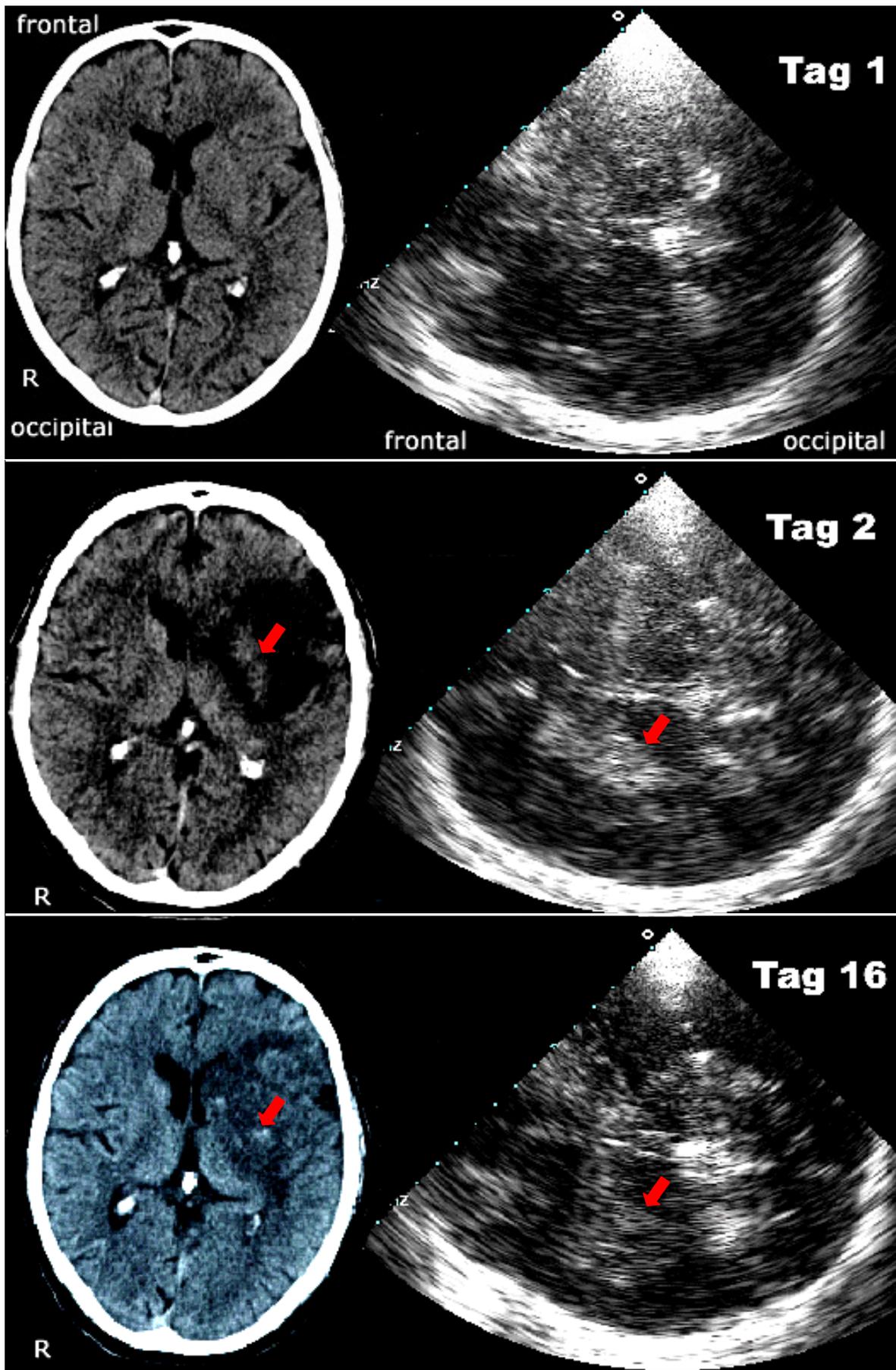


Abb. 21: CT Aufnahmen und korrespondierende Ultraschallaufnahmen an Tag 1,2,16 (Patient HK005)
Hämorrhagische Transformation (linke Hemisphäre) mit rotem Pfeil markiert

Beispiel 4: Primäre intracerebrale Blutungen (ICBs)

Patienten WT015 (weiblich, 74 Jahre) und OK024 (weiblich, 87 Jahre)

Zwei Patientinnen mit intracerebraler Einblutung in der rechten Hemisphäre, U1 an Tag 1 (OK024, siehe Abb. 22) bzw. an Tag 2 (WT015). Klinisch mittelschwer betroffen bei initialem NIHSS von 16 (WT015) bzw. 11 (OK024). Bei Entlassung geringfügige klinische Besserung (NIHSS von 14 bzw. 10). Der mRS nach drei Monaten zeigte nur bei Patientin WT015 Besserung von 5 auf 3 Punkte, bei Patientin OK024 gleichbleibende vollständige Pflegebedürftigkeit (5 Punkte). Maximale Mittellinienverlagerung von 0,29 cm an Tag 6 (WT015) bzw. von 0,37 cm an Tag 8 (OK024).

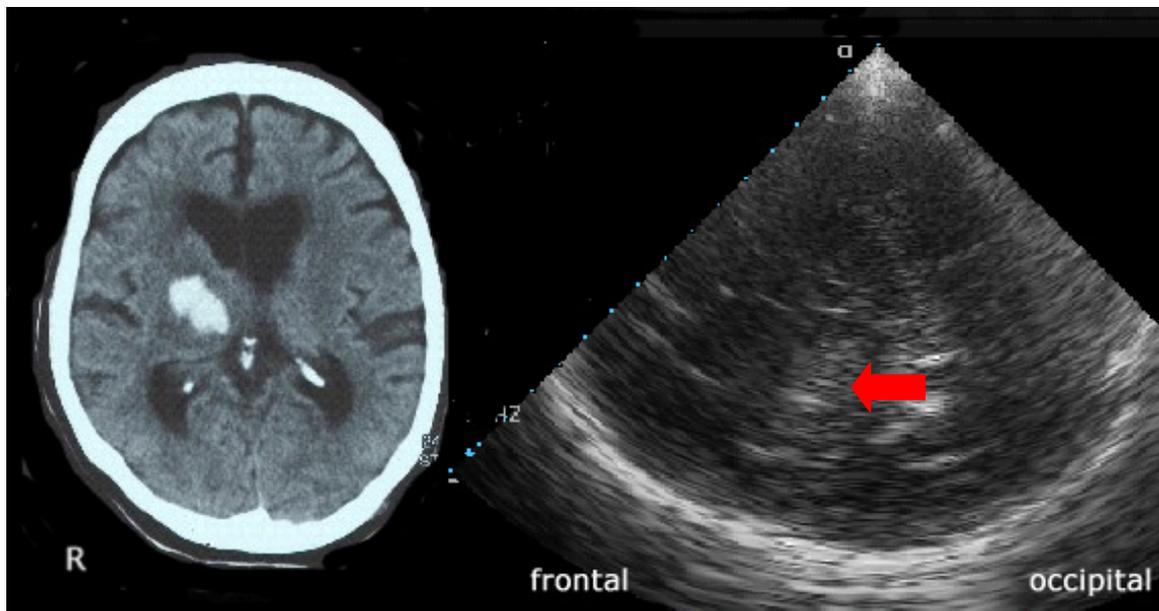


Abb. 22: Intracerebrale Blutung im CT (links) und Ultraschall (rechts, Pfeil) an Tag 1 (Pat. OK024)

In den Verlaufsuntersuchungen zeigte sich eine gleichbleibende Fläche der intracerebralen Blutung (ICB) bei gegen Ende abfallenden Dichtewerten (siehe Abb. 23 und 24).

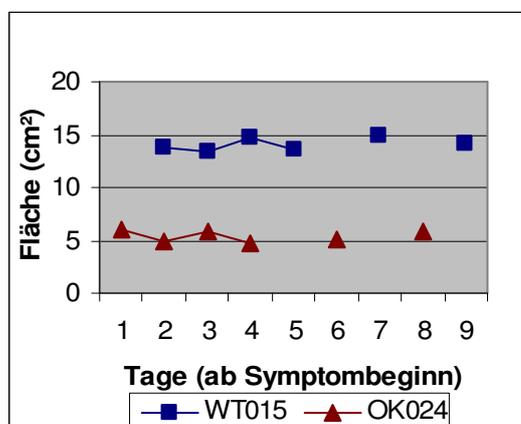


Abb. 23: Fläche der intracerebralen Blutungen im Ultraschall

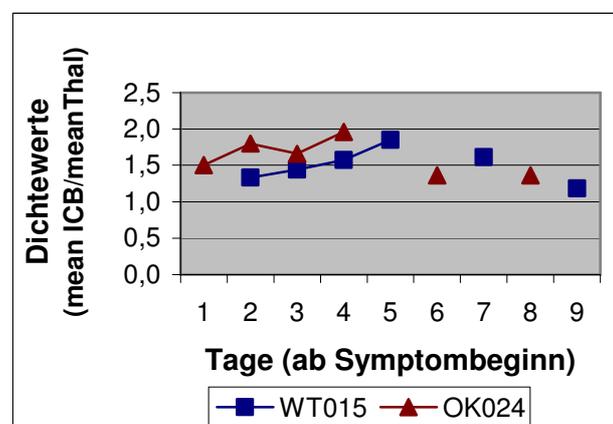


Abb. 24: Dichtewerte der intracerebralen Blutungen (ICB) im Ultraschall (dividiert durch den mittleren Wert des ipsilateralen Thalamus = mean Thal)

In der Literatur wird eine Dynamik von intracerebralen Blutungen beschrieben, wonach diese in den ersten Tagen scharf demarkiert sind, danach eine unscharfe Umrandung zeigen, um dann ab Tag 6 im Hämatomzentrum zunehmend an Echogenität zu verlieren bis zum Erreichen des sogenannten kapsulären Stadiums (ab Tag 10), das durch ein signalarmes Zentrum mit signalreichem Randsaum gekennzeichnet ist (Seidel et al., 1993). Bei beiden hier untersuchten Patientinnen konnte sich diese Entwicklung in der letzten Untersuchung (Tag 8 bzw. 9) darstellen lassen (Abb. 25 bzw. 26).

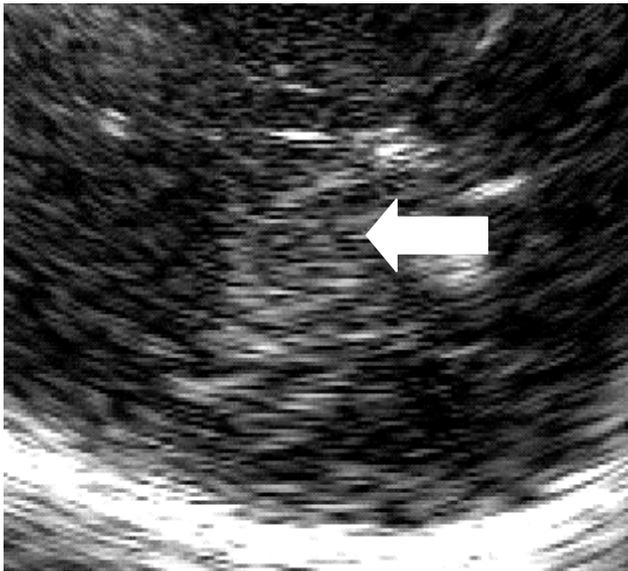


Abb. 25: Pat. OK024 – Intracerebrale Blutung mit echoarmem Zentrum (Tag 8, Ausschnitt des Ultraschallbildes)

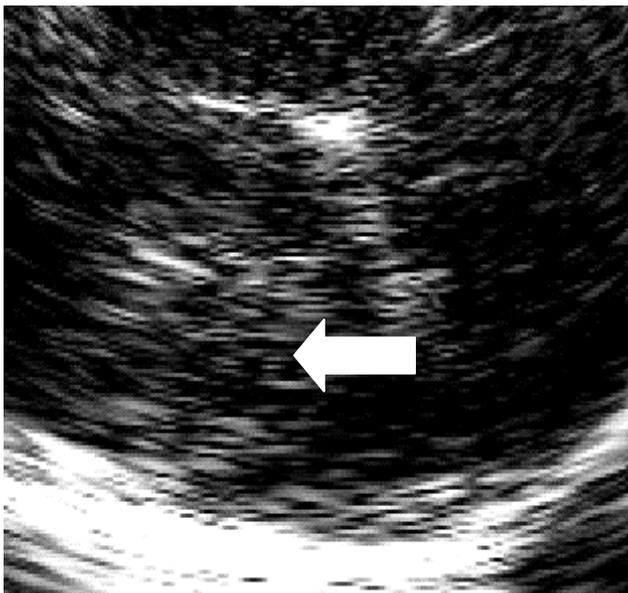


Abb. 26: Pat. WT015 - Intracerebrale Blutung mit echoarmem Zentrum (Tag 9, Ausschnitt des Ultraschallbildes)

3.5 Ergebnisse der farbduplexsonographischen Verlaufsuntersuchungen

Die intra- und extrakraniellen farbduplexsonographischen Untersuchungen ergaben bei 21 der 25 Patienten auffällige Befunde, bei 4 Patienten unauffällige Befunde (ZF028, KE026, KE021, HS011). Bei den 21 Patienten mit Mediainfarkt fand sich ein Gefäßstatus wie in der Übersichtstabelle 10 wiedergegeben. Dabei blieb nur bei einem der sechs Patienten mit initialem Verschluss der proximalen Arteria cerebri media (ACM1) eine Rekanalisation des Gefäßes aus (MS022). Von den fünf Patienten mit ACM1-Verschluss und späterer Rekanalisation waren vier einer i.v.Thrombolyse zugeführt worden (GF003, HK005, HI008, RS016). Die Rekanalisationszeiten betragen hier zwischen 2 und 31,5 Stunden. Bei einem Patient kam es zu einer spontanen Rekanalisation nach 140 Stunden (PG019).

