

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



**Automatisierte Identifikation mikroembolischer Signale:
Vergleich der „Arbitrary Sample Volume“- Methode
mit der „Bigate“- Methode**

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

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

von Martin Helmuth Astler
geboren am 17. April 1970 in Brandenburg

Betreuer: PD Dr. med. D. Georgiadis

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. H. Podhaisky
2. Prof. Dr. med. M. Siebler (Düsseldorf)
3. PD Dr. med. D. Georgiadis

eingereicht am 26.06.2002

verteidigt am 02.12.2002

urn:nbn:de:gbv:3-000004440

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000004440>]

Referat/ bibliographische Beschreibung

Zielsetzung: Eine alternative Methode zur Identifikation mikroembolischer Signale (MES), die auf der Auswertung von Intensitätsdifferenzen beruht, wurde kürzlich vorgestellt. In der vorliegenden Studie wurde die Anwendbarkeit dieser Arbitrary Sample Volume- Methode (ASV) unter klinischen Bedingungen evaluiert und mit der derzeitigen Standardmethode verglichen.

Methoden: Es wurden in drei Patientenkollektiven bilaterale transkraniale dopplersonographische Ableitungen durchgeführt. Dazu wurden 15 Patienten während Operationen am offenen Herzen, 21 Patienten mit künstlichen Herzklappen sowie 29 Patienten mit potentiellen arteriellen oder kardialen Emboliquellen untersucht. Die Sample Volume (SV) des Ultraschallgerätes waren bei Tiefen von 29 mm als arbitrary SV, 45- 50 mm als distales SV und bei 50- 55 mm als proximales SV festgelegt. Alle Ultraschall-Daten wurden aufgezeichnet und von zwei Untersuchern ausgewertet.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 33560 Signale ausgewertet. Davon wurden 7022 als MES und 26538 als Artefakte klassifiziert.

Bei intraoperativen Ableitungen betrug die Sensitivität und Spezifität der ASV- Methode 86,9 % bzw. 88,5 % und der Bigate- Methode 90,1 % bzw. 86,9 %.

Bei Ableitungen an Patienten mit artifizialen Herzklappen betrug die Sensitivität und Spezifität der ASV- Methode 91,4 % bzw. 97,2 % und der Bigate- Methode 93,6 % bzw. 97,1 %.

Bei Ableitungen an Patienten mit arteriellen oder kardialen Emboliquellen betrug die Sensitivität und Spezifität der ASV- Methode 65,6 % bzw. 85 % und der Bigate- Methode 63,4 % bzw. 83,7 %.

Schlußfolgerungen: Die bei intraoperativer Ableitung und bei Patienten mit künstlichen Herzklappen erreichten Sensitivitäten und Spezifitäten deuten darauf hin, daß beide Methoden zur automatisierten MES- Detektion in diesen Patientengruppen geeignet sind. Die Überlegenheit einer Methode konnte nicht aufgezeigt werden.

Die bei Patienten mit arteriellen oder kardialen Emboliquellen ermittelten Ergebnisse beider Methoden sind für die automatisierte Detektion ungenügend.

Astler, Martin Helmuth: Automatisierte Identifikation mikroembolischer Signale: Vergleich der „Arbitrary Sample Volume“- Methode mit der „Bigate“- Methode.

Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 65 Seiten, 2002

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1	Geschichtliches	1
1.2	Transkranielle Dopplersonographie (TCD).....	2
1.2.1	Anwendungsgebiete	3
1.3	MES- Detektion	5
1.3.1	Identifikation von MES	5
1.3.2	Vorkommen von MES in unterschiedlichen Patientengruppen.....	6
1.3.3	Ätiologie und zugrundeliegendes Material der MES.....	8
1.3.4	Klinische Relevanz detektierter MES	9
1.4	Methoden automatisierter MES- Detektion	12
1.4.1	Detektion mittels Intensitätsalgorithmus.....	12
1.4.2	Detektion mittels neuronalem Netzwerk.....	12
1.4.3	Detektion mittels Wigner- Analyse	13
1.4.4	Detektion mittels Bigate- Methode	14
1.4.5	Detektion mittels ASV- Methode	16
2.	Ziel der Studie	18
3.	Material und Methodik.....	19
3.1	Geräte/ Einstellungen	19
3.2	Patientengruppen	20
3.3	Ableitung und Aufzeichnung	21
3.4	Auswertung.....	22
3.5	Statistische Analyse.....	24
4.	Ergebnisse.....	25
5.	Diskussion	36
5.1	Klinische Relevanz der MES- Detektion.....	36
5.2	Möglichkeiten der automatisierten MES- Detektion.....	37
5.3	Eigene Ergebnisse.....	38
5.4	Ausblicke	41

6.	Schlußfolgerungen	42
7.	Zusammenfassung	43
8.	Literaturverzeichnis.....	45
9.	Thesen	65

Verzeichnis der Abkürzungen

ACI	Arteria carotis interna
ASV	Arbitrary Sample Volume
AVM	Arteriovenöse Malformation
CEA	Karotidesobliteration
DAT	Digital Audio Tape
DSV	Distales Sample Volume
FFT	Fast Fourier Transformation
HITS	High Intensity Transient Signal
MCA	Mittlere Hirnarterie
MES	Mikroembolisches Signal
PSV	Proximales Sample Volume
SLE	Systemischer Lupus Erythematodes
SVL	Sample Volume Length
TCD	Transkranielle Dopplersonographie

1. Einleitung

1.1 Geschichtliches

„In der Tat scheint nichts begreiflicher, als daß der Weg und die Zwischenzeit zweier aufeinanderfolgender Wellenschläge für einen Beobachter sich verkürzen muß, wenn der Beobachter der Welle entgegeneilt, und verlängert, wenn er ihr enteilt.“ Dieses Zitat stammt von Johann Doppler, einem österreichischen Physiker, der 1842 bei der Beobachtung von Sternen deren regelmäßige Farbverschiebung beschrieb (35). Bei der Bewegung der Erde auf die Sterne zu kommt es zur Wellenverkürzung und somit zur Blauverschiebung des emittierten Lichtes, bei der Bewegung von der Leuchtquelle weg zur Rotverschiebung durch die verlängerte Wellenlänge. Dieser Effekt, nach seinem Entdecker auch „Doppler- Effekt“ genannt, bildet die Grundlage für Geschwindigkeitsmessungen strömender korpuskulärer Flüssigkeiten mittels Ultraschallgeräten, denn die Frequenzverschiebung von ausgesandten und empfangenen Wellen, der sogenannte Dopplershift, ist direkt proportional zu deren Geschwindigkeit.

Die Entdeckung des piezoelektrischen Effektes im Jahre 1880 und des umgekehrten piezoelektrischen Effektes ein Jahr später ermöglichte die Aussendung von Ultraschallwellen und deren Empfang mittels eines angeregten Kristalls. So wurden bereits zu Anfang dieses Jahrhunderts die ersten Versuche mit Ultraschallgeräten zur Ortung von Unterseebooten unternommen. Durch Satomura und Kaneko wurden 1957 die ersten bewegten Bilder des Herzens abgeleitet (75, 129). Intrakranielle Ultraschallableitungen, bei denen Pulsationen einzelner Hirnarterien nachweisbar waren, wurden 1965 von Freund und Kapp durchgeführt (46, 47). Im Jahre 1966 konnte die Strömungsgeschwindigkeit extrakranieller hirnversorgender Arterien bestimmt werden (126, 154). Planiol und Pourcelot führten 1972 die Doppler- Sonographie in die Diagnostik stenotischer Prozesse der Karotiden ein (119). Durch nachfolgende Arbeiten von Müller, Keller, Mol, Büdingen und von Reutern wurde dieses Verfahren weiter standardisiert (24, 25, 78, 79, 103, 106). Die Anwendung der Dopplersonographie zur Flußgeschwindigkeitsmessung basaler Hirnarterien wurde erstmalig 1982 von Aaslid et al. beschrieben (3).

1.2 Transkranielle Dopplersonographie (TCD)

Die transkranielle Dopplersonographie ist eine Form der Ultraschalldiagnostik, bei der gepulste Schallwellen unter Nutzung sogenannter Knochenfenster durch den Schädel zur Bestimmung der Flußgeschwindigkeit intrakranieller Gefäße eingeschallt werden (Abbildung 1). Es wird die Schläfenschuppe bevorzugt, da hier die mittlere Knochendicke zwei Millimeter beträgt und sich somit ein Schallfenster von ca. 20 x 30 mm ergibt (74). Bei der TCD werden Frequenzen zwischen 2 - 2,5 MHz eingesetzt. Damit ist die Penetration der Squama temporalis bei niedriger Dämpfung durch den Knochen möglich (1).

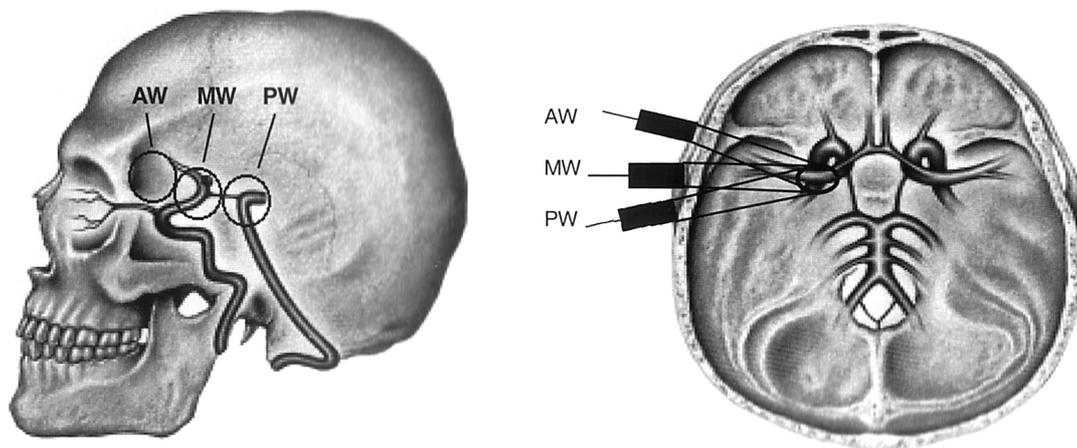


Abbildung 1: Temporale Schallfenster, laterale und transversale Ansicht

AW - anteriores Schallfenster
MW - mediales Schallfenster
PW – posteriores Schallfenster

modifiziert nach: „Handbook of Transcranial Doppler“; J.P. Mc Cartney, K.M. Thomas- Lukes, C.R. Gomez, Springer- Verlag, New York, Inc.

1.2.1 Anwendungsgebiete

Die Anwendungsbereiche der transkraniellen Dopplersonographie sind durch intensive Forschung ständig erweitert worden.

Intrakranielle Stenosen, die bei etwa 3% der Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen gefunden werden, betreffen meist den Hauptstamm der Arteria cerebri media (MCA) und sind mit einem jährlichen Schlaganfallrisiko von 7- 8 % verbunden (13). Mittels TCD ist die Diagnose einer Stenose der MCA möglich (76, 89, 102). Als wesentliches Kriterium gilt die lokale Strömungsbeschleunigung mit niederfrequenten Anteilen im stenotischen Gefäßabschnitt und poststenotisch reduzierte Strömungsgeschwindigkeit. Durch die Stenose kann kompensatorisch die Strömungsgeschwindigkeit in der A. cerebri anterior erhöht sein (19). Obgleich keine exakte Einteilung von Stenosegraden mit dopplersonographischen Parametern vorgenommen werden kann, wird mit den genannten diagnostischen Kriterien unterschieden, ob eine Stenose > 50 % vorliegt oder nicht. Die Verlässlichkeit der TCD in der Diagnose von Stenosen der MCA ist vergleichbar mit der invasiven Angiographie (88, 124).

Aussagen über intrakranielle Kollateralisierung bei Stenosen oder Verschlüssen extrakranieller hirnversorgender Gefäße sind mit TCD möglich (77). Durch die Beurteilung der Kollateralisationswege ist eine Abschätzung der hämodynamischen Konsequenzen beim cross-clamping während der Karotidesobliteration (CEA) möglich (130).

Vasospasmen sind gefürchtete Komplikationen bei Subarachnoidalblutungen, entwickeln sich meist 2-3 Tage nach Blutungsbeginn und erreichen ihr Maximum bis zum zehnten Tag (165). Das Ausmaß der Spasmen korreliert mit der Menge des ausgetretenen Blutes in den basalen Zisternen (131). Das Auftreten und der Verlauf solcher Spasmen kann durch TCD überwacht werden. Je schneller die mittlere Strömungsgeschwindigkeit der basalen Hirnarterien in den ersten Tagen ansteigt, desto größer ist das Risiko für einen vasospastischen Hirninfarkt. Daher ist die Dynamik des Prozesses mit TCD optimal einschätzbar (2, 27, 67).

Mit Strömungsmessungen der MCA mittels TCD kann die Vasoreaktivität zerebraler Gefäße bestimmt werden. Kohlendioxid und Azetazolamid wirken als potente Vasodilatoren zerebraler Arteriolen (40, 123). Die Applikation dieser Substanzen führt durch Reduktion des peripheren zerebralen Widerstandes zur erhöhten Hirndurchblutung, die durch das Ausmaß der Flußgeschwindigkeitszunahme in den basalen Hirnarterien quantifizierbar ist. Ist keine Reaktion auf die Vasodilatoren nachweisbar, so ist die Reservekapazität des Gefäßbettes erschöpft. Die Arteriolen sind dann bereits unter Ruhebedingungen kompensatorisch dilatiert, um die Hirndurchblutung zu gewährleisten. Somit kann die Bestimmung der Reservekapazität wichtige Hinweise über das Ausmaß der zerebrovaskulären Minderversorgung geben (30, 81, 118, 166).

Kongenitale zerebrale arteriovenöse Malformationen (AVM) beruhen auf Entwicklungsstörungen des Kapillarnetzes und stellen Shuntverbindungen zwischen arteriellem und venösem System dar. Mit TCD können pathologische Flußprofile der AVM versorgenden Gefäße dargestellt werden. Diese dienen dem Nachweis großer und mittelgroßer AVM (90, 93, 101, 113). Obwohl mit der Angiographie ebenfalls Größe und Lage von AVM erkannt werden, bietet TCD zusätzlich die Möglichkeit, die Kollateralisierung sowie funktionelle Stenosen durch das abnormale Gefäßkonvolut zu erfassen (125).

Im Rahmen der neurologischen Intensivdiagnostik ist durch den Anstieg der Pulsatilitäts- und Widerstandsindizes der basalen Hirnarterien eine Abschätzung des intrakraniellen Druckes möglich (69, 82). Der diastolische Blutfluß nimmt bei steigendem intrakraniellen Druck proportional ab, bis er an einem kritischen Punkt nicht mehr nachweisbar oder gar rückläufig wird. Da dieser sogenannte Pendelfluß in den basalen Hirnarterien einen charakteristischen Befund des zerebralen Kreislaufstillstandes darstellt, kann TCD als Zusatzuntersuchung zur Hirntoddiagnostik genutzt werden (66, 70, 112, 117, 164).

In neurophysiologischen Funktionsstudien wird TCD zur indirekten Erfassung des Blutflusses der basalen Hirngefäße eingesetzt. Hemisphärenspezifische Änderungen der Flußgeschwindigkeit durch visuelle oder akustische Reize sowie kognitive Tests deuten auf erhöhte Aktivitäten in den betreffenden Hirnarealen hin (12, 157, 163).

Die Suche nach mikroembolischen Signalen bei Patienten mit potentiellen kardialen oder arteriellen Emboliquellen stellt eine weitere Indikation der TCD dar, auf die im folgenden Abschnitt eingegangen werden soll.

1.3 MES- Detektion

Während Operationen am offenen Herzen ist im Jahre 1987 erstmalig das Auftreten von dopplersonographischen Signalen beschrieben worden, die sich durch kurzen Intensitätsanstieg auszeichnen (116). Diese „High Intensity Transient Signals“, kurz HITS genannt, stehen im Zusammenhang mit dem chirurgischen Procedere. Es wurde die Hypothese aufgestellt, daß HITS durch die Passage von embolischem Material durch das beschallte Gefäßlumen entstehen. In in vitro- und Tiermodellen wurden Luftbläschen bestimmter Volumina sowie geformtes Material in einen Kreislauf injiziert. Es konnte gezeigt werden, daß HITS nur dann detektiert wurden, wenn embolisches Material in den Kreislauf eingebracht wurde; die Spezifität der Methode betrug daher in allen Studien 100% (6, 22, 128). Zusätzlich wurde eine Korrelation zwischen Intensitätsanstieg empfangener dopplersonographischer Signale und Größe sowie Konsistenz des embolischen Materials dokumentiert (6, 95, 99, 128).

Daher werden diese Signale nach einer Übereinkunft im Rahmen eines Consensus- Treffens „mikroembolische Signale“, kurz MES, genannt (28).

1.3.1 Identifikation von MES

Um eine zweifelsfreie Identifizierung von MES zu ermöglichen und damit die Reproduzierbarkeit von Ergebnissen zu gewährleisten, wurden Standardkriterien zu deren Bewertung festgelegt:

1. Das Signal ist von kurzer Dauer, die normalerweise > 300 ms nicht übersteigt. Sie ist von der Passagezeit des Embolus durch das Sample Volume Length (SVL) abhängig.
2. Das Signal weist eine Intensitätszunahme von mindestens 3 dB gegenüber dem Hintergrund auf. Dies ist von den Eigenschaften des Embolus abhängig.

3. Das Signal ist unidirektional.
4. Das Signal ist durch charakteristische akustische Qualitäten gekennzeichnet.

Für die Identifizierung von MES gilt der Mensch als goldener Standard. Es konnte gezeigt werden, daß eine Ableitungszeit von einer Stunde für die klinische Auswertung adäquat ist (36). Während dieser Zeit dokumentiert der Untersucher die Ereignisse und bewertet sie als MES oder Artefakt. Alle Signale werden auf Video- oder digitalen Audiobändern (DAT) aufgezeichnet, um bei Uneindeutigkeiten weiter analysiert werden zu können. Somit ist die MES-Detektion bisher eine sowohl zeit- als auch kostenintensive Methode.

1.3.2 Vorkommen von MES in unterschiedlichen Patientengruppen

Die Detektion von MES wurde bei verschiedenen Patientenkollektiven beschrieben. Diese sollen im Einzelnen vorgestellt werden.