Gefäßstatus	Patient	Therapie		
		Lyse	Vollhep.	ASS
ACM1-Verschluss	GF003	X		
	HK005	X		
	HI008	X		
	RS016	X		
	PG019			X
	MS022		X	
Verschluss distale ACM	KK013	X		
Mediaastverschlüsse	PG002	X		
	LB004		X	
	HX006	X		
	KW009		X	
	BH017			X*
	DG023			X
	VM001	X		
	SE010			X
ACM-Stenose (geringgradig)	MM025		X	
ACI-Stenose (>90%)	KJ014		X	
keine Auffälligkeit ACM klinisch für den Mediainfarkt nicht relevante andere Gefäßbefunde	PW007			X
	KE021			X
	ZF028			X
	KE026			X

Tab. 10: Übersicht über den Gefäßstatus der Patienten mit Mediainfarkt
ACM(1) = Arteria cerebri media (proximaler Anteil = Segment 1)
ACI = Arteria carotis interna
Lyse = i.v. Thrombolyse mit tPA
Vollhep. = Vollheparinisierung
ASS = Acetylsalicylsäure
* = ASS + Clopidogrel

3.5.1 Kasuistiken

Beispiel 1: Thrombolyse, im Verlauf passagere Stenose

Patient GF003 (männlich, 66 Jahre alt)

Patient mit Mediainfarkt links bei ACM1-Verschluss, i.v. Thrombolyse innerhalb des 3h-Fensters, im Kontroll-CT Infarktvolume 160ml. Geringgradige Besserung der ausgeprägten Symptomatik während des Klinikaufenthaltes von einem initialen NIHSS von 22 Punkten auf 20 Punkte bei Entlassung, mRS bei Aufnahme, Entlassung und nach drei Monaten unverändert 5 Punkte. In CT und TCS an Tag 2 Auftreten einer hämorrhagischen Transformation vom Typ HI2.

In der Farbduplexsonographie nach Thrombolyse-Therapie zunehmende Flussgeschwindigkeit bei Rekanalisation, Ausbildung einer Stenose im Verlauf (teilrekanalisierte Embolie) mit bei Entlassung normalisierten Strömungsgeschwindigkeiten (vollständige Rekanalisation) (Abb.27).

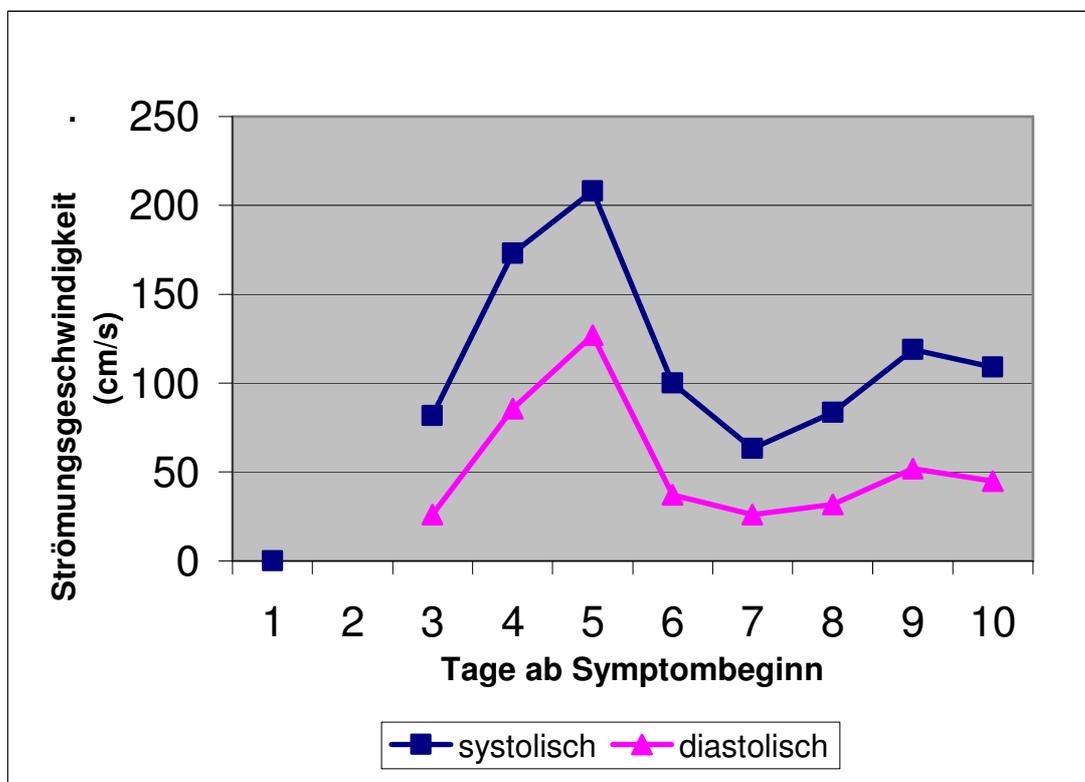


Abb. 27: Farbduplexsonographisch gemessene Strömungsgeschwindigkeiten der symptomatischen Arteria cerebri media (ACM) links bei Patient GF003

Beispiel 2: Thrombolyse und Hyperperfusion

Patient HK005 (männlich, 66 Jahre)

Patient mit Mediainfarkt links bei ACM1-Verschluss, Thrombolyse innerhalb des 3h-Zeitfensters, im Kontroll-CT Infarktvolumen 164ml. Leichte Besserung der Beschwerden bei initialem NIHSS von 20 Punkten auf bei Entlassung 19 Punkte, mRS bei Aufnahme und Entlassung 5, nach drei Monaten 4 Punkte. Im CT und TCS hämorrhagische Transformation des Infarktes an Tag 2 (PH1).

In der Farbduplexsonographie Rekanalisation des Gefäßes mit anschließender Hyperperfusion (Abb. 28)

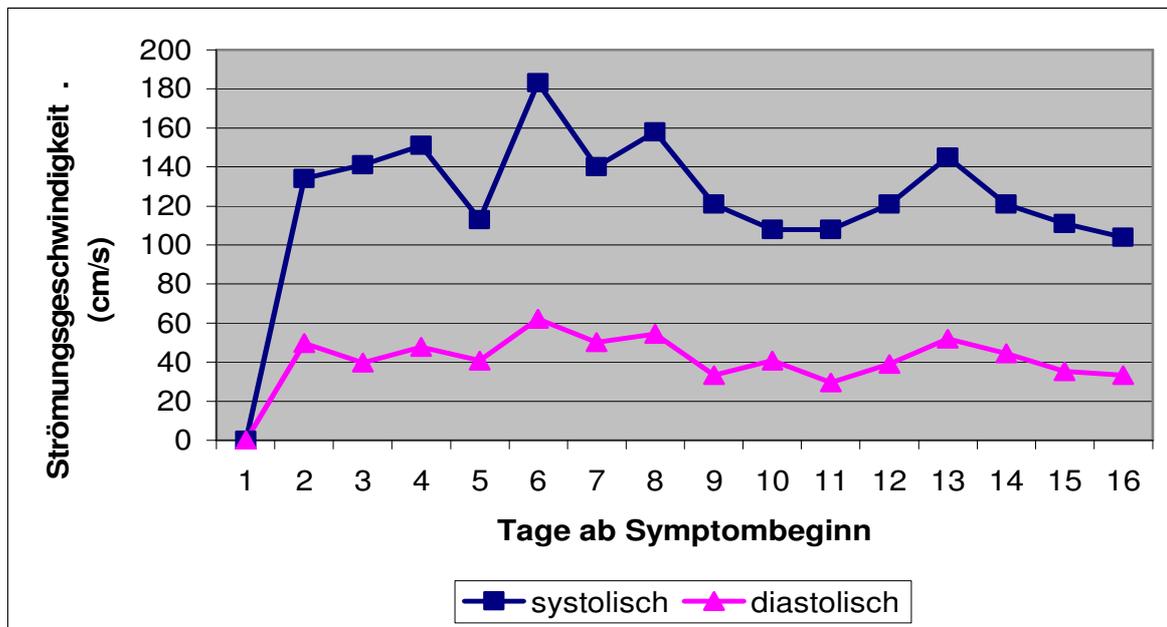


Abb. 28: Farbduplexsonographisch gemessene Strömungsgeschwindigkeiten der symptomatischen Arteria cerebri media links im Verlauf bei Patient HK005

Beispiel 3: Persistierender Verschluss und Kollateralbildung

Patient KK013 (weiblich, 41 Jahre)

Patientin mit Mediainfarkt rechts bei distalem Verschluss der ACM, Thrombolysetherapie innerhalb des 3h-Zeitfensters. Im Kontroll-CT Infarktvolume 6ml. Besserung der Beschwerden von initial NIHSS 8 auf 4 bei Entlassung, mRS initial 4, bei Entlassung 2, nach drei Monaten 0 (keinerlei Symptome mehr). Keine hämorrhagische Transformation. In der Farbduplexsonographie persistierender Verschluss der distalen ACM. Eine im Verlauf beobachtete Zunahme des Flusses wurde als Ausbau von Kollateralen oder einer distalen Rekanalisation gedeutet (Abb. 29).

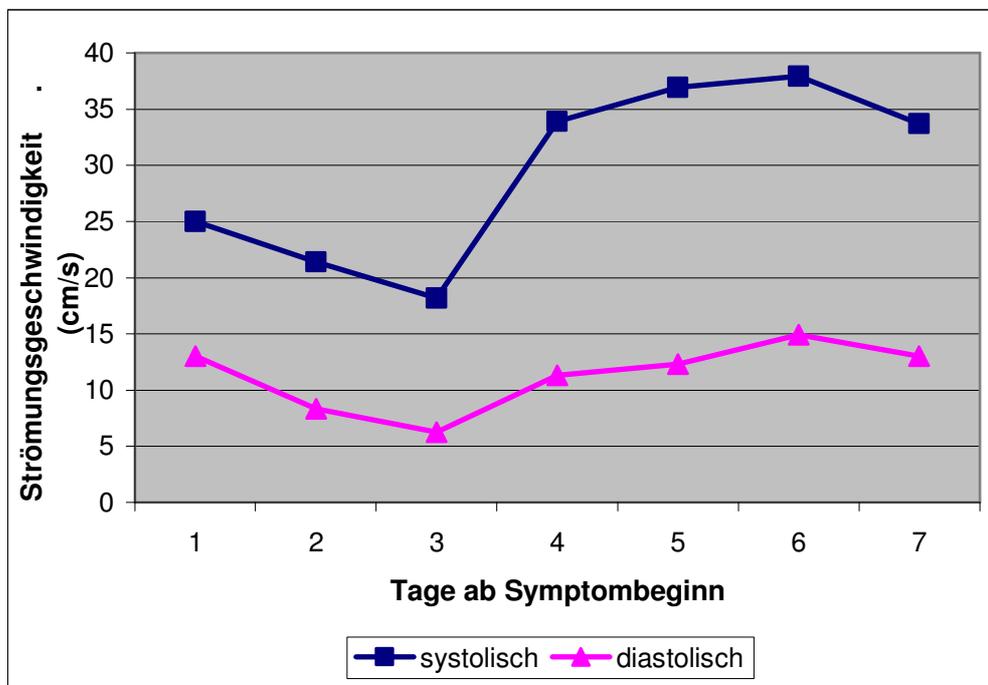


Abb. 29: Farbduplexsonographisch gemessene Strömungsgeschwindigkeiten der symptomatischen Arteria cerebri media rechts bei Pat. KK013

3.4.2 Rekanalisationszeit und hämorrhagische Transformation

Die Rekanalisation wurde von uns definiert als Öffnung eines verschlossenen Gefäßes bzw. Verdopplung der Flussgeschwindigkeit bei pathologisch verlangsamtem Fluss, z.B. bei Mediaastverschlüssen. Tabelle 11 zeigt die Rekanalisationsdaten der acht Patienten mit hämorrhagischer Transformation.