1. Intraoperativ bei Herzoperationen oder Karotidesobliteration

Bei Operationen am Herzen zur Implantation künstlicher Herzklappen oder eines aortokoronaren Bypass wird die Inzidenz von MES mit 80- 100 angegeben (17, 68, 116). Während der Operation wird der Kreislauf durch den Einsatz der Herz-Lungenmaschine aufrechterhalten. Dazu wird die Aorta kanüliert, um die Blutzirkulation über den extrakorporalen Shunt herzustellen. Nach der Operation wird dieser Umgehungskreislauf dekonnectiert und die physiologische Zirkulation wieder hergestellt. Bei diesen Interventionen werden vermehrt MES abgeleitet (8). Die höchste MES- Anzahl wurde bei Herzklappenimplantation und Bypassoperation beim Wiedereinsetzen der eigenständigen Herzaktion detektiert (161). Die zur Sauerstoffaufsättigung des Blutes während der extrakorporalen Zirkulation eingesetzten Oxygenatoren haben ebenfalls einen Einfluß auf die Zahl der MES. Hier sind bei Membranoxygenatoren weniger MES detektiert worden als bei Bläschenoxygenatoren (71, 116). Bei CEA wurden MES bereits 1986 detektiert (115). Weitere Studien bestätigten die Prävalenz von MES in dieser Patientengruppe (73, 152).

2. Bei Patienten mit künstlichen Herzklappen

Bei Trägern von künstlichen Herzklappen wurden MES erstmalig im Jahre 1990 detektiert. Der ätiologische Einfluß der künstlichen Klappen wurde durch prä- und postoperatives Monitoring nachgewiesen, denn MES wurden nach Klappenimplantation, jedoch nicht präoperativ detektiert (65, 91). Die Prävalenz von MES in dieser Patientengruppe wird mit Werten von 20 bis 95,5% angegeben, wobei mechanische Klappentypen höhere MES- Prävalenzen aufweisen als Bioprothesen (54, 55, 143). Die Anzahl der MES kann hier einige hundert pro Stunde betragen. Patientenalter, Geschlecht, Antikoagulation sowie Größe oder Verweildauer der künstlichen Klappen hatten keinen Einfluß auf die Anzahl detektierter MES (51, 54, 142).

3. Bei Stenosierung der Arteria carotis interna (ACI)

Der Zusammenhang von Stenosen der ACI und dem Auftreten von MES ist in mehreren Studien belegt worden. Die Prävalenz wurde mit 28- 100% angegeben (52, 55, 63, 107, 138). Es wurden bei Stenosen der ACI, die > 50% eingengt waren, mehr MES detektiert als bei Stenosen < 50% (7). Die Morphologie der stenosierenden Plaques hatte ebenfalls Einfluß auf die Anzahl der MES. Ulzerierende Plaques sowie intraluminale Thromben waren mit höherer MES-Anzahl assoziiert (140, 160).

4. Bei potentiellen kardioembolischen Quellen

MES wurden bei unterschiedlichen Erkrankungen des Herzens detektiert. Deren Prävalenz betrug in dieser Patientengruppe 30- 36% (55, 109, 144). Auf die einzelnen Krankheiten bezogen betrug die Prävalenz 43 % bei Patienten mit infektiöser Endokarditis, 26 % bei dilatativer Kardiomyopathie, 34 % bei ventrikulären Aneurysmen, 26 % bei intrakardialen Thromben, 15 % bei Aorten- oder Mitralklappenstenose und 21 % bei Vorhofflimmern. Bei Patienten mit Linksventrikelpumpe (left ventricular assist device) konnten ebenfalls MES detektiert werden (110).

5. Sonstige Patientengruppen

Weiterhin wurden MES während Koronarangiographien (16), zerebralen Angiographien (98), Hochfrequenz- Elektrokoagulation von akzessorischen Leitungsbahnen des Herzens (53) und bei Karotisangioplastien (96) detektiert. Auch bei Patienten mit Karotidissektionen wurden distal der Gefäßläsion MES nachgewiesen (153). Schließlich wurden MES auch bei Patienten mit Morbus Behçet und Sneddon- Syndrom abgeleitet (83, 141).

1.3.3 Ätiologie und zugrundeliegendes Material der MES

Auch wenn in unterschiedlichen Patientengruppen MES nachweisbar sind, fehlt die zweifelsfreie Aussage über das zugrundeliegende Material. Die Identifizierung dieses Materials ist Gegenstand intensiver Forschung. Verschiedene Methoden wurden bereits vorgeschlagen: -1- Differenzierung mittels Bewertung der Signalintensität (56, 95, 128), -2- Differenzierung anhand von Maximalamplituden empfangener Signale (6), -3- Differenzierung mittels Spektralanalyse (56), -4- Differenzierung mittels "time domain analysis" (145), -5- Differenzierung durch Beschallung mit verschiedenen Sendefrequenzen (127), -6- Differenzierung mittels "matching pursuit" Methode (34), -7- Differenzierung mittels der Analyse der Frequenzvariation der MES- Signale (147). Jedoch sind diese Methoden noch weit von der klinischen Anwendbarkeit entfernt. Es ist also momentan nicht möglich, anhand der Eigenschaften eines MES sein zugrundeliegendes Material zu identifizieren. Bei intraoperativen Ableitungen werden sowohl geformte Partikel als auch Luftbläschen für die Entstehung von MES verantwortlich gemacht (8, 17). Bei Patienten mit künstlichen Herzklappen sprechen mehrere Befunde dafür, daß das zugrundeliegende embolische Material - zumindest zum größten Teil- aus Stickstoffblasen besteht. So konnte gezeigt werden, daß -1- die Aktivität des Gerinnungssystems, erfasst in der D- Dimer- Konzentration, der Konzentration des Thrombin- Antithrombin- Komplex sowie der Aktivität von Antithrombin III nicht mit der MES- Anzahl korrelierte (57), -2- die Gabe von Heparin oder Azetylsalizylsäure die Anzahl detektierter MES nicht veränderte (156), -3- Applikation von 100% Sauerstoff zur exponentiellen Abnahme der MES während der Inhalationsphase führte, die mit der Denitrogenierung des Blutes korreliert (38, 59)

und -4- Veränderung des Umgebungsdrucks die Anzahl detektierter MES veränderte (151). Die Bildung von Gasblasen bei Patienten mit künstlichen Herzklappen wird anhand der Kavitationstheorie erklärt (61, 85, 135, 159). Bei Patienten mit potentiellen kardialen oder arteriellen Emboliquellen geht es eher darum, zwischen den verschiedenen geformten Materialien wie Thrombozytenaggregaten, Erythrozytenaggregaten oder Mischthromben zu unterscheiden. Diese Unterscheidung ist derzeit jedoch nicht möglich.

1.3.4 Klinische Relevanz detektierter MES

Embolien zählen zu den Hauptursachen zerebraler Insulte, wobei das embolische Material meist aus dem Herz oder den hirnversorgenden Gefäßen stammt (14, 26). Obwohl die thrombembolische Potenz einzelner Krankheiten bekannt ist, kann das individuelle Risiko nicht eingeschätzt werden. Mit der Detektion von MES ist versucht worden, Risikogruppen zu identifizieren und prognostische Aussagen zu machen. Obwohl die Mehrzahl der detektierten Mikroemboli asymptomatisch bleibt, gilt die klinische Relevanz von MES in einigen Patientengruppen als gesichert.

1. Detektierte MES bei Herzoperationen oder CEA

Beeinträchtigungen nach Operationen am offenen Herzen sind multifaktoriell. Verglichen mit dem präoperativen Status zeigen bis zu zwei Drittel der Patienten postoperativ kognitive Defizite (133, 134). Neben dem Alter des Patienten spielen Qualität der Hirnperfusion, Dauer der extrakorporalen Zirkulation und die Gesamtoperationszeit eine entscheidene Rolle bei der Ausprägung neurologischer Ausfälle (120, 149). Die Korrelation von intraoperativ abgeleiteten MES und postoperativen neuropsychologischen Defiziten ist in Studien belegt worden (121, 155). Weiterhin korrelierte die Anzahl detektierter MES mit der Länge des postoperativen Krankenhausaufenthaltes. Die mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer bei Patienten mit weniger als 100 MES betrug 8,6 Tage und bei mehr als 500 MES 55,8 Tage (9). So hat die Detektion von MES einen meßbaren sozioökonomischen Einfluß, wenn sie durch Modifikationen des Operationsgeschehen zur Verringerung von Emboli beiträgt.

Bei hochgradigen symptomatischen Stenosen der ACI kann das Schlaganfall-Risiko durch die CEA reduziert werden (42, 114). Intraoperativ detektierte MES korrelierten mit dem Auftreten von hyperintensiven Läsionen in T2- oder diffusionsgewichteter MRT (11, 108). Persistierende MES nach CEA deuten auf die Gefahr eines thrombotischen Verschlusses des operierten Gefäßes hin. So ermöglicht der Nachweis postoperativ bestehender Emboliquellen mittels TCD die Revision des Operationssitus und damit die Verringerung zerebraler Komplikationen (48, 49, 86, 87).

2. MES bei Patienten mit künstlichen Herzklappen

Bei 75000 jährlich weltweit eingesetzten Klappenprothesen wächst die Risikogruppe potentieller Schlaganfallpatienten. Das Auftreten von thromboembolischen Komplikationen wird bei Trägern von Klappenprothesen trotz Antikoagulation mit 1- 4 % angegeben (5, 39, 84, 111). In zirka 85% davon ist die zerebrale Zirkulation betroffen. Diese Komplikationen führen in 50% zu bleibenden neurologischen Defiziten und enden in 10% der Fälle tödlich (29). Nach Klappenimplantation waren MES häufiger bei neurologisch symptomatischen als bei asymptomatischen Patienten detektiert worden (18, 32, 142). So scheint ein Zusammenhang zwischen MES- Anzahl und kognitiven Defiziten zu bestehen (31). Andere Studien fanden keinen Zusammenhang zwischen MES und neurologischen Defiziten (54, 143). So kann in dieser Patientengruppe keine abschließende Aussage zur klinischen Relevanz von MES gegeben werden.

3. MES bei Stenosen der ACI

Stenosen der ACI sind mit einem erhöhten Risiko zerebraler Komplikationen verbunden (10). Symptomatische Stenosen weisen eine höhere Prävalenz von MES gegenüber asymptomatischen Stenosen auf (52, 55, 136). Dabei ist die MES- Anzahl kurz nach Auftreten von Symptomen am höchsten (45). Patienten mit hochgradigen symptomatischen Karotisstenosen werden operiert. Bei asymptomatischen und mittelgradig symptomatischen Stenosen ist die Indikation

zur chirurgischen Intervention noch Gegenstand der Diskussion, da dem erhöhten Schlaganfall- Risiko das Risiko der Operation entgegensteht. Hier könnte die MES- Detektion zur Risikoabschätzung beitragen, da die Prävalenz und Anzahl von MES bei asymptomatischen Patienten prädiktiv für das Auftreten von TIA und Schlaganfall ist (104, 139).

4. MES bei kardialen Emboliquellen

Kardiale Emboliquellen sind in bis zu 30% Ursache zerebraler ischämischer Insulte (26). Bei dieser Patientengruppe konnte keine klinische Relevanz der MES gezeigt werden. Durch die Häufigkeitsverteilung von MES in linker und rechter mittlerer Hirnarterie kann indirekt eine Aussage über die Herkunft des embolischen Materials gemacht werden. Unilaterale Detektion deutet eher auf eine Emboliquelle in der ACI hin, wohingegen bilateral detektierte MES für eine kardiale Emboligenese sprechen und die intensive Suche nach bisher nicht diagnostizierten kardialen Emboliquellen rechtfertigen (158).

5. MES bei akutem Schlaganfall

Bei Patienten mit akutem Schlaganfall konnte eine Korrelation von MES- Anzahl und neurologischem Status bei Aufnahme nachgewiesen werden, wobei die MES- Anzahl prädiktiv für Abhängigkeit bei Entlassung war (33). Auch die Ätiologie des Infarktes bestimmte Anzahl und Prävalenz detektierter MES (62). Obwohl die MES- Anzahl prädiktiv für den Zeitpunkt der Entlassung war (132), konnte eine eindeutige prognostische Relevanz der MES- Detektion in dieser Patientengruppe nicht nachgewiesen werden (33, 92).

6. MES bei Autoimmunerkrankungen

Bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) wurden MES fast ausschließlich bei SLE mit Antiphospholipid- Syndrom detektiert (122), wobei die Anzahl von MES mit dem Serumtiter der Antikörper korrelierte (150). Auch wurden MES häufiger bei SLE- Patienten mit zerebraler Beteiligung detektiert (150). Die Zeit seit den letzten zerebralen Symptomen war bei MES- positiven Patienten signifikant kürzer (122). Bei Patienten mit Morbus Behcet war die Prävalenz von

MES höher bei neurologisch symptomatischen Patienten (83). So kann die MES-Detektion Hinweise auf die Aktivität von Autoimmunerkrankungen und potentieller neurologischer Beteiligung geben.

1.4 Methoden automatisierter MES- Detektion

Eine Methode zur automatisierten Detektion von MES muß hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen. Die automatische Aufzeichnung relevanter Signale stellt eine weitere Anforderung an die automatische Detektion dar. Es sind verschiedene Methoden entwickelt worden, um die Detektion von HITS und die Differenzierung von Artefakten *versus* MES zu automatisieren. Diese sollen nachfolgend aufgeführt und beschrieben werden.

1.4.1 Detektion mittels Intensitätsalgorithmus

Intensitätszunahme gegenüber dem normalen Blutfluß ist bei Artefakten wie auch bei MES charakteristisch. Aufgrund der Überschneidung der Intensitätsanstiege von MES mit denen von Artefakten ist eine Diskriminierung nur anhand dieses Parameters nicht möglich. Jedoch weisen Artefakte meist Intensitätsmaxima in den niedrigeren Frequenzbereichen auf, wohingegen MES eine Glockenform in der Intensitäts- Frequenzbeziehung aufweisen. Mit einem Algorithmus, der die Intensitäts- Frequenzbeziehung der Signale bewertet, ist eine software- gestützte Differenzierung möglich (20). In einem Schaf- Modell wurden so MES von Artefakten mit einer Sensitivität von 98,7% und einer Spezifität von 98,0% diskriminiert. Signale mit hoher Intensität konnten aufgrund des Signaloverloads jedoch nicht zweifelsfrei identifiziert werden (97).

1.4.2 Detektion mittels neuronalem Netzwerk

Mit Hilfe eines neuronalen Netzwerkes wurde die MES- Detektion angestrebt. Hierzu wurden ausgewählte „Muster- MES“ und „Muster- Artefakte“ einem Drei- Schicht- Netzwerk angeboten. Diese Signale sind aus in vivo- Studien selektiert und vom Untersucher in Artefakt und MES eingeteilt worden (137). Initialisiert wird der Prozeß mit einer Lern- Phase, in welcher dem neuronalen Netz über eine

Million Signale eingespeist werden. In dieser Phase werden die Entscheidungen des Netzes als richtig oder falsch kommentiert und in den weiteren Entscheidungsprozeß des Computers integriert. Ausgestattet mit diesem „intelligenten Algorithmus“ bewertet nun das System selbständig angebotene Signale. Die Sensitivität betrug 73,4% mit einer Spezifität von 85% (80). Der Nachteil dieser Methode ist die Subjektivität, mit der das Netzwerk trainiert wird. Zum einen wird die Bewertung des menschlichen Untersuchers für die Diskriminierung von Signalen zugrunde gelegt, die selbst nur auf Erfahrung aufbaut und nicht die physikalischen Gegebenheiten von Signalen berücksichtigt. Dies ist eine Fehlerquelle, die schon frühzeitig die Genauigkeit der Bewertung beeinflussen kann. Zum anderen wird während der Lernphase ein Datenmaterial eingespeist, welches nie den vollen Umfang an Signalen repräsentiert, welcher sich bei der Detektion ergibt. Hier sind Fehldiagnosen vorprogrammiert, da das System ungewohnte Muster aufgrund fehlender Informationen nicht bewerten kann. Ein weiterer nachteiliger Effekt ist die Möglichkeit der Übertrainierung. Hiermit verliert das System seine Generalisation, wird immer spezifischer für bestimmte Muster und lehnt jede Variation als Fehler ab. Neben einem optimalen Signalempfang für die Signalbewertung ist noch immer die Verifikation durch einen geschulten Untersucher bei dieser Methode nötig (162).

1.4.3 Detektion mittels Wigner- Analyse

Dieses Verfahren beruht auf der Bewertung von Frequenzen empfangener Signale und deren zeitliche Dimension. Entwickelt 1932 von Wigner für Fragestellungen der Quantenmechanik, wurde es 1948 von Ville in die Signalanalyse eingeführt. Die zeitliche Auflösung und die Auflösung der Signalfrequenzen korrelieren invers. Dadurch ergibt sich bei hoher zeitlicher Auflösung eine verschlechterte Aussage zum Frequenzspektrum eines Signals. Mit der Wigner- Analyse ist eine höhere zeitliche Auflösung sowie höhere Frequenzauflösung als mit herkömmlicher FFT möglich (44). In der Differenzierung von MES erzielte diese Methode eine Sensitivität von 93% und eine Spezifität von 97% (43). Obwohl diese Ergebnisse für die automatische

Detektion nutzbar wären, wird die Wigner Analyse aufgrund ihrer Komplexität und daraus folgender eingeschränkter Nutzbarkeit für ein breites Anwenderpublikum nicht in Standardgeräten eingesetzt.

1.4.4 Detektion mittels Bigate- Methode

Teilchen, die sich mit einer bestimmten Geschwindigkeit auf vorgegebener Bahn bewegen, können in zeitlicher Abfolge an vorher definierten Punkten nachgewiesen werden. Dieses Prinzip wurde erstmalig zum Nachweis kosmischer Partikel genutzt (15), von Aaslid 1994 als Methode zur MES- Detektion vorgeschlagen und seitdem in in vitro- und in vivo- Studien evaluiert (37, 50, 105, 146). Es wurden hierzu zwei räumlich getrennte Segmente der MCA insoniert. Eine solche Methodik ist aus Studien zur Bestimmung der Flußgeschwindigkeit bekannt (72). MES können mit dieser Bigate- Methode von Artefakten unterschieden werden, da Emboli mit dem Blutstrom transportiert werden und mit einer zeitlichen Verzögerung in den beschallten Abschnitten des Gefäßes zu detektieren sind (Abbildung 2).