Pat.	Rekan. an Tag	Rekan.zeit (h)	Therapie	HT	HT Sono an Tag	HT Zeit Sono (h)	HT CT an Tag
GF003	1	9,50	Lyse	HI2	5	101,5	2
HK005	2	31,50	Lyse	HI2	2	31,5	2
HI008	1	4,50	Lyse	PH1	3	54,0	2
PG019	6	140,00	ASS	PH2	6	116,0	3
HX006	2	26,00	Lyse	HI1	3	52,5	2
VM001	1	13	Lyse	HI2	3	49,5	2
DG023	7	165,50	ASS	HI1	falsch neg.	-	3
LB004	keine	-	Hep	PH1	3	57,5	2

Tab. 11: Rekanalisationsdaten der Patienten mit hämorrhagischer Transformation (HT)

Rekan.zeit (h): Zeit bis zur Rekanalisation in Stunden

Rekan. an Tag: Tag, an dem die Rekanalisation erstmals beobachtet wurde

Lyse = Thrombolyse, ASS = Acetylsalicylsäure, Hep. = Vollheparinisierung

HT Sono an Tag: Tag der erstmaligen Erfassung der HT im Ultraschall; Pat.DG023 falsch negativ

HT Zeit Sono (h): Zeit bis zum Auftreten der HT im Ultraschall in Stunden

HT CT an Tag: erstmaliges Auftreten der HT im Computertomogramm

Bei den sieben im Ultraschall beobachteten Patienten mit hämorrhagischer Transformation fand sich bei sechs Patienten eine wie oben definierte Rekanalisation. Von diesen waren alle Patienten mit Rekanalisationszeiten unter 40 Stunden mit einer i.v. Thrombolyse behandelt worden. Um eine mögliche zeitliche Korrelation zwischen Rekanalisationszeit und Auftreten einer hämorrhagischen Transformation herauszuarbeiten, wurde das umseitig abgebildete Diagramm erstellt (Abb. 30). Es gelang nicht, aus dem Verteilungsmuster Aussagen zur Fragestellung abzuleiten, da die Streuung der Daten zu groß und die Fallzahl zu gering war.

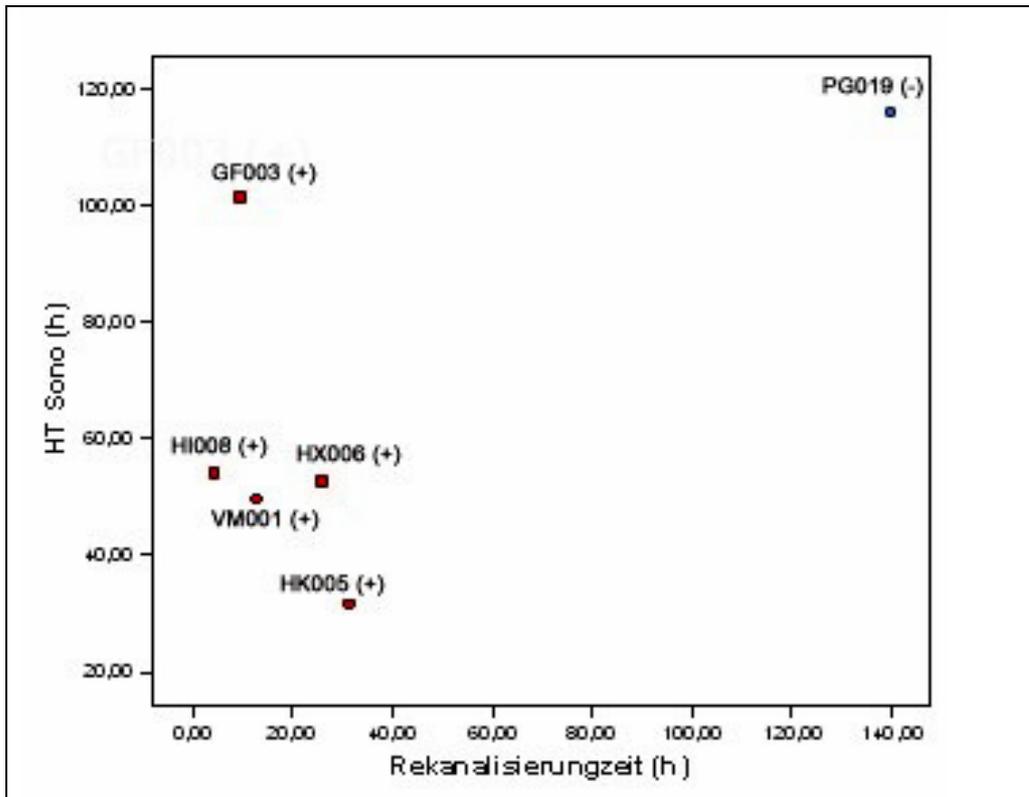


Abb. 30: Fragliche zeitliche Korrelation zwischen Rekanalisation und HT
 HT Sono = Auftreten der hämorrhagischen Transformation im Ultraschall
 Beschriftung der Fallpunkte = Patientenkürzel,
 Rote Punkte und (+) = Thrombolyse
 Blaue Punkte und (-) = keine Thrombolyse

3.6 Funktionelles Outcome

Das funktionelle Outcome wurde mit dem National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) und dem modified Rankin Scale (mRS) bestimmt (siehe Anhang Seite 70f). Es konnte bei jeder Untersuchung der Punktwert mRS, bei der Aufnahme- bzw. Entlassungsuntersuchung auch der Punktwert des NIHSS dokumentiert werden. Bei allen Patienten mit Mediainfarkt sollte durch ein Telefoninterview der mRS drei Monate nach Entlassung bestimmt werden. Bei 20 der 21 Fälle war ein Nachinterview mit den Patienten selber oder einem informierten Angehörigen möglich, nur eine Patientin konnte im Nachinterview nicht erreicht werden, der mRS wurde anhand ihres Reha-Berichtes ermittelt. Drei Patienten waren verstorben.

Den durchschnittlichen Werten der einzelnen Untergruppen liegt der Median als statistischer Parameter für nicht intervallskalierte Daten zugrunde. Im gesamten Patientenkollektiv war der durchschnittliche NIHSS-Punktwert bei Aufnahme 11 mit einer Spannweite von 6 bis 22 Punkten.

In der Gruppe der Patienten mit Mediainfarkt (21 Fälle) lag der NIHSS bei Aufnahme und Entlassung bei durchschnittlich 11 Punkten. Im mRS zeigte sich eine kontinuierliche Besserung im klinischen Verlauf (siehe Tab. 12).

		NIHSS1	NIHSS2	mRS1	mRS2	mRS3
Fallzahl	Gültig	21	20	21	21	21
	Fehlend	0	1*	0	0	0
Median		11	11	5	4	3
Perzentile	25	9	4	5	3	1
	50	11	11	5	4	3
	75	17	16	5	5	5

Tab. 12: Übersichtstabelle der Patienten mit Mediainfarkt
 NIHSS bei Aufnahme (NIHSS1) und Entlassung (NIHSS2)
 mRS bei Aufnahme (mRS1), Entlassung (mRS2), nach drei Monaten (mRS3, telefonisch)
 *fehlender Wert bei NIHSS2 durch Todesfall bedingt

Es verstarben drei Patienten innerhalb des Untersuchungszeitraumes (Aufnahme bis drei Monate nach Entlassung): 1 Patient verstarb nach 21 Tagen während des stationären Aufenthalts bei uns (PG019), 1 Patient in der Reha (KE026), 1 Patient kurz nach der Reha (KE021). Das mittlere Alter der Patienten mit Mediainfarkt lag bei 66 Jahren, 67% der Patienten waren männlich, 33% weiblich.

In der Subgruppe der Patienten mit Mediainfarkt und hämorrhagischer Transformation zeigten die klinischen Tests eine deutlich höhere Beeinträchtigung an. Dabei war das durchschnittliche Alter mit 67 Jahren nur um ein Jahr höher. Der Median des initialen NIHSS lag mit 15 Punkten vier Punkte höher als im gesamten Kollektiv der Mediainfarkte, der NIHSS bei Entlassung hatte sich im Mittel um einen Punkt gebessert. Der Median der mRS-Werte zeigte im Verlauf keine Besserung des klinischen Befundes (siehe Tab. 13).

		NIHSS1	NIHSS2	mRS1	mRS2	mRS3
Fallzahl	Gültig	8	7	8	8	8
	Fehlend	0	1*	0	0	0
Median		15	14	5	5	5
Perzentile	25	13	8	5	3	2
	50	15	14	5	5	5
	75	19	19	5	5	5

Tab. 13: Übersichtstabelle der Patienten mit Mediainfarkt und hämorrhagischer Transformation
NIHSS bei Aufnahme (NIHSS1) und Entlassung (NIHSS2)
mRS bei Aufnahme (mRS1), Entlassung (mRS2), nach drei Monaten (mRS3)
*fehlender Wert bei NIHSS2 durch Todesfall bedingt

Demgegenüber waren Patienten der Untergruppe Mediainfarkt ohne hämorrhagische Transformation im Durchschnitt weniger schwer betroffen. Das mittlere Alter betrug mit 65 Jahren ein Jahr weniger als in der gesamten Gruppe der Patienten mit Mediainfarkt. Der durchschnittliche initiale NIHSS war mit 10 Punkten um ein Drittel niedriger als in der Gruppe mit hämorrhagischer Transformation. In den Verlaufsbestimmungen des mRS zeigte sich eine Verbesserung um 3 Punkte auf einen mRS von 2 Punkten nach drei Monaten (Tab. 14).

		NIHSS1	NIHSS2	mRS1	mRS2	mRS3
Fallzahl	Gültig	13	13	13	13	13
	Fehlend	0	0	0	0	0
Median		10	10	5	4	2
Perzentile	25	7	3	5	3	1
	50	10	10	5	4	2
	75	14	13	5	5	4

Tab. 14: Übersichtstabelle der Patienten mit Mediainfarkt ohne hämorrhagische Transformation
NIHSS bei Aufnahme (NIHSS1) und Entlassung (NIHSS2)
mRS bei Aufnahme (mRS1), Entlassung (mRS2), nach drei Monaten (mRS3)

Diese Beobachtungen wurden einer statistischen Prüfung auf ihre Signifikanz unterzogen. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied des initialen NIHSS, der bei Patienten mit hämorrhagischer Transformation höher war als in der Gruppe ohne hämorrhagische Transformation. Hier zeigte der U-Test nach Mann, Whitney und Wilcoxon eine asymptotische Signifikanz von 0,013. Beim Vergleich des NIHSS bei Entlassung und der mRS-Werte ergab sich kein signifikanter Unterschied. In den NIHSS bei Entlassung konnte der Wert des verstorbenen Patienten nicht einfließen, da hier im Gegensatz zum mRS kein Punktwert für „Tod“ definiert ist.

Des Weiteren wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen den klinischen Verlaufsscores NIHSS bei Entlassung und mRS nach drei Monaten einerseits und dem Infarkt volumen andererseits bestand. Zwischen dem mRS nach drei Monaten und dem Infarkt volumen fand sich keine statistisch signifikante Korrelation. Es ließ sich jedoch eine hochsignifikante positive Korrelation zwischen dem NIHSS bei Entlassung und Infarkt volumen bestätigen mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman von 0,63 bei einer zweiseitigen Signifikanz von 0,004 (zugehöriges Streudiagramm siehe Abb. 31).