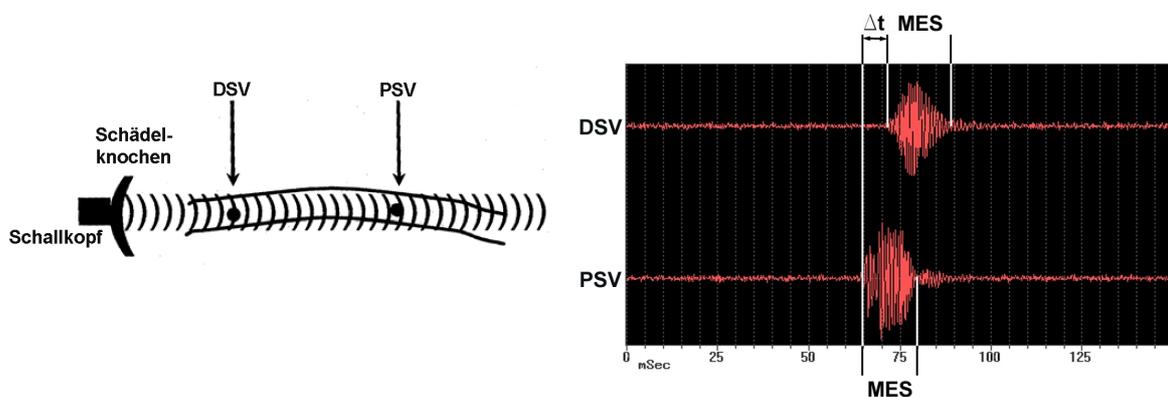


Abbildung 2: Prinzip der Bigate- Methode, Insonation des Gefäßes in 2 räumlich getrennten Abschnitten und Ableitung von MES mit zeitlicher Verzögerung (Δt)

Diese Verzögerung wird durch die Flußgeschwindigkeit des Blutes und den räumlichen Abstand der zwei Sample Volume definiert. Für die Berechnung der Flußgeschwindigkeit wird die systolische Spitzengeschwindigkeit ermittelt, die der schnellstmöglichen Passagegeschwindigkeit des Embolus entspricht. Aufgrund des laminaren Strömungsprofils im Gefäß ist diese jedoch nicht einheitlich. So verlangsamt sich die Strömung, je weiter radial, das heißt zur Gefäßwand hin, sich Blutbestandteile im Lumen bewegen. Diese Geschwindigkeitsdifferenz muß bei der Auswertung der zeitlichen Verzögerung der Signale mit in Betracht gezogen werden. Auch die Größe und das Material des Embolus nehmen Einfluß auf die Passagegeschwindigkeit. Es wird daher die Minimal- und Maximalzeit berechnet, die ein Embolus benötigt, um die Strecke zwischen erster und zweiter Meßstelle zu durchströmen. Werden Signale konsekutiv in beiden Kanälen abgeleitet und liegen innerhalb des definierten Zeitfensters, so werden sie als MES gewertet. Artefakte, wie Erschütterungen am Schallkopf oder Bewegungen des Patienten werden außerhalb dieser zeitlichen Differenz aufgezeichnet.

Die erste Studie, die die Bigate- Methode off-line in vitro und in vivo testete, wurde 1996 durchgeführt. In einer speziell konstruierten Kammer, die mit Ultraschallgel gefüllt war und das Hirnparenchym nachstellte, wurde ein Plastikschauch insoniert, in dem Zellulose- Lösung zirkulierte. Mittels einer Spritze wurden Mikrobläschen in diesen Kreislauf injiziert und die Dopplersignale in zwei getrennten Segmenten des Schlauches aufgezeichnet. Die mittlere zeitliche Verzögerung bei der Passage der Emboli von Insonationstiefe A nach Insonationstiefe B ist bei einem Abstand von 18 mm und einer konstanten Flußgeschwindigkeit von 60 cm/s mit 20 ms berechnet worden. Nachfolgend wurden Patienten mit künstlichen Herzklappen oder potentiellen kardialen Emboliquellen untersucht. Die MCA wurde in zwei Segmenten beschallt, deren Distanz 10 mm betrug. MES und Artefakte wurden aufgezeichnet, und die Zeit ihres Auftretens in beiden Kanälen registriert. Artefakte wurden simultan in beiden Kanälen detektiert, MES dagegen mit einer Latenz von 12- 21 ms. Die Sensitivität wurde mit 98,1% und die Spezifität mit 98,8% angegeben (50). In einer weiteren Studie ergaben sich zeitliche Verzögerungen von 11,04 ms bei Emboli. Artefakte hingegen wiesen eine Verzögerung von 0,08 ms auf (146). Diese zeitliche

Differenz wurde in einer in vitro- Studie bei gleichem Abstand der Insonationstiefen mit 17 ms für Emboli und 0,01 ms für Artefakte angegeben. In Patientenstudien ergab sich eine Zeitdifferenz von 29,6 ms für MES bei Herzklappenträgern und 14,9 ms bei Patienten mit Stenosen der ACI. Artefakte wurden in beiden Tiefen simultan detektiert. Die Sensitivität betrug 75,2 % bei Klappenpatienten und 92,6 % bei Stenosepatienten. Die Spezifität war mit 99,6 % angegeben (105).

Basierend auf dieser Signalauswertung wurde die Diskriminierung MES *versus* Artefakt möglich und die automatische Detektion online angestrebt. Ausgehend von der errechneten mittleren Passagegeschwindigkeit eines Embolus wurden solche Signale als MES gewertet, die zwischen 25- 250 % dieser Passagegeschwindigkeit lagen. Übrige Signale wurden als Artefakt abgelehnt. Eine 1997 durchgeführte Studie mit 10 Herzklappenpatienten und 12 gesunden Probanden erbrachte eine Sensitivität von 74,3 % und eine Spezifität von 59,9 % (37). In einer anderen Untersuchung wurden bei 18 Patienten, die am offenen Herzen operiert wurden, für die gesamte Dauer der Operation dopplersonographische Signale abgeleitet. Die mittlere Sensitivität wurde mit 64 % und die mittlere Spezifität mit 78,5 % angegeben (60). Diese Parameter sind für die automatisierte Detektion nicht zufriedenstellend. Auch ist aus Untersuchungen bekannt, daß einige Emboli nur in einem der beiden Sample Volumes detektiert wurden. Die Emboli können in Seitenäste des insonierten Gefäßes gelangen und werden daher nachfolgend nicht mehr detektiert (148). Daher müssen auch bei dieser Methode die dopplersonographischen Aufzeichnungen durch menschliche Beobachter überprüft werden. Die Bigate- Methode wird jedoch vielfach zur automatischen Detektion von MES genutzt und gilt zur Zeit als Standardmethode.

1.4.5 Detektion mittels ASV- Methode

Eine alternative Methode zur MES- Detektion wurde von Russell und Brucher vorgeschlagen (21). Hierzu werden Hirnstrukturen in zwei Tiefen simultan beschallt. Das erste Sample Volume wird in einer Tiefe von 55 cm in der MCA plaziert. Dieses Sample Volume wird als Proximales Sample Volume (PSV) bezeichnet. Das zweite Sample Volume beschallt in 29 cm Tiefe Hirnparenchym.

Da dieses Sample Volume nicht im Gefäß plaziert ist, sondern an einer willkürlichen Stelle im Hirnparenchym, wird es als Arbitrary Sample Volume (ASV) bezeichnet. Die Diskriminierung MES versus Artefakt beruht auf der Evaluation von Intensitätsdifferenzen empfangener Signale beider Tiefen. MES werden durch die Passage von Material im Gefäß generiert und somit im PSV mit hoher Intensität detektiert. Im ASV werden sie nicht oder nur abgeschwächt detektiert. Artefakte hingegen als von außen an den Schädel wirkende Störfaktoren werden im ASV mit höherer Intensität detektiert als im PSV, weil es hier zur Dämpfung durch das Parenchym kommt.

In einer weiteren Studie wurde versucht, anhand dieser Methode optimale „Cut-off“- Werte der Intensitäten von MES- und Artefaktensignalen zu bestimmen (58). Zu diesem Zweck wurden Signale von 250 MES und 250 Artefakte ausgewertet. Die Intensitäten der Signale wurden als relativer Intensitätsanstieg gegenüber dem Hintergrund berechnet. Intensitäten des ASV wurden danach von den Intensitäten des PSV subtrahiert.

Diese Differenz wurde als prozentuale Intensitätsänderung angegeben.

$$\Delta_{\text{int}} = (\text{Intensität}_{\text{PSV}} - \text{Intensität}_{\text{ASV}}) / \text{Intensität}_{\text{PSV}} \times 100 \%$$

Die Intensitätsänderung betrug +87 % für MES und -57,6 % für Artefakte. Nachfolgend wurden diese Intensitätsdifferenzen in Receiver Operating Curves zur Bestimmung des optimalen „Cut-off“- Wertes aufgetragen, der eine Diskriminierung von MES und Artefakt ermöglicht. Bei einem Cut-off- Wert von 27 % wurde eine Sensitivität und Spezifität von 98 % erreicht. Nachfolgend wurden mit diesem Wert Dopplersignale verschiedener Patientengruppen off- line ausgewertet. Die Intensitäten der Signale wurden bestimmt und entschieden, ob das Signal als MES oder Artefakt zu klassifizieren ist. Bei 10 intraoperativen Patienten wurden 1253 MES und 1197 Artefakte mit einer Sensitivität von 95,9 % und einer Spezifität von 97,8 % detektiert. Bei ambulanten Ableitungen an 20 Herzklappenträgern wurden 562 MES und 560 Artefakte mit einer Sensitivität von 95,7 % und einer Spezifität von 98,4 % detektiert. Bei Ableitungen an 25 Patienten mit arteriellen und potentiellen kardialen Emboliquellen wurden 43 MES und 200 Artefakte mit einer Sensitivität von 88 % und einer Spezifität von 97 %

detektiert. Es ergab sich eine Gesamtsensitivität von 97,4 % und eine Gesamtspezifität von 97,5 % mit dem neu entwickelten Algorithmus (58). Diese Werte sind den mit bisherigen Methoden erbrachten Werten überlegen. Die auf Intensitätsmessung beruhende Methode könnte daher eine Alternative zu den bisher angewandten Verfahren zur MES- Detektion darstellen.