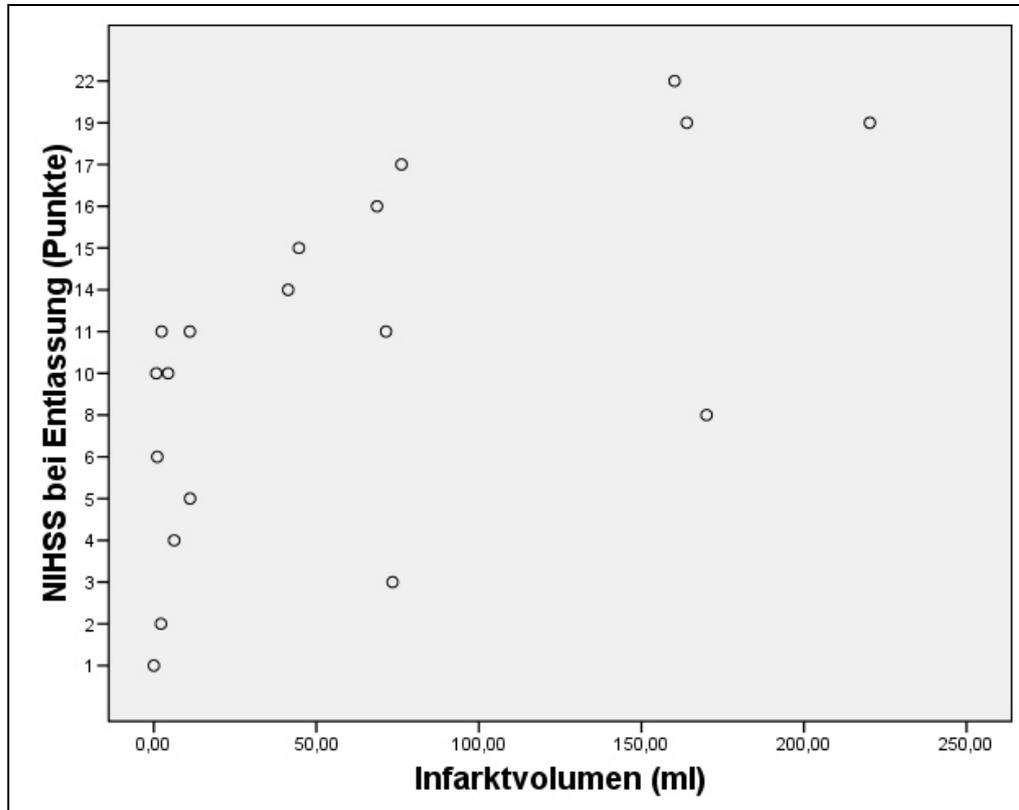


Abb. 31: Streudiagramm mit den Wertepaaren NIHSS bei Entlassung / Infarkt volumen im Kollektiv der Patienten mit Mediainfarkt

4 Diskussion

4.1 Zielsetzung, Material und Methoden

Die transkranielle Sonographie hat sich zu einer aus der modernen Schlaganfall-Diagnostik nicht mehr wegzudenkenden Methode bei Patienten mit Hirninfarkt entwickelt. Insbesondere der Nutzen der Farbduplexsonographie ist in Literatur und Praxis umfassend belegt (Bogdahn et al., 1990; Bogdahn et al., 1993; Kenton et al., 1997; Baumgartner, 1999; Gerriets et al., 1999a; Stolz et al., 1999; Gerriets et al., 2002). Zunehmend erobert sich auch die B-Bild Sonographie zur Hirnparenchymdarstellung ein breites Anwendungsgebiet, für Patienten mit Hirninfarkt insbesondere bei der Messung der Mittellinienverlagerung und der Erfassung von hämorrhagischen Transformationen (Becker et al., 1991; Seidel et al., 1993; Becker et al., 1993; Seidel et al., 1995a; Seidel et al., 1996; Mäurer et al., 1998; Gerriets et al., 1999b; Stolz et al., 1999; Becker und Berg, 2001; Walter et al., 2004; Seidel et al., 2005).

Die vorliegende Arbeit sollte durch sonographisches Monitoring von Patienten mit Mediainfarkt die Sicherheit der sonographischen Erfassung von hämorrhagischen Transformationen und Mittellinienverlagerungen prüfen sowie Informationen zu Auftreten und Verlauf von hämorrhagischen Transformationen liefern. Hierbei waren die sonographisch erarbeiteten Ergebnisse mit den Referenzmethoden CCT bzw. MRT zu vergleichen. Weiterhin sollten mögliche Zusammenhänge zwischen Auftreten und Verlauf von hämorrhagischen Transformationen, Mittellinienverlagerungen, dem Gefäßstatus - insbesondere der betroffenen A. cerebri media - und dem klinischem Verlauf der Patienten untersucht werden.

Der transkranielle Ultraschall ist eine einfache, kostengünstige, nicht-invasive Methode, die beliebig oft wiederholbar und somit für engmaschige Verlaufsuntersuchungen geeignet ist (Seidel et al., 1993). Da die Untersuchungen nur mit einer kleinen Sonde über dem Ohr ohne große Geräusentwicklung erfolgen und am Patientenbett durchführbar sind, ist der transkranielle Ultraschall für den Patienten weniger belastend als andere Bildgebungsverfahren. Bei uns wurde das Angebot zur Teilnahme an der Studie von den Patienten gut angenommen: Von den 39 Patienten, denen eine Teilnahme angeboten wurde – vorausgesetzt, dass sie ein ausreichendes transtemporales Schallfenster hätten - haben nur drei Patienten die Teilnahme abgelehnt bzw. abgebrochen. Die größte Einschränkung hinsicht-

lich der Studienteilnahme war ein unzureichendes transtemporales Schallfenster (9 von 39 Patienten: 23,1 %). In der Literatur ist diese Einschränkung der TCS für ca. 10-15% der Patienten beschrieben (Seidel et al., 1993; Seidel et al., 1995a; Mäurer et al., 1998).

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Vermessung der Mittellinie

Die Messung der lateralen Verlagerung von Mittellinienstrukturen (MLS = midline shift) als Maß des Hirnödems hat sich wegen ihrer engen Korrelation mit einem schlechteren klinischen Outcome bei Schlaganfallpatienten bewährt (Ropper, 1986; Horowitz et al., 1991). Die TCS wird als verlässliche Methode zur Kontrolle von Mittellinienverlagerungen beschrieben (Seidel et al., 1996; Woydt et al., 1996; Mäurer et al., 1998; Stolz et al., 1999; Gerriets et al., 1999b; Gerriets et al., 2001). In der Literatur finden sich hierbei Korrelationskoeffizienten zur Referenzmethode CT von 0,87 bis 0,93 (nach Gerriets et al., 2001). Mit einem Korrelationskoeffizienten nach Pearson von 0,77 bei 42 Wertepaaren lagen wir etwas unterhalb des Rahmens der übrigen Studien wie z.B. Stolz und Mitarbeiter, wo bei 122 Wertepaaren Korrelationskoeffizienten von $>0,9$ beschrieben werden (Stolz et al., 1999). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass in unserer Studie durch ein Zeitfenster von bis zu 24 Stunden zwischen sonographischer Messung und CT im Rahmen der Infarktdynamik größere Schwankungen zwischen den sonographischen und computer-tomographischen Werten auftreten als in der Studie von Stolz und al., der ein Zeitfenster von <12 Stunden zugrunde liegt, oder in der Studie von Gerriets et al. 2001 mit einem Zeitfenster von <6 Stunden. Außerdem weist unsere Studie mit nur einem Drittel der Wertepaare als Stolz et al. eine geringere statistische Power auf.

In unserer Studie erreichte die Mittellinienverlagerung bei den Patienten mit hämorrhagischer Transformation ihr Maximum an den Tagen 5 und 6. Dies korreliert gut mit den Ergebnissen anderer Studien (Shaw et al., 1959; Gerriets et al., 2001), wonach die Mittellinienverlagerung an den ersten drei Tagen zunimmt, in den Tagen 3 bis 5 ihr Maximum erreicht und dann langsam wieder abnimmt.

In der Gruppe der Patienten mit Mediainfarkt und hämorrhagischer Transformation fanden sich im Vergleich zur Gruppe der Patienten mit Mediainfarkt ohne hämorrhagische Trans-

formation (HT) signifikant höhere Werte der Mittellinienverlagerung. So wiesen die Patienten mit HT versus ohne HT einen 3,5fach höheren Mittelwert und 2fach höheren Median der Mittellinienverlagerung auf. Allerdings hatten die Patienten mit HT größere Infarkte als die Patienten ohne HT bei einem vierfach höherer Mittelwert des Infarktvolumens, und das Infarktvolumen korrelierte positiv mit der maximalen Mittellinienverlagerung. Ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten Rate von hämorrhagischer Transformation und großen Infarktgebieten ist in der Literatur bereits belegt (Pessin et al., 1991; Toni et al., 1996). So ist die vermehrte Mittellinienverlagerung bei unseren Patienten mit hämorrhagischer Transformation wahrscheinlich auf das im größeren Infarktareal stärker ausgeprägte Ödem zurückzuführen. Tierexperimentell ist ein möglicher Zusammenhang zwischen Ödem-bildung und einer durch das Blutgerinnsel bedingten Entzündungsreaktion beschrieben (Gong et al., 2000). Es ist nicht möglich, im vorliegenden Patientenkollektiv die durch das Infarktödem selbst bedingten von der durch die HT bedingten Mittellinienverlagerung zu differenzieren. Dafür wäre eine größere Fallzahl mit vergleichbaren Ausgangsbedingungen in den zu vergleichenden Gruppen der Patienten mit vs. ohne HT erforderlich. Nur in einem Fall (PG019, siehe 3.3.1 Beispiel 1, Seite 31) ließ sich die pathologische Mittellinienverlagerung eindeutig auf eine hämorrhagische Transformation des Subtypes PH2 zurückführen.

4.2.2 Infarktvolumetrie

Es zeigten sich - wie oben beschrieben - im Kollektiv der Patienten mit hämorrhagischer Transformation bei einem vierfach höheren Mittelwert deutlich größere Infarktvolumina als im Kollektiv der Patienten ohne hämorrhagische Transformation, auch fand sich eine positive Korrelation zwischen Infarktvolumen und maximaler Mittellinienverlagerung (Korrelationskoeffizient nach Pearson 0,62). Somit ist das Infarktvolumen eine entscheidende Einflussgröße auf die Mittellinienverlagerung, das Auftreten einer hämorrhagischen Transformation und den klinischen Verlauf der Patienten, die es zu berücksichtigen gilt.

4.2.3 Hämorrhagische Transformation

Das Phänomen der hämorrhagischen Transformation eines Infarktes ist von wissenschaftlichem Interesse, da das Auftreten einer hämorrhagischen Transformation zur klinischen

Verschlechterung führen kann und so die Hauptlimitation der intravenösen und intra-arteriellen Thrombolysetherapie darstellt (Fiorelli et al., 1999; Berger et al., 2001). Auch die Wahl der Sekundärprophylaxe nach einem stattgehabten Hirninfarkt wird von Auftreten und Ausmaß einer hämorrhagischen Transformation beeinflusst. CT-Studien zufolge finden sich hämorrhagische Transformationen bei 2%-43% aller Infarktpatienten, MRT-Studien zufolge liegen sogar noch höhere Raten bis 80% vor (nach Mayer et al., 2000). In unserer Studie ließ sich bei 38% der Patienten mit Mediainfarkt eine hämorrhagische Transformation im CT diagnostizieren. Damit befinden wir uns im beschriebenen Rahmen.

Es konnte in früheren Arbeiten bereits gezeigt werden, dass es möglich ist, intracerebrale Blutungen und exemplarisch auch die hämorrhagische Transformation von ischämischen Infarkten mit der TCS darzustellen (Becker et al., 1993; Seidel et al., 1993; Seidel et al., 1995b; Mäurer et al., 1998). Eine Arbeit unserer Studiengruppe von 2005 ermittelte bei 11 Patienten mit computertomographisch gesicherter hämorrhagischer Transformation eine Sensitivität der TCS von 91% sowie eine Spezifität von 95% (Seidel et al., 2005). Unsere Studie ergab bei geringerer Fallzahl (8 Patienten mit HT im CT) eine Sensitivität von 88% bzw. eine Spezifität von 94%. In einem Fall war die Erkennung einer HT bei corticaler Lage und kleinem Areal nicht möglich. Es ist als Limitation der TCS bekannt, dass schmale kortikale Hämorrhagien nicht klar abgegrenzt werden können von dem echogenen Erscheinungsbild der Grenzzone zwischen Cortex und Subarachnoidalraum (Seidel et al., 1993; Seidel et al., 2005).

Über den Verlauf von hämorrhagischen Transformationen ist bislang nur wenig bekannt. Es gibt unseren Wissens keine Studien, die den Verlauf über einen längeren Zeitraum hinweg engmaschig dokumentieren, zum einen wegen des hohen Kosten- bzw. Nebenwirkungsfaktors von seriellen MRT- bzw. CT-Untersuchungen, zum anderen, weil die Eignung des transkraniellen Ultraschalls für diese Fragestellung noch nicht ausreichend beschrieben wurde. Unsere Studie war mit ihren engmaschigen Kontrolluntersuchungen darauf ausgerichtet, Aufschluss über den Verlauf von Größe und Echomorphologie von hämorrhagischen Transformationen in der Frühphase des akuten Hirninfarkts zu geben. Es zeigte sich folgende Dynamik: Zunahme der maximalen Fläche der HT zwischen Tag 2 und 10, konstante Signalintensität zwischen Tag 1 und 6, im weiteren Verlauf Abnahme der Signalintensität. Dieser interessante Befund von Größenzunahme einerseits und Signalintensitätsabnahme andererseits könnte bedingt werden durch den Abtransport der Blutbestandteile aus dem Gebiet der hämorrhagischen Transformation ins umliegende

Hirnparenchym durch Makrophagen. Als alternative Erklärung wäre eine Zunahme der Blutung mit geringerer Intensität zu diskutieren.

Beim Parkinsonsyndrom konnte bereits gezeigt werden, dass mit der TCS sehr sensibel kleinste Mengen von Eisen nachgewiesen werden können (Walter et al., 2004). Daher könnte es möglich sein, dass der durch die Aufnahme der Blutkomponenten bedingte geringe Eisengehalt der Makrophagen bei Patienten mit hämorrhagischer Transformation gescannt werden konnte. Unser Erklärungsmodell könnte Informationen liefern zur Pathophysiologie der Hirnregeneration nach hämorrhagischer Transformation bei Hirninfarkt. Tierexperimentelle Studien bei Ratten, die sich mit der auf intercerebrale Blutungen folgenden Entzündungsreaktion beschäftigen, beschreiben die Einblutung als starken Stimulus für eine Entzündungsreaktion mit Einwanderung von Entzündungszellen in das Blutungsgebiet (Del Bigio et al., 1996; Gong et al., 2000; Kowianski et al., 2003; Belayev et al., 2003). Die Invasion des Blutungsareales von außen nach innen durch Makrophagen beginnt nach 48 Stunden, nach 72 Stunden sind eisenbeladene Makrophagen nachweisbar (Del Bigio et al., 1996).

Unsere Ergebnisse zum Verlauf von hämorrhagischen Transformationen weichen ab vom in der Literatur beschriebenen morphologischen Verlauf von primären intracerebralen Blutungen. Hierbei zeigt sich sonographisch in den ersten Tagen ein scharf demarkiertes Hämatom, dessen Ränder dann im Verlauf zunehmend unscharf werden, ab Mitte der zweiten Woche erscheint das Hämatom im sogenannten kapsulären Stadium im Inneren echoarm, umgeben von einem echodensen Randsaum (Enzmann et al., 1981; Seidel et al. 1993). Diesen Verlauf konnten wir bei den beiden exemplarisch untersuchten Patienten mit intracerebraler Blutung bestätigen. Bei den Patienten mit hämorrhagischer Transformation war zwar eine zunehmende Unschärfe des Randsaums zu verzeichnen, die Minderung der Signalintensität folgte jedoch keinem kapsulären Muster. Möglicherweise liegt bei der hämorrhagischen Transformationen bei geringerer Menge von ins Gewebe freigesetztem Blut und zusätzlicher ischämischer Komponente ein eigenständiger Verlauf vor.

4.2.4 Farbduplexsonographische Verlaufsuntersuchungen

In unseren engmaschigen Kontrolluntersuchungen der Strömungsverhältnisse in der symptomatischen A. cerebri media konnten Phänomene wie Rekanalisation nach Verschluss, Stenosen, Hyperperfusion, Kollateralisation erfasst werden. In einem Fall wurde eine späte

spontane Rekanalisation mit nachfolgender, zum Tode führender Einblutung beobachtet (PG019, siehe 3.3.1 Beispiel 1, Seite 31).

Unsere Studie sollte unter anderem Informationen zu einem in der Literatur diskutierten Zusammenhang zwischen Rekanalisationszeit und hämorrhagischen Transformationen liefern. In Rattenmodellen konnte gezeigt werden, dass die Zeit bis zur Gefäßwiedereröffnung eine wichtige Determinante für das Auftreten einer hämorrhagischen Transformation darstellt (Zhang et al., 1998; Fagan und Garcia, 1999). Dies ließ sich jedoch bei Menschen lange nicht bestätigen (Zanette et al., 1995; Toni et al., 1998), und konnte erst neuerdings in einer Studie demonstriert werden (Molina et al., 2001). Wir können bei einer sehr geringen Fallzahl und starken Streuung der Werte zu dieser Diskussion nichts beitragen. In der Zusammenschau unserer Daten mit den Daten einer Vorgängerdoktorarbeit (Albers, 2004) ließ sich jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen Rekanalisation eines proximalen Mediaverschlusses und Auftreten von hämorrhagischer Transformation zeigen (Seidel et al., 2007).

Zusätzlich erschwerte wurde der Versuch, Zusammenhänge herzustellen, von der Tatsache, dass ein Teil des Patientenkollektives lysiert worden war. Die Thrombolyse stellt einen unabhängigen Risikofaktor für Blutungen jeglicher Art und somit auch für hämorrhagische Transformationen dar. Diese treten zu einem früheren Zeitpunkt als bei Spontanverläufen auf (Larrue et al., 1997). Auch dies ließ sich in der Datenzusammenschau demonstrieren: Es fand sich bei Patienten mit Thrombolysetherapie eine frühere Rekanalisation sowie ein früheres Auftreten von hämorrhagischen Transformationen (Abb. 32 und 33).

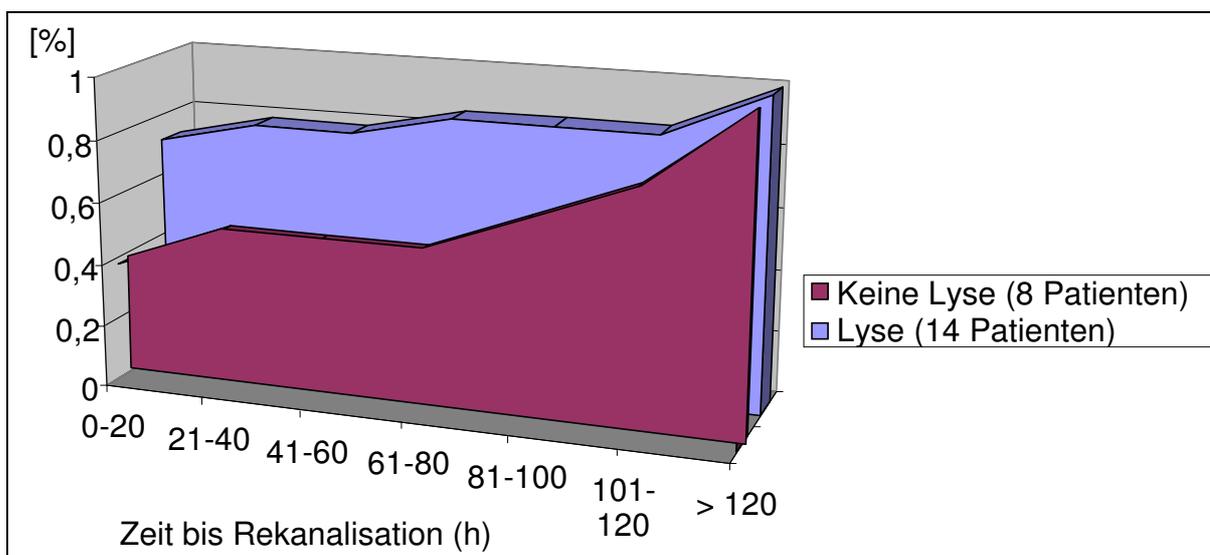


Abb. 32: Vergleich der Zeit bis zur Rekanalisation im Kollektiv der Patienten mit akutem Hirninfarkt bei proximalem A.cerebri media-Verschuß mit tPA-Thrombolysebehandlung (blau) vs. ohne (lila), aus Seidel et al, 2007

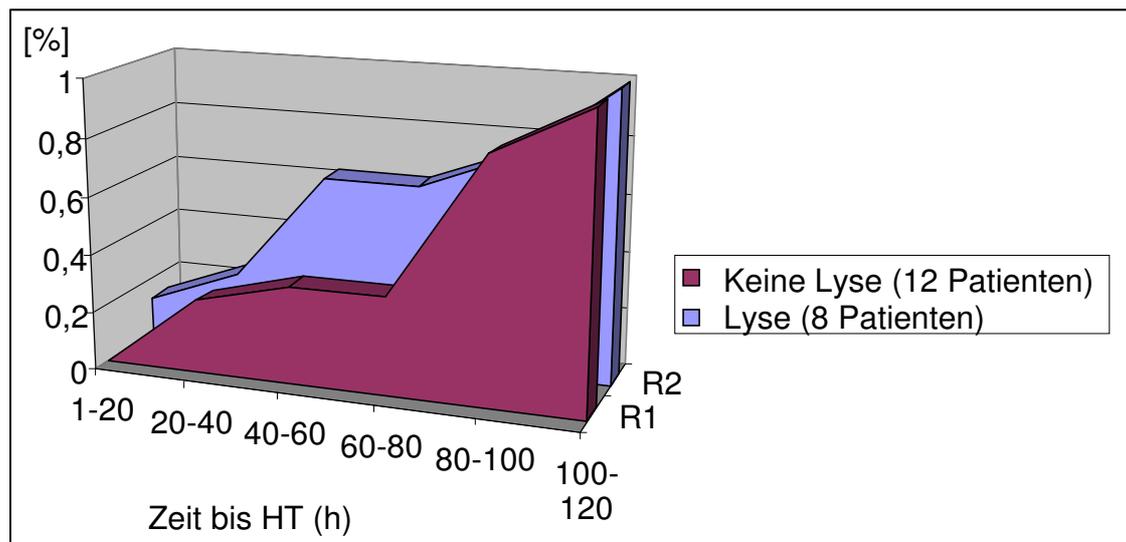


Abb. 33: Vergleich der Zeit bis zur Erkennung der hämorrhagischen Transformation (HT) im Kollektiv der Patienten mit akutem Hirninfarkt mit tPA-Thrombolysebehandlung (blau) vs. ohne (lila) aus Seidel et al., 2007

4.2.5 Funktionelles Outcome

Die prognostischen Auswirkungen von hämorrhagischen Transformationen bei ischämischen Infarkten sind Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion. Die Prognose ist abhängig vom Typ der hämorrhagischen Transformation. Es konnten Hinweise dafür gefunden werden, dass geringgradige hämorrhagische Transformationen vom Typ HI bei lysierten Patienten sogar auf ein vorteilhaftes Outcome hindeuten, da sie quasi ein Effekt der erfolgreichen frühen Reperfusion anzeigen (Fiorelli et al., 1999; Berger et al., 2001). Nur für den schwereren Subtyp des parenchymalen Hämatoms (PH2) ist davon auszugehen, dass es den klinischen Verlauf von ischämischen Schlaganfällen signifikant verschlechtert (Del Zoppo et al., 1992; die NINDS rt-PA Stroke Study Group, 1995; Hacke et al., 1998; Fiorelli et al., 1999). Fiorelli und Mitarbeiter fanden kein erhöhtes Risiko von früher neurologischer Verschlechterung, Tod oder Behinderung bei den HT-Subtypen HI1, HI2 und PH1. Lediglich die schwerste Ausprägung einer hämorrhagischen Transformation, die PH2 (>30% des Infarktgebietes mit signifikanter Raumforderung), hatte einen sehr ungünstigen Einfluss auf den frühen neurologischen Verlauf und das Mortalitätsrisiko innerhalb von 3 Monaten (Fiorelli et al., 1999; Berger et al., 2001).