2. Ziel der Studie

Das Ziel dieser Studie war die Untersuchung zur Anwendbarkeit der ASV-Methode als automatisierte Detektionsmethode für MES unter klinischen Bedingungen in unterschiedlichen Patientenkollektiven und deren Vergleich zur momentan standardmäßig verwandten Bigate- Methode.

3. Material und Methodik

3.1 Geräte/ Einstellungen

Als Ultraschallgerät wurde der Multi- Dop X- 4 von DWL (Siplingen) eingesetzt. Das Window overlap wurde auf 75% und der Sweep auf 2 Sekunden festgelegt. Das Sample Volume war auf 6 mm eingestellt. Die Ultraschallstärke betrug 58 W/cm². Der High Pass Filter wurde auf 100 Hz und der Low Pass Filter auf 160 kHz justiert. Die dynamische Spannweite betrug 65 Dezibel. Die eingesetzten 2- MHz Sonden hatten einen Durchmesser von 1,7 cm und waren auf ein Haltegestell montiert. Die Sample Volumes waren in drei Insonationstiefen plaziert: 50- 55 mm für das PSV, 45- 50 mm für das DSV und 29 mm für das ASV. Die Detektionsschwelle für die Bewertung der Signale wurde bei intraoperativer Ableitung und bei Patienten mit Herzklappenimplantaten auf 12 Dezibel festgelegt. Bei Untersuchungen an Patienten mit kardialen Emboliquellen sowie Stenosen der ACI wurde dieser Wert auf 9 Dezibel festgelegt. Alle Ableitungen wurden mit einem Acht- Kanal- Rekorder (TASCAM DA- 88) auf digitalem Audio Tape (DAT) für nachfolgende Auswertungen aufgezeichnet (23). Das Ultraschallgerät wertete die Signale sowohl mit der Bigate- Methode als auch mit der ASV- Methode aus. Im Dopplergerät waren hierfür zwei Auswertemodi inkorporiert.

1. Software TCD- 8, Version 8.00 T mit 128 Fast Fourier Transform

Mit dieser Software werden alle hochintensiven Signale registriert, die im DSV und PSV detektiert werden. Signale, die in beiden Sample Volumes mit zeitlicher Differenz von 25- 250 % der errechneten Passagegeschwindigkeit eines Embolus detektiert werden, wertet die Software als MES. Übrige Signale werden von der Software als Artefakt klassifiziert (Abbildung 3).

2. Software für die Evaluation der Intensitätsdifferenzen

In diesem Modus werden hochintense Signale anhand deren Intensität im PSV und ASV ausgewertet. Es wird der Intensitätsanstieg ermittelt und die prozentuale Intensitätsänderung des Signals berechnet. Bei einer Intensitätsabschwächung von mehr als 27 % zwischen dem im PSV und dem im ASV empfangenen Signal erfolgt die Wertung als MES. Alle übrigen Signale werden als Artefakt klassifiziert (Abbildung 3).

3.2 Patientengruppen

1. Intraoperative Patientengruppe

Intraoperative Ableitungen wurden bei 15 Patienten vorgenommen, die elektiv mit einem aortokoronaren Bypass oder einem künstlichen Herzklappenimplantat versorgt wurden.

2. Patienten mit künstlichen Herzklappen

Es wurden 21 ambulante Patienten mit Herzklappenimplantaten in die Studie einbezogen. Sie wurden schriftlich zu dieser Studie eingeladen. Alle Patienten waren mit Marcumar antikoaguliert.

3. Patienten mit arteriellen und kardialen Emboliquellen

In diese Gruppe wurden 21 Patienten einbezogen, die asymptotische mittel- bis hochgradige Stenosen der Arteria carotis interna aufwiesen. Weiterhin wurden 8 Patienten einbezogen, die potentielle kardiale Emboliquellen hatten. Es handelte sich um stationäre oder ambulante Patienten, die schriftlich zur Ultraschalluntersuchung eingeladen wurden.

3.3 Ableitung und Aufzeichnung

Es wurde bei allen Patienten bilateral durch das ohrnahe temporale Knochenfenster insoniert, um Flußsignale der MCA abzuleiten. War dieses Fenster aus individuellen Gegebenheiten nicht für die Beschallung geeignet, wurde das mittlere oder vordere temporale Knochenfenster genutzt. Konnte kein geeignetes temporales Fenster gefunden und somit ein nur unzureichendes Flußsignal empfangen werden, wurde der Patient nicht in die Studie einbezogen. Das Haltegestell mit den Ultraschallsonden wurde dem Patienten ähnlich einer Brille aufgesetzt und mit einem Feststellrad der Kopfform des Patienten angepaßt. Somit wurde die Beweglichkeit der Sonden am Kopf minimiert. Nun erfolgte seitengetrennt die Suche nach der MCA mit ihrem charakteristischen Flußprofil und die Optimierung des empfangenen Signals. Konnte in PSV und DSV ein kräftiges Flußsignal abgeleitet werden, wurde die Sonde am Gestell fixiert. Hierzu wurden die verstellbaren Schrauben arretiert. Anschließend wurde am Dopplergerät das Gain reduziert, so daß das MCA- Flußsignal als hellblaue Flußkurve sichtbar blieb. Dies korrespondierte zu einem Hintergrundsignal von 3 bis 6 dB. Dann wurde der Detektionsmodus am Ultraschallgerät und der DAT-Rekorder für die Aufzeichnung der Signale zeitgleich gestartet.

1. bei intraoperativen Ableitungen

Das Dopplergerät wurde am Kopfende des Operationstisches positioniert. Nachdem der Patient intubiert war, konnte das Sondengestell am liegenden Patienten befestigt und die Einstellung des Schallkopfes vorgenommen werden. Die Aufzeichnung der Signale begann mit der Öffnung des knöchernen Thorax und endete nach der Reperfusionphase und ersten spontanen Herzaktionen.

2. bei ambulanten Ableitungen

Der Patient nahm auf einem Behandlungsstuhl in halbliegender Position Platz und die Sonden wurden positioniert. Dann wurde der Patient gebeten, für die Dauer der Ultraschallableitung das Sprechen und ruckartige Bewegungen zu vermeiden. Kam es dennoch zu artifiziellen Signalen durch den Patienten, wurde dies

festgehalten und in der Auswertung berücksichtigt. Die Aufzeichnungszeit bei ambulanten Patienten betrug jeweils eine Stunde.

3. bei stationären Ableitungen

Die Patienten in dieser Gruppe wurden stationär im Klinikum Kröllwitz betreut. Für die Ultraschallableitung zur MES- Detektion wurden die Patienten auf den Stationen aufgesucht und im Liegen für eine Stunde abgeleitet.

3.4 Auswertung

Bei der Auswertung aller Signale wurden die Bewertungen von zwei Untersuchern als goldener Standard zugrunde gelegt und anhand dieser eine Beurteilung der vom Dopplergerät ermittelten Ergebnisse vorgenommen. Alle Signale wurden nach den festgelegten Identifikationskriterien beurteilt. Signale, die von beiden Untersuchern einstimmig als MES oder Artefakt bewertet wurden, gingen in die weitere Auswertung ein. Signale, die nicht zweifelsfrei klassifiziert werden konnten, sind in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt worden. Sogenannte „Embolischauer“, das heißt Abfolgen von Signalen, die durch die Untersucher nicht mehr als einzelne Ereignisse differenziert werden konnten, wurden aus der Auswertung herausgenommen, da eine Analyse der einzelnen Ereignisse nicht möglich war. Bigate- Methode und ASV- Methode zeigten ihre Bewertungen für jedes Signal getrennt voneinander auf dem Bildschirm an. Für die Bewertung als Artefakt war auf dem Bildschirm XX codiert und für ein MES wurde für jedes Sample Volume getrennt die gemessene Intensität angezeigt. Die Zeit des Auftretens von Signalen wurde während der Ableitung nach der Zeitangabe des DAT- Rekorders festgehalten (Abbildung 3).