Auch in den großen Studien fiel die Differenzierung schwer, ob eine neurologische Verschlechterung durch die hämorrhagische Transformation selbst oder durch den massiven Infarkt und das ischämische Ödem mit koinzidenteller HT zurückzuführen ist. Verkompli-

zierend kommt hinzu, dass ein schlechter initialer klinischer Score und große Infarktgröße Risikofaktoren für das Auftreten und Ausmaß einer hämorrhagischen Transformation sind (Mayer et al., 2000; Berger et al., 2001). In unserer Studie, die zusätzlich durch ihre kleine Fallzahl eingeschränkt ist, stießen wir hier an unsere Grenzen. Unsere Patienten mit hämorrhagischer Transformation hatten sowohl ein größeres Infarktvolumen mit entsprechend stärkerem raumfordernden Effekt und Mittellinienverlagerung wie auch einen höheren initialen NIHSS-Punktwert als die Patienten ohne hämorrhagische Transformation. Es bestand eine deutliche Beziehung zwischen dem Infarktvolumen und dem NIHSS bei Entlassung. Nur in einem Fall (PG019) konnte eine klinische Verschlechterung eindeutig auf das Auftreten einer hämorrhagischen Transformation des Subtyps PH2 zurückgeführt werden. Es verstarb nur der Patient mit PH2 während des Aufenthalts in der Uniklinik, zwei weitere Patienten mit geringergradigeren hämorrhagischen Transformationen starben in bzw. kurz nach der Rehabilitationsmaßnahme. Es ließ kein signifikanter Unterschied im klinischen Verlauf der beiden Patientengruppen feststellen. Allerdings konnte der während des Klinikaufenthalts verstorbene Patient (PG019) nicht in die Wertung des NIHSS bei Entlassung einfließen, da im NIHSS kein Punktwert für „Tod“ definiert ist.

4.3 Fazit

Es ließ sich mit dieser Arbeit zeigen, dass die TCS eine geeignete Methode zur zeitnahen Erfassung und Verlaufsbeobachtung von hämorrhagischen Transformationen, Mittellinienverlagerungen und dem Gefäßbefund bei Mediainfarkten darstellt. Ferner konnten neue Informationen zur Dynamik von hämorrhagischen Transformationen in der Frühphase des ischämischen Schlaganfalls gewonnen werden. Es ließ sich zeigen, dass Größe und Echointensität von hämorrhagischen Transformationen im Verlauf Änderungen unterworfen sind, die sich von der bei primären intracerebralen Blutungen beobachteten Dynamik unterscheiden. Die beobachtete Größenzunahme bei paralleler Echointensitätsabnahme könnte Ausdruck einer Aufnahme der Blutkomponenten durch Makrophagen und deren Abwanderung ins umliegende Gewebe sein. Wir konnten bestätigen, dass sich im Kollektiv der Patienten mit hämorrhagischer Transformation größere Infarktvolumina und ein schlechterer initialer klinischer Score finden lassen, und dass das klinische Outcome im Verlauf durch das Vorhandensein von hämorrhagischen Transformationen mit Ausnahme

des Subtyps PH2 nicht beeinflusst wird. Wir konnten keinen Beitrag liefern zur derzeit aktuellen Diskussion, ob ein Zusammenhang zwischen Rekanalisationszeit und hämorrhagischer Transformation besteht. Hierbei war eine geringe Fallzahl unsere größte Schwierigkeit, die aber wegen des großen Aufwands seitens des Untersuchers angesichts der nötigen Engmaschigkeit der Kontrolluntersuchungen nicht mehr erweitert werden konnte. In der Zusammenschau unserer Daten mit den Daten einer Vorgängerdoktorarbeit (Albers, 2004) ließ sich jedoch ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Rekanalisation eines proximalen Mediaverschlusses und Auftreten von hämorrhagischer Transformation zeigen (Seidel et al., 2007; siehe Seite 53f).

5 Zusammenfassung

Mit der vorliegenden Arbeit sollten die Möglichkeiten der transkraniellen Sonographie bei der Verlaufsbeobachtung von akuten Mediainfarkten untersucht werden. Es sollte insbesondere die Eignung des Ultraschalls zur Erfassung von hämorrhagischen Transformationen und Mittellinienverlagerung überprüft werden, Aussagen zu Verlauf und Dynamik von hämorrhagischen Transformationen und ihrer klinischen Relevanz getroffen werden sowie dem Zusammenhang zwischen hämorrhagischen Transformationen und Mittellinienverlagerungen bzw. der Rekanalisationszeit nachgegangen werden.

Hierzu wurden 25 Patienten mit Verdacht auf akuten Mediainfarkt in die Studie aufgenommen und exemplarisch 2 Patienten mit primärer intracerebraler Blutung mit untersucht. 9 Patienten konnten wegen mangelndem Schallfenster, 3 wegen Ablehnung der Studienteilnahme nicht in die Studie eingeschlossen werden. Computertomographisch gesichert, setzte sich das Patientenkollektiv aus 21 Patienten mit Mediainfarkt sowie vier Patienten mit TIA, Ponsinfarkt, Thalamusinfarkt, Infarkt im Gebiet der A. choroidea anterior zusammen. Das Studiendesign sah für den Regelfall (Mediainfarkt ohne hämorrhagische Transformation) sechs Untersuchungen an den Tagen 1,2,3,4,6 und 8 nach Aufnahme sowie ein Telefoninterview mit Erhebung des mRS drei Monate nach Entlassung vor. Zeigte ein Patient in den ersten vier Untersuchungen Hinweise auf eine hämorrhagische Transformation, wurden die Verlaufsuntersuchungen bis zur Entlassung aus der Neurologie täglich fortgesetzt. In jedem Untersuchungsgang wurde eine B-Bild-Untersuchung auf hämorrhagische Transformation, eine Vermessung der Mittellinienverlagerung (MLS), eine farbduplexsonographische Messung der Flussgeschwindigkeiten in der A. cerebri media der betroffenen Seite sowie eine Erhebung des mRS durchgeführt. In der initialen und in der Untersuchung bei Entlassung wurde der NIHSS bestimmt. Es wurden insgesamt 174 Untersuchungen durchgeführt. 8 der 21 Patienten mit Mediainfarkt entwickelten eine computertomographisch gesicherte hämorrhagische Transformation.

Wir konnten zeigen, dass der transkranielle Ultraschall eine geeignete Methode zur Erfassung und Verlaufsbeurteilung von Mittellinienverlagerungen und hämorrhagischen Transformationen ist. Für die Mittellinienverlagerung konnte im Vergleich zur Referenzmethode der Computertomographie ein Korrelationskoeffizient nach Pearson von 0,77 ermittelt werden. Dies stellt im Vergleich zu den bisherigen Studien ein etwas schlechteres

Ergebnis dar (Korrelationskoeffizienten von 0,87-0,93), was möglicherweise auf unsere geringere Power und eher großzügiges Zeitfenster zurückzuführen ist. Für die Erkennung einer hämorrhagischen Transformation zeigte eine Sensitivität von 0,88 bei einer Spezifität von 0,94 eine gute Diagnosesicherheit im Vergleich zum CCT an.

Weiter ließ sich zeigen, dass hämorrhagische Transformationen in der Frühphase von ischämischen Infarkten einer bestimmten Dynamik unterworfen sind. Es fand sich eine Größenzunahme des hämorrhagisch infarzierten Gebiets in den Tagen 2-10 sowie eine bis Tag 6 konstante, danach im Verlauf abnehmende Echointensität. Als Erklärungsmodell wurde eine Theorie entwickelt, nach der in das Blutungsgebiet einwandernde Makrophagen die eisenhaltigen Blutkomponenten aufnehmen, um dann wieder ins umliegende Parenchym abzuwandern. Der geringfügige Eisengehalt dieser in die nähere Umgebung gewanderten Makrophagen ließ sich möglicherweise in unseren Untersuchungen als Größenzunahme der hämorrhagischen Transformation nachweisen, die abnehmende Echointensität wäre dann durch den Abtransport von signalreichem Bluteisen erklärt. In der Literatur ist die Einwanderung von Makrophagen in Blutungsareale wie auch die Möglichkeit der Erfassung von kleinsten Eisenmengen im Ultraschall belegt.

Wir konnten bestätigen, dass Patienten mit hämorrhagischer Transformation tendenziell größere Infarkte mit stärkerer Mittellinienverlagerung und schlechtere initiale klinische Scores aufweisen. Eine signifikante Beeinflussung des klinischen Verlaufs durch hämorrhagische Transformation ließ sich nicht belegen, was im Einklang mit der aktuellen Literatur steht. Auch der klinisch verheerende Effekt einer hämorrhagischen Transformation des Subtyps PH2 konnte in einem Fall beobachtet werden. In unserer Studie waren zwar Gefäßphänomene und Rekanalisation von A.cerebri media-Verschlüssen gut zu erfassen. Wir konnten jedoch einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von hämorrhagischen Transformationen und der Rekanalisationszeit nur in Zusammenschau mit Daten einer weiteren Studie der Arbeitsgruppe finden. Hier stießen wir an die Grenzen unseres Studiendesigns. Wünschenswert wären Studien mit größeren Fallzahlen, die allerdings mit beträchtlichem Aufwand für den Untersucher verbunden wären.

Diese Arbeit konnte einen Beitrag zum pathophysiologischen Verständnis der hämorrhagischen Transformation liefern und zeigen, dass der transkranielle Ultraschall zur Diagnose und Verlaufsbeobachtung von hämorrhagischen Transformationen und Mittel-

linienverlagerungen geeignet ist. Da das Vorliegen einer hämorrhagischen Transformation Auswirkungen auf die Wahl der Sekundärprophylaxe von Hirninfarkten hat, könnte der Ultraschall als schnelle und kostengünstige Alternative zu den Schnittbildverfahren in Zukunft besonders in den Fällen von Vorteil sein, in denen eine teure Kontrollschnittbildgebung von Mediainfarkten aus Kostengründen unterlassen werden muss oder der Patient nicht zum Schnittbildsystem transportiert werden kann, sondern aus medizinischen Gründen nur unter Überwachungsbedingungen am Krankenbett untersucht werden kann.

6 Literaturverzeichnis

Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H:

Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries

J Neurosurg 1982;57:769-772

Albers T:

Transkraniall-sonografische Untersuchungen von Patienten mit akutem Infarkt der Arteria cerebri media unter besonderer Berücksichtigung der Hirnperfusionsdarstellung mit dem Harmonic-Imaging-Verfahren

Med. Diss. Lübeck 2004

Bamford J, Dennis M, Sandercock P, Burn J, Warlow C:

The frequency, causes and timing of death within 30 days of a first stroke: the Oxfordshire community stroke project

J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990;53:824-829

Baumgartner RW, Arnold M, Gonner F, Staikow I, Herrmann C, Rivoir A, Muri RM:

Contrast-enhanced color-coded duplex sonography in ischemic cerebrovascular disease
Stroke 1997;28:2473-8

Baumgartner RW:

Transcranial color-coded duplex sonography TCCS

J Neurol 1999;246:637-647 Steinkopff Verlag 1999

Becker G, Winkler J, Bogdahn U:

Transcranial color-coded real time sonography in adults. Part 2: Cerebral hemorrhage and tumors

Ultraschall Med 1991;12:211-7

Becker G, Berg D:

Neuroimaging in basal ganglia disorders: Perspectives for transcranial ultrasound
Mov Disord 2001;16:23-32

Belayev L, Saul I, Curbelo K, Busto R, Belayev A, Zhang Y, Riyamongkol P, Zhao W,
Ginsberg MD:

Experimental intracerebral hemorrhage in the mouse: histological, behavioral, and
hemodynamic characterization of a double-injection model
Stroke 2003;34:2221-2227

Berger C, Fiorelli M, Steiner T, Schabitz WR, Bozzao L, Bluhmki E, Hacke W, von
Kummer R:

Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic?
Stroke 2001;32:1330-5

Berland LL, Bryan CR, Sekar BC:

Sonographic examination of the adult brain
J Clin Ultrasound 1988;16:337-345

Bogdahn U, Becker G, Winkler J, Greiner K, Perez J, Meurers B:

Transcranial color-coded real-time sonography in adults
Stroke 1990;21:1680-1688

Bogdahn U, Becker G, Schlieff R, Reddig J, Hassel W:

Contrast-enhanced transcranial color-coded realtime sonography
Stroke 1993;24:676-684

Bühl A, Zöfel P:

SPSS 12 – Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows
9. Auflage, Pearson Studium, München 2005

Del Bigio MR, Yan HY, Buist R, Peeling J:

Experimental intracerebral hemorrhage in rats: magnetic resonance imaging and histopathological correlates
Stroke 1996;27:2312-2320