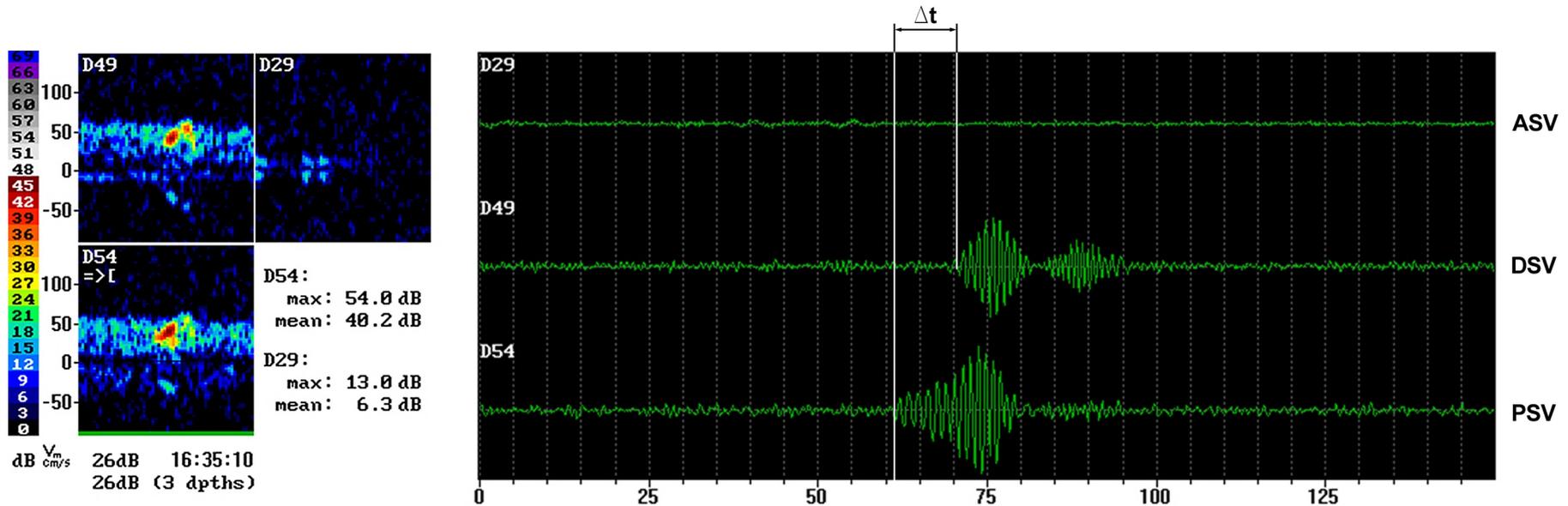


Abbildung 3: Darstellung eines MES auf dem Bildschirm des Dopplergerätes

Die mittlere Flußgeschwindigkeit des Blutes beträgt 60 cm/ sec, die erwartete zeitliche Verzögerung (Δt) zwischen PSV (54 mm) und DSV (49 mm) errechnet sich aus $5\text{mm} / 60\text{ cm} \times \text{sec}^{-1} = 8,3\text{ msec}$. Die zeitliche Verzögerung beträgt beim demonstrierten MES 8 msec und liegt somit innerhalb von 25-250 % des zu erwartenden Wertes. Daher klassifiziert die Bigate- Methode (Software TCD- 8) dieses Ereignis als MES.

Der Intensitätsverlust zwischen PSV und ASV (29mm) beträgt 51,4% (Intensität 13,8 dB im PSV und 6,7 dB im ASV). Da dieser Wert über dem Schwellenwert der Intensitätsabschwächung von 27 % liegt, wertet die ASV- Methode das Ereignis als MES.

3.5 Statistische Analyse

Die Prävalenz von MES wurde für jede Patientengruppe ermittelt. Die Sensitivität der beiden verwendeten Detektionsmethoden wurde berechnet als: Anzahl der detektierten MES / Gesamt- MES x 100 %. Die Spezifität wurde für jede Methode ermittelt nach der Formel: Anzahl der detektierten Artefakte / Gesamtartefakte x 100 %. Sensitivität und Spezifität wurden für jeden Patienten, für jede Patientengruppe und für die Gesamtheit des Patientenkollektivs bestimmt. Als Maß für die Validität der Bigate- Methode und der ASV- Methode wurde der Youden- Index nach der Formel: $Y = \text{Sensitivität} / 100 + \text{Spezifität} / 100 - 1$ berechnet (4). Zum Vergleich der für jeden Patienten ermittelten Sensitivität und Spezifität beider Methoden sowie der Youden- Indices wurde der gepaarte t- Test genutzt.

4. Ergebnisse

Bei den Untersuchungen wurden insgesamt 33560 Signale von beiden menschlichen Untersuchern zweifelsfrei identifiziert. Hiervon waren 7022 MES und 26538 Artefakte.

1. Intraoperative Patientengruppe

Diese Patientengruppe umfaßte 15 Patienten, 6 Männer und 9 Frauen. Das Durchschnittsalter betrug 65 Jahre (Min: 55/ Max: 80). Bei 10 Patienten wurde ein aortokoronarer Bypass implantiert, 2 Patienten wurden mit einer Mitralklappen- und 3 Patienten mit einem Aortenklappenprothese versorgt.

Die intraoperative Gesamtableitzezeit zur MES- Detektion betrug 38 Stunden. Die Prävalenz von MES in dieser Patientengruppe betrug 100 %. Es wurden 4350 MES und 6674 Artefakte detektiert. Weitere 302 Signale wurden von einem Untersucher als MES und vom anderen als Artefakt klassifiziert. 67 Signale waren von einem Untersucher als MES gewertet worden und vom anderen nicht registriert.

Die Bigate- Methode erkannte 3918 der 4350 MES und lehnte 402 als Artefakt ab. Von den Artefakten wurden 5814 erkannt und 872 als MES gewertet. Die ASV- Methode erkannte 3781 der 4350 MES und lehnte 569 als Artefakt ab. Von den Artefakten wurden 5907 erkannt und 777 als MES gewertet. Damit ergab sich in der gesamten Patientengruppe für die Bigate- Methode eine Sensitivität von 90,1%. Die Spezifität der Bigate- Methode ergab 86,9 %. Die Sensitivität für die ASV- Methode ergab 86,9 %. Die Spezifität der ASV- Methode ergab 88,5 %. Die berechneten Einzelwerte für jeden untersuchten Patienten sind in der Tabelle 1 aufgelistet.

Pat.-Nummer	Alter	Geschlecht	Operation	MES	ASV erkannt	Bigate erkannt	Artefakte	ASV erkannt	Bigate erkannt
1	76	2	1	108	83	97	76	61	60
2	69	2	2	257	229	241	102	87	70
3	65	2	1	310	220	245	16	5	12
4	65	1	1	179	159	163	144	110	116
5	66	2	1	326	298	304	63	37	25
6	66	2	1	210	195	204	173	119	114
7	63	2	3	757	563	598	539	401	393
8	80	2	1	193	182	192	441	384	383
9	60	1	1	169	145	142	138	129	132
10	60	1	1	57	55	47	69	31	54
11	63	1	1	58	56	38	103	25	51
12	55	1	3	500	455	468	4199	4090	4063
13	69	2	3	568	515	549	257	172	130
14	63	1	1	68	58	67	225	149	104
15	64	2	2	590	568	563	129	107	107
Gesamtwerte				4350	3781	3918	6674	5907	5814

Geschlecht: 1- männlich 2- weiblich

Operation: 1- Aortokoronarer-Bypass 2- Mitralklappenimplantat 3- Aortenklappenimplantat

Tabelle 1/1: MES und Artefakte in der intraoperativen Patientengruppe sowie die Bewertung der ASV- Methode und Bigate- Methode

Pat.-Nummer	ASV-Sensitivität%	ASV-Spezifität%	Bigate-Sensitivität%	Bigate-Spezifität%	Youden-Index ASV	Youden-Index Bigate
1	76,9	80,3	89,8	78,9	0,6	0,7
2	89,1	85,3	93,8	68,6	0,7	0,6
3	71,0	31,3	79,0	75,0	0,0	0,5
4	88,8	76,4	91,1	80,6	0,7	0,7
5	91,4	58,7	93,3	39,7	0,5	0,3
6	92,9	68,8	97,1	65,9	0,6	0,6
7	74,4	74,4	79,0	72,9	0,5	0,5
8	94,3	87,1	99,5	86,8	0,8	0,9
9	85,8	93,5	84,0	95,7	0,8	0,8
10	96,5	44,9	82,5	78,3	0,4	0,6
11	96,6	24,3	65,5	49,5	0,2	0,2
12	91,0	97,4	93,6	96,8	0,9	0,9
13	90,7	66,9	96,7	50,6	0,6	0,5
14	85,3	66,2	98,5	46,2	0,5	0,4
15	96,3	82,9	95,4	82,9	0,8	0,8
Gesamtwerte	86,9	88,5	90,1	86,9	0,8	0,8

Tabelle 1/2: Sensitivität und Spezifität in der intraoperativen Patientengruppe für ASV- Methode und Bigate- Methode sowie ermittelte Youden- Indices

Beim Vergleich der Sensitivitäten von ASV- Methode ($87\% \pm 0,1\%$, Mean \pm Standardabweichung [SD]) und Bigate- Methode ($89,5\% \pm 0,1\%$, Mean \pm SD) wurde ein p- Wert von 0,66 errechnet. Der Vergleich der Spezifitäten von ASV- Methode ($70,4\% \pm 0,2$, Mean \pm SD) und Bigate- Methode ($67,5\% \pm 0,3\%$, Mean \pm SD) erbrachte einen p- Wert von 0,73. Der Vergleich des Youden- Index ASV ($58,4\% \pm 0,2\%$, Mean \pm SD) mit dem Youden- Index Bigate ($56,8\% \pm 0,3\%$, Mean \pm SD) ergab einen p- Wert von 0,86.

2. Patienten mit künstlichen Herzklappen

Diese Patientengruppe umfaßte 21 Patienten, 14 Männer und 7 Frauen. Das Durchschnittsalter betrug 54 Jahre (Min: 34/ Max: 74). Zehn Patienten trugen ein Aortenklappenimplantat und ein Patient ein Mitralklappenimplantat. Zehn Patienten trugen sowohl ein Aorten- als auch ein Mitralklappenimplantat.

In der Patientengruppe mit Herzklappenimplantaten wurde insgesamt 21 Stunden abgeleitet. Die Prävalenz von MES in dieser Patientengruppe betrug 90 %. Es wurden 2399 MES und 10105 Artefakte von beiden Untersuchern detektiert. Weitere 47 Signale wurden von einem Untersucher als MES und vom anderen als Artefakt klassifiziert. 23 Signale waren von einem Untersucher als MES gewertet und vom anderen nicht registriert worden.