Del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, Wolpert SM, Furlan AJ, Ferbert A, Alberts MJ, Zivin JA, Wechsler L, Busse O, Greenlee R Jr, Brass L, Mohr JP, Feldmann E, Hacke W, Kase CS, Biller J, Gress D, Otis SM:

Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke
Ann Neurol 1992;32:78-86

Doppler C:

Über das farbige licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels
k. böhm. Ges. d. Wiss. (V Folge, Bd.2), Prag 1842

Dussik KT:

Über die Möglichkeit, hochfrequente mechanische Schwingungen als diagnostisches Hilfsmittel zu verwenden
Ges Neurol Psychiatr 1942;174:153-168

Enzmann DR, Britt RH, Buxton JL, Wilson DA:

Natural history of experimental intracerebral hemorrhage
Am J Neuroradiol 1981;2:517-526

Fagan SC, Garcia JH:

Hemorrhagic transformation in focal cerebral ischemia: influence on time to artery reopening and tissue plasminogen activator
Pharmacotherapy 1999;19:139-142

Fiehler J, Remmele C, Kucinski T, Rosenkranz M, Thomalla G, Weiller C, Zeumer H, Röther J:

Reperfusion after severe local perfusion deficit precedes hemorrhagic transformation: An MRI study in acute stroke patients
Cerebrovasc Dis 2005;19:117-124

Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, Del Zoppo GJ, Larrue V, Lesaffre E, Ringleb AP, Lorenzano S, Manelfe C, Bozzao L:

Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort
Stroke 1999;30:2280-4

Gerriets T, Seidel G, Fiss I, Modrau B, Kaps M

Contrast-enhanced transcranial color-coded duplex sonography. Efficiency and validity
Neurology 1999a;52:1133-7

Gerriets T, Stolz E, Modrau B, Fiss I, Seidel G, Kaps M:

Sonographic monitoring of midline shift in hemispheric infarctions.
Neurology 1999b;52:45-9

Gerriets T, Postert T, Goertler M, Stolz E, Schlachetzki F, Sliwka U, Seidel G, Weber S, Kaps M:

DIAS I: Duplex-Sonographic Assessment of the Cerebrovascular Status in Acute Stroke
Stroke 2000;31:2342-2345

Gerriets T, Stolz E, Konig S, Babacan S, Fiss I, Jauss M, Kaps M:

Sonographic monitoring of midline shift in space-occupying stroke: an early outcome predictor.
Stroke 2001;32:442-7

Gerriets T, Goertler M, Stolz E, Postert T, Sliwka U, Schlachetzki F, Seidel G, Weber S, Kaps M, for the Duplexsonography in Acute Stroke (DIAS) study group:

Feasibility and validity of transcranial duplex sonography in patients with akute stroke
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;73:17-20

Gong C, Hoff JT, Keep RF:

Acute inflammatory reaction following experimental intracerebral hemorrhage in rat
Brain Research 2000;871:57-65

Guggenmoos-Holzmann I, Wernecke KD

Medizinische Statistik

Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin Wien 1996

Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Hoxter G, Mahagne M, Hennerici M, et al.:

Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)

JAMA 1995;274:1017-1025

Horowitz SH, Zito JL, Donnarumma R, Patel M, Alvir J:

Computed tomographic-angiographic findings within the first five hours of cerebral infarction

Stroke 1991;22:1245-1253

Hounsfield GN:

Computerized transverse axial scanning (tomography) Part 1

Description of system

Br J Radiol 1973;46:1016-1022

Kenton AR, Martin PJ, Abbott RJ, Moody AR:

Comparison of transcranial color-coded sonography and magnetic resonance angiography in acute stroke

Stroke 1997;28:1601-1606

Klötzsch C, Diehl RR:

Neurosonologische Diagnostik

In: Berlit P, Klinische Neurologie

Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 1999, S. 125-147

Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU:

Incidence, Etiology and Long-Term Prognosis of Stroke

Fortschr Neurol Psychiatr 2002;70:657-62

Kowianski P, Karwacki Z, Dziewiatkowski J, Domaradzka-Pytel B, Ludkiewicz B, Wojcik S, Litwinowicz B, Narkiewicz O, Morys J:

Evolution of microglial and astroglial response during experimental intracerebral haemorrhage in the rat

Folia Neuropathol 2003;41:123-130

Larrue V, von Kummer R, Del Zoppo G, Bluhmki E:

Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study.

Stroke 1997;28:957-960

Masuhr KF, Neumann M:

Neurologie, Teil B, Durchblutungsstörungen des Gehirns und Rückenmarks

In: Bob K und Bob A, Duale Reihe

5. Aufl., Thieme, Stuttgart 2004, S. 388-406

Mäurer M, Shambal S, Berg D, Woydt M, Hofmann E, Georgiadis D, Lindner A, Becker G:

Differentiation between intracerebral hemorrhage and ischemic stroke by transcranial color-coded duplex-sonography.

Stroke 1998;29:2563-7

Mayer TE, Schulte-Altendorneburg G, Droste DW, Bruckmann H:

Serial CT and MRI of ischaemic cerebral infarcts: frequency and clinical impact of haemorrhagic transformation.

Neuroradiology 2000;42:233-9

Molina CA, Montaner J, Abilleira S, Ibarra B, Romero F, Arenillas JF, Alvarez-Sabin J:

Timing of spontaneous recanalization and risk of hemorrhagic transformation in acute cardioembolic stroke

Stroke 2001;32:1079-1084

NINDS rt-PA Stroke Study Group:

Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke

N Engl J Med 1995;333:1581-1587

Pessin MS, Teal PA, Caplan LR:

Hemorrhagic infarction: guilty by association?

Am J Neuroradiol 1991;12:1123-1126

Ropper AH:

Lateral displacement of the brain and level of consciousness in patients with an acute hemispherical mass

N Eng J Med 1986;314:953-958

Rudolf J, Grond M:

Versorgung des akuten Hirninfarkts

In: Berlit P, Klinische Neurologie

Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 1999, S. 988-1017

Seidel G, Kaps M, Dorndorf W:

Transcranial color-coded duplex sonography of intracerebral hematomas in adults.

Stroke 1993;24:1519-27

Seidel G, Kaps M, Gerriets T, Hutzelmann A:

Evaluation of the ventricular system in adults by transcranial duplex sonography.

J Neuroimaging 1995a;5:105-8

Seidel G, Kaps M, Gerriets T:

Potential and limitation of transcranial color-coded sonography in stroke patients

Stroke 1995b;26:2061-2066

Seidel G, Gerriets T, Kaps M, Missler U:

Dislocation of the third ventricle due to space-occupying stroke evaluated by transcranial duplex sonography.

J Neuroimaging 1996;6:227-30

Seidel G, Albers T, Meyer K, Wiesmann M:

Perfusion Imaging in acute middle cerebral artery infarction

Ultrasound Med Biol 2003;29:1245-1251

Seidel G, Cangür H, Albers T, Meyer-Wiethe K:

Transcranial sonographic monitoring of hemorrhagic transformation in patients with acute middle cerebral artery infarction

J Neuroimaging 2005;15:326-330

Seidel G, Meyer-Withe K, Cangür H, Burgemeister A:

Sonographic monitoring of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke

Cerebrovasc Dis 2006; 21:109

Seidel G, Seidel G, Meyer-Wiethe K, Cangür H, Burgemeister A, Albers T.:

Time course of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke evaluated by transcranial ultrasound

Cerebrovasc Dis 2007; 2365

Shaw CM, Alvord EC, Berry RG:

Swelling of the brain following ischemic infarction with arterial occlusion

Arch Neurol 1959;1:161-177

Stahel WA:

Statistische Datenanalyse – Eine Einführung für Naturwissenschaftler

2. Auflage, Vieweg, Braunschweig Wiesbaden 1999

Stolz E, Gerriets T, Fiss I, Babacan S, Seidel G, Kaps M:

Comparison of transcranial color-coded duplex sonography and cranial CT measurements for determining third ventricle midline shift in space-occupying stroke

Am J Neuroradiol 1999;20:1567-1571

Toni D, Fiorelli M, Bastianello S, Sacchetti ML, Sette G, Argentino C, Montinaro E, Bozzao L:

Hemorrhagic transformation of brain infarct: predictability in the first 5 hours from stroke onset and influence on clinical outcome

Neurology 1996;46:341-345

Toni D, Fiorelli M, Zanette EM, Sacchetti ML, Salerno A, Argentino C, Solaro M, Fieschi C:
Early spontaneous improvement and deterioration of ischemic stroke patients: a serial
study with transcranial Doppler ultrasonography
Stroke 1998;29:1144-1148

Toutenburg H, Heumann C:
Deskriptive Statistik – Eine Einführung in Methoden und Anwendungen mit SPSS
5. Auflage, Springer, Berlin Heidelberg 2006

Walter U, Dressler D, Benecke R:
Hirnparenchym-Sonographie zur Früh- und Differentialdiagnostik der Parkinson-
Krankheit
Akt Neurol 2004;31:325-332

Weiß C:
Basiswissen medizinische Statistik
2. Auflage, Springer, Berlin Heidelberg 2002

Wiesner G, Grimm J, Bittner E:
Schlaganfall: Prävalenz, Inzidenz, Trend, Ost-West-Vergleich. Erste Ergebnisse Aus
Dem Bundes-Gesundheitssurvey 1998.
Gesundheitswesen 1999;61:79-84.

Woydt M, Greiner K, Perez J, Becker G, Krone A, Roosen K:
Transcranial duplex-sonography in intracranial hemorrhage. Evaluation of transcranial
duplex-sonography in the diagnosis of spontaneous and traumatic intracranial
hemorrhage.
Zentralbl Neurochir 1996;57:129-35

Zanette EM, Roberti C, Mancini G, Pozzilli C, gragoni M, Toni D:
Spontaneous middle cerebral artery reperfusion in ischemic stroke: a follow-up study
with transcranial Doppler
Stroke 1995;26:430-433

Zhang RL, Chopp M, Zhang ZG, Divine G:

Early (1h) administration of tissue plasminogen activator reduces infarct volume without increasing hemorrhagic transformation after focal cerebral embolization in rats

J Neurol Sci 1998;160:1-8

Zink C:

Ultraschall-Lexikon

Blackwell Wissenschaftsverlag, Berlin Wien 1998

7 Anhang

7.1 Klinische Scores

a) Modified RANKIN-SCALE (mRS)

0	No symptoms at all.
1	No significant disability despite symptoms: able to carry out all usual duties and activities.
2	Slight disability : unable to carry out all previous activities but able to look after own affairs without assistance.
3	Moderate disability : requiring some help, but able to walk without assistance.
4	Moderately severe disability : unable to walk without assistance, and unable to attend on own bodily needs without assistance
5	Severe disability : bedridden, incontinent, and requiring constant nursing care and attention.
6	Death

b) NIH-STROKE SCALE (NIHSS)– Deutsche Kurzfassung

1a Bewußtsein	0=wach 1= somnolent 2=soporös 3=komatös
1b Fragen	0=beide Fragen (akt. Monat / Alter d. Patienten) korrekt 1=eine korrekt 2=beide inkorrekt
1c Aufforderungen	0=beide Aufforderungen (Augen auf / Hand schließen) korrekt 1=eine korrekt 2=beide inkorrekt
2 Bulbusbewegung	0=oB 1=partielle Blickparese 2=komplette B. oder fixierte Deviation conjugée
3 Gesichtsfeld	0=oB 1=partielle Hemianopsie 2=komplette H. 3=bilaterale H.
4 Facialisparese	0=oB 1=diskrete Parese 2=ausgeprägte P. 3=komplette P.
5 Arm	0=oB oder 9*= nicht beurteilbar (Amputation o.ä.) 1=Pronieren oder Absinken über 10s 2=kann nicht über 10s gehalten werden 3=keine Kraftentfaltung gegen Schwerkraft 4=keine willkürliche Bewegung

6 Bein	0=oB oder 9*=nicht beurteilbar (Amputation o.ä.) 1=Absinken über 5s 2=kann nicht über 5s gehalten werden 3=keine Kraftentfaltung gegen Schwerkraft 4=keine willkürliche Bewegung
7 Ataxie	0=oB 9*=nicht beurteilbar (Amputation, Koma, Hemiplegie) 1=Ataxie einer Extremität 2=Ataxie zweier Extremitäten
8 Sensibilität	0=oB 1=leichtes o. mäßiges Defizit mehr als einer Extremität 2=schweres o. vollständiges Defizit einer Körperseite
9 Sprache	0=oB oder 9*=nicht beurteilbar (Intubation, Koma, globale Aphasie) 1=leichte bis mäßige Aphasie 2=schwere A. 3=Jargon / keine Sprache
10 Sprechen	0=oB oder 9*=nicht beurteilbar (Intubation o.ä.) 1=leichte bis mäßige Dysarthrie 2=schwere D.
11 Neglekt	0=oB 1=Aufmerksamkeitsstörung für visuelle oder sensible Qualitäten einer Seite 2=A. für Qualitäten beidseits
SUMME	Maximum: 34 (*9 wird eingetragen, aber nicht zum Score gezählt)

7.2 Graphiken zur hämorrhagischen Transformation

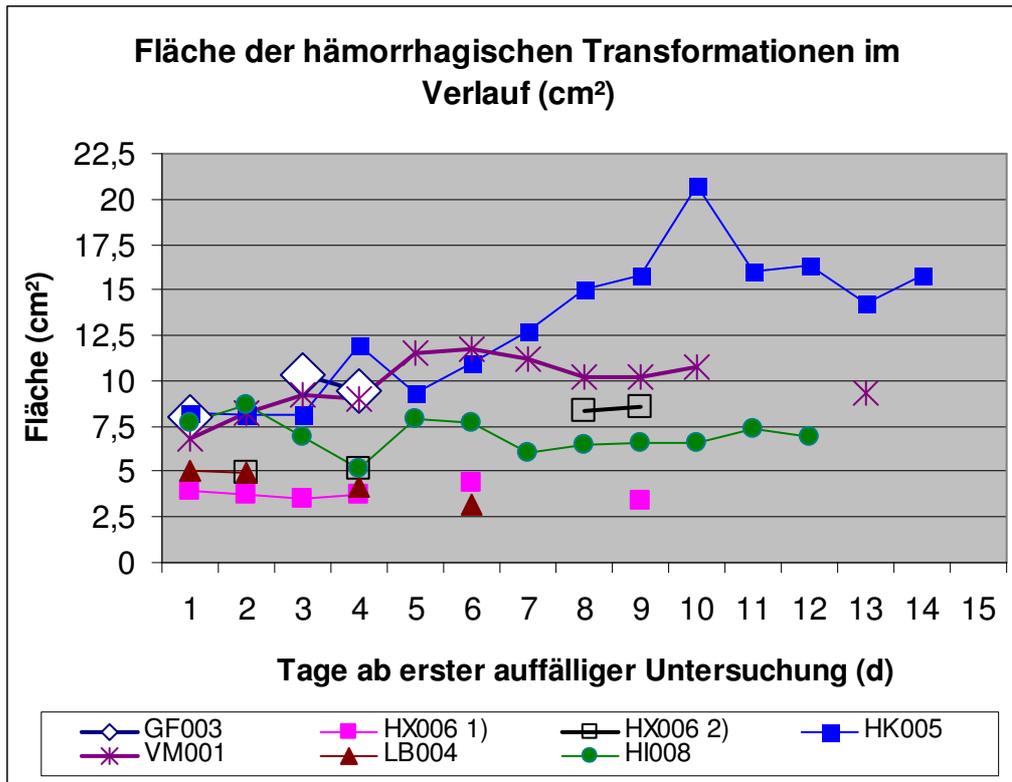


Abb. 34

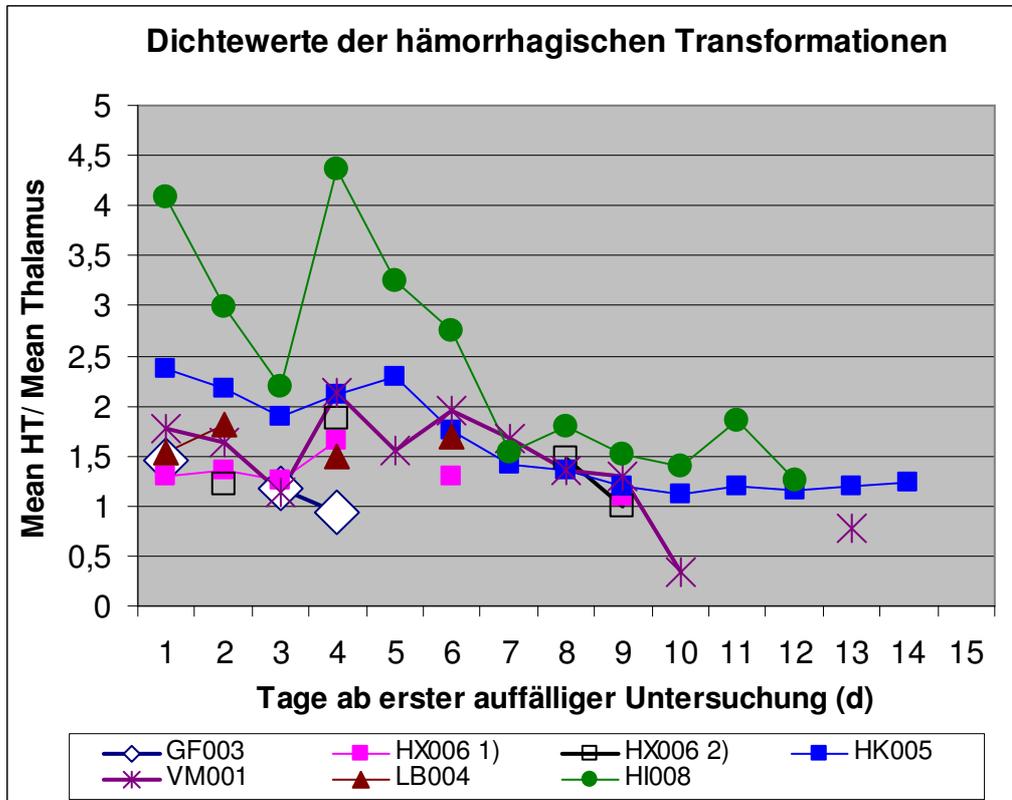


Abb. 35

Bemerkung:

Der Patient PG019 ist nicht aufgeführt, da nur zwei Verlaufsuntersuchungen der HT erfolgten und die Messung von Fläche und Dichte der HT bei der massiven, inhomogenen Einblutung wenig aufschlußreich gewesen wäre. Bei Pat. HX006 Auftreten zwei separater hämorrhagischer Transformationen.

7.3 Fehlende Daten (bei 13 von 25 Patienten)

Patient	fehlende Untersuchung	Grund	Untersuchungsrahmen
VM001	U12	abgelehnt	U1-17
	U13	abwesend	
	U16	abgelehnt	
PG002	U6	entlassen	U1-5
PW007	U3-6	verlegt	U1-2
HS011	U5	beim MRT	U1-4
	U6	entlassen	
HA012	U2-6	<i>zurückgestellt*</i>	U1
KK013	U1	abgelehnt	U2-7
	U8	beim MRT	
	U9	abwesend	
KJ014	U3-6	verlegt	U1-2
BH017	U6	entlassen	U1-5
PS018	U3	abgelehnt	U1-6
PG019	U4	fiebrig, unruhig	U1-7
	>U7	im Sterben	
PG020	U4-6	<i>zurückgestellt*</i>	U1-3
KE026	U2-5	verlegt	U1-6
ZF028	U6	entlassen	U1-5

Tab. 15: Übersicht der fehlenden Untersuchungen

*zurückgestellt**: Patienten zeigten im Verlauf keinen Mediainfarkt, wurden wegen hoher personeller Belastung bei vielen gleichzeitig laufenden Untersuchungen nicht weiter untersucht.

	fehlende Untersuchungen insgesamt
abgelehnt:	4
abwesend:	4
entlassen:	4
verlegt:	11
fiebrig, unruhig:	1
im Sterben:	Verlaufsuntersuchungen bei 1 Pat.
<i>zurückgestellt*</i> :	8
Summe:	32

Tab. 16: Übersicht der Gründe nicht zustandegekommener Untersuchungen

*zurückgestellt**: Patienten zeigten im Verlauf keinen Mediainfarkt, wurden wegen hoher personeller Belastung bei vielen gleichzeitig laufenden Untersuchungen nicht weiter untersucht.

7.4 Ethikkommission

Das Studiendesign wurde von der Ethikkommission genehmigt (Aktenzeichen 05-075, Bescheid vom 05.07.2005).

7.5 Publikationsliste

Siehe Literaturverzeichnis S. 67, 2. und 3. Publikation von oben

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. D. Kömpf danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit an der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Lübeck durchführen zu können.

Mein Dank gilt insbesondere Prof. Dr. med. G. Seidel für die freundliche Überlassung und kompetente Betreuung der Arbeit.

Dr. med. K. Meyer-Wiethe danke ich für die Betreuung und tatkräftige Unterstützung - gerade in der ersten Phase bei der Entwicklung des Studiendesigns und der praktischen Hilfe und Anleitung zur Ultraschalltechnik - wie auch für die weitere Supervision. Weiterhin gebührt mein Dank Dr. med. H. Cangür für seine Unterstützung und Anleitung bei der Durchführung der Untersuchungen.

Auch den Mitarbeitern des Neurovaskulären Labors der neurologischen Klinik bin ich für die Betreuung beim Erlernen der Ultraschalluntersuchungstechnik verbunden.

Dr. med. S. Gottschalk danke ich für die Beschaffung der CT-Daten aus dem Archiv und die Einführung in die CT-Konsole sowie die Unterstützung bei der Beurteilung kniffliger Fälle.

Herrn Prof. Dr. phil. M. Hüppe danke ich für die kompetente, unkomplizierte, zeitnahe und freundliche Beratung im Hinblick auf statistische Fragen.

Herrn Dipl. Ing. Th. Piskol danke ich für seine Unterstützung in EDV-Fragen.

Ganz besonders möchte ich mich bei den Schwestern und Pflegern sowie ärztlichen Mitarbeitern der Stroke Unit bedanken, die mit viel Geduld meine telefonischen und persönlichen Fragen nach geeigneten Patienten beantworteten.

Außerdem möchte ich mich bei meinem Freund Ronald und meinen Freunden bedanken, die sich als Probanden zur Erlernung der Ultraschalltechnik zur Verfügung stellten und ohne deren Motivation, Geduld und Verständnis für die vielen abgesagten Termine diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Anna Lena Burgemeister
Adresse: Yorckstr. 21a
23564 Lübeck
Telefon: 0451 / 3969779
E-Mail: aburgemeister@yahoo.de
Geboren: 08.08.1981
Familienstand: ledig



Ausbildung

1988 – 1994 Besuch der Grundschule in Freiburg und Göttingen sowie der Orientierungsstufe in Göttingen

1994 bis 2001 Besuch des Hainberg-Gymnasiums in Göttingen

1998 – 1999 Auslandsjahr in Moorhead, Minnesota (USA), als Stipendiatin des Parlamentarischen Patenschafts-Programms

2001 Abitur am Hainberg-Gymnasium (1,0)

seit 2001 Studium der Medizin an der Universität zu Lübeck
2003 Physikum (2,3)
2005 1. amerikanisches Examen (USMLE Step 1)

April 2005 – März 2006 Doktorarbeit bei Prof. G. Seidel, Neurologische Klinik, Uni Lübeck:
„Transkranielle Untersuchungen von Patienten mit akutem Hirninfarkt mit besonderer Erfassung von hämorrhagischen Transformationen“

2006 – 2007 Praktisches Jahr
Wahlfach Neurologie: Krankenhaus Itzehoe
Innere Med.: Sanakliniken Lübeck/Praxisklinik Travemünde
Chirurgie: Sanakliniken Lübeck/Praxisklinik Travemünde

WS 2007/08 Fertigstellung der Doktorarbeit, Prüfungsvorbereitung

Für Frühjahr 2008 geplant 2. Staatsexamen nach neuer AO
2. amerikanisches Examen (USMLE Step 2)

Kenntnisse und Fähigkeiten

Englisch (fließend)
Spanisch (gute Kenntnisse)
gute Computerkenntnisse (Word, Excel), grundlegende Kenntnisse SPSS

Hobbys

Lesen, Chor, Klavier, Garten

Sonstiges

1999-2001	Tätigkeit als Nachhilfelehrerin
2000 - 2001	Mitarbeit beim Studenten kino „Campusfilm“ der Georg-August-Universität Göttingen
1999 - 2007	Minijob als Schreibkraft (psychiatrische und kinderpsychiatrische Gutachten und Arztbriefe)