Die Bigate- Methode erkannte 2245 der 2399 MES und lehnte 154 als Artefakt ab. Von den Artefakten wurden 9811 erkannt und 293 als MES gewertet. Die ASV- Methode erkannte 2192 der 2399 MES und lehnte 107 als Artefakt ab. Von den Artefakten wurden 9823 erkannt und 282 als MES gewertet. Die Sensitivität für die Bigate- Methode in der gesamten Patientengruppe ergab 93,6%. Die Spezifität ergab 97,1 %. Die Sensitivität für die ASV- Methode in der gesamten Patientengruppe ergab 91,4 %. Die Spezifität ergab 97,2%. Die berechneten Einzelwerte für jeden untersuchten Patienten sind in der Tabelle 2 aufgelistet.

Pat.-Nummer	Alter	Geschlecht	Klappentyp	MES	ASV erkannt	Bigate erkannt	Artefakte	ASV erkannt	Bigate erkannt
1	62	2	3	843	808	828	38	18	25
2	62	2	3	525	493	522	70	52	42
3	37	1	3	103	99	95	4	2	2
4	40	2	3	15	15	14	19	9	10
5	74	1	2	16	14	15	58	49	45
6	69	2	2	1	1	1	92	23	24
7	34	1	3	24	22	18	65	47	51
8	56	2	3	46	45	45	16	15	15
9	62	2	3	9	7	7	NV	NV	NV
10	35	1	2	91	84	65	1311	1237	1270
11	69	1	3	160	152	158	632	630	630
12	51	1	2	2	1	1	1018	1000	1010
13	71	1	2	NV	NV	NV	1470	1467	1461
14	67	1	2	7	6	7	56	55	55
15	64	1	2	449	339	383	2405	2402	2400
16	46	1	2	79	77	66	11	10	11
17	46	1	3	NV	NV	NV	194	192	190
18	40	2	3	13	13	9	8	5	5
19	52	1	1	6	6	3	1138	1124	1121
20	50	1	2	7	7	5	26	20	25
21	54	1	2	3	3	3	1474	1466	1419
Gesamtwerte				2399	2192	2245	10105	9823	9811

Geschlecht: 1- männlich 2- weiblich

Klappentyp: 1- Mitralklappe 2- Aortenklappe 3- Mitralklappe und Aortenklappe

NV- keine MES/ Artefakte detektiert

Tabelle 2/1: MES und Artefakte in der Patientengruppe mit künstlichen Herzklappen sowie die Bewertung durch ASV- Methode und Bigate- Methode

Pat.-Nummer	ASV-Sensitivität%	ASV-Spezifität%	Bigate-Sensitivität%	Bigate-Spezifität%	Youden-Index ASV	Youden-Index Bigate
1	95,8	47,4	98,2	65,8	0,4	0,6
2	93,9	74,3	99,4	60,0	0,7	0,6
3	96,1	50,0	92,2	50,0	0,5	0,4
4	100,0	47,4	93,3	52,6	0,5	0,5
5	87,5	84,5	93,8	77,6	0,7	0,7
6	100,0	25,0	100,0	26,1	0,3	0,3
7	91,7	72,3	75,0	78,5	0,6	0,5
8	97,8	93,8	97,8	93,8	0,9	0,9
9	77,8	NV	77,8	NV	-	-
10	92,3	94,4	71,4	96,9	0,9	0,7
11	95,0	99,7	98,8	99,7	0,9	1,0
12	50,0	98,2	50,0	99,2	0,5	0,5
13	NV	99,8	NV	99,4	-	-
14	85,7	98,2	100,0	98,2	0,8	1,0
15	75,5	99,9	85,3	99,8	0,8	0,9
16	97,5	90,9	83,5	100,0	0,9	0,8
17	NV	99,0	NV	97,9	-	-
18	100,0	62,5	69,2	62,5	0,6	0,3
19	100,0	98,8	50,0	98,5	1,0	0,5
20	100,0	76,9	71,4	96,2	0,8	0,7
21	100,0	99,5	100,0	96,3	1,0	1,0
Gesamtwerte	91,4	97,2	93,6	97,1	0,9	0,9

NV- keine MES/ Artefakte detektiert

Tabelle 2/2: Sensitivität und Spezifität in der Patientengruppe mit künstlichen Herzklappen für ASV- Methode und Bigate-Methode sowie ermittelte Youden- Indices

Beim Vergleich der Sensitivitäten von ASV- Methode ($91,4\% \pm 12,1\%$, Mean \pm SD) und Bigate- Methode ($85\% \pm 16,1\%$, Mean \pm SD) wurde ein p- Wert von 0,17 errechnet. Der Vergleich der Spezifitäten von ASV- Methode ($81,4\% \pm 22,6$, Mean \pm SD) und Bigate- Methode ($83,1\% \pm 21,8\%$, Mean \pm SD) erbrachte einen p- Wert von 0,8. Der Vergleich des Youden- Index ASV ($71,6\% \pm 21,5\%$, Mean \pm SD) mit dem Youden- Index Bigate ($66,9\% \pm 23\%$, Mean \pm SD) ergab einen p- Wert von 0,52.

3. Patienten mit potentiellen arteriellen oder kardialen Emboliquellen

Diese Patientengruppe umfaßte 21 Patienten mit asymptomatischen mittel- bis hochgradigen Stenosen der ACI, 17 Männer und 4 Frauen. Die Gruppe mit kardialen Emboliquellen umfaßte 8 Patienten, 4 Männer und 4 Frauen. Dies waren fünf Patienten mit Vorhofflimmern und Arrhythmia absoluta, zwei Patienten mit Ventrikelaneurysma und ein Patient mit infektiöser Aortenklappenendokarditis. Das Durchschnittsalter betrug 63 Jahre (Min: 45/ Max: 85).

In dieser Patientengruppe wurde die MES- Detektion insgesamt über 29 Stunden durchgeführt. Die Prävalenz von MES in dieser Patientengruppe war 38%. Insgesamt wurden 273 MES und 9759 Artefakte von beiden Untersuchern detektiert. Weitere 52 Signale wurden von einem Untersucher als MES und vom anderen als Artefakt klassifiziert. 14 Signale waren von einem Untersucher als MES gewertet und vom anderen nicht registriert worden.

Die Bigate- Methode erkannte 173 der 273 MES und lehnte 100 als Artefakt ab. Von den Artefakten wurden 8167 erkannt und 1592 als MES gewertet. Die ASV- Methode erkannte 179 der 273 MES und lehnte 94 als Artefakt ab. Von den Artefakten wurden 8296 erkannt und 1463 als MES gewertet. Die Sensitivität für die Bigate- Methode in der gesamten Patientengruppe ergab 63,4 %. Die Spezifität ergab 83,7%. Die Sensitivität für die ASV- Methode in der gesamten Patientengruppe ergab 65,6%. Die Spezifität ergab 85 %. Die berechneten Einzelwerte für jeden untersuchten Patienten sind in der Tabelle 3 aufgelistet.

Pat.-Nummer	Alter	Geschlecht	Krankheit	MES	ASV erkannt	Bigate erkannt	Artefakte	ASV erkannt	Bigate erkannt
1	46	1	1	NV	NV	NV	41	31	29
2	59	1	1	NV	NV	NV	59	55	47
3	61	1	1	NV	NV	NV	34	31	13
4	68	1	1	NV	NV	NV	773	636	502
5	62	1	1	24	16	15	356	296	274
6	58	1	1	4	4	2	881	788	613
7	55	1	1	NV	NV	NV	248	207	204
8	58	2	1	NV	NV	NV	331	259	269
9	77	2	1	4	2	3	524	454	471
10	68	1	2	NV	NV	NV	323	206	274
11	60	1	1	NV	NV	NV	587	554	564
12	61	1	1	NV	NV	NV	160	153	125
13	63	1	1	79	52	48	536	495	446
14	67	1	3	NV	NV	NV	344	320	337
15	78	2	1	32	19	24	364	292	313
16	45	1	4	69	48	40	99	83	97
17	62	1	2	14	8	9	578	537	505
18	61	2	2	20	13	14	320	292	284
19	64	2	2	NV	NV	NV	388	355	356
20	45	2	1	NV	NV	NV	102	86	99
21	65	2	3	NV	NV	NV	157	135	142
22	68	2	2	5	3	2	214	180	208
23	60	1	1	NV	NV	NV	892	546	849
24	69	1	1	2	1	1	423	380	270
25	85	1	1	NV	NV	NV	181	160	174
26	71	1	1	20	13	15	414	393	360
27	57	1	1	NV	NV	NV	13	11	8
28	67	1	1	NV	NV	NV	220	195	214
29	70	1	1	NV	NV	NV	197	166	120
Gesamtwerte				273	179	173	9759	8296	8167

Geschlecht: 1- männlich 2- weiblich

Krankheit: 1- Stenosierung der Karotiden 2- Vorhofflimmern und Arrhythmia absoluta
3- Ventrikulaneurysma 4- Aortenklappenendokarditis
NV- keine MES detektiert

Tabelle 3/1: MES und Artefakte in der Patientengruppe mit kardialen oder arteriellen Emboliquellen sowie die Bewertung der ASV- Methode und Bigate- Methode

Pat.-Nummer	ASV-Sensitivität%	ASV-Spezifität%	Bigate-Sensitivität%	Bigate-Spezifität%	Youden-Index ASV	Youden-Index Bigate
1	NV	75,6	NV	70,7	-	-
2	NV	93,2	NV	79,7	-	-
3	NV	91,2	NV	38,2	-	-
4	NV	82,3	NV	64,9	-	-
5	66,7	83,1	62,5	77,0	0,5	0,4
6	100,0	89,4	50,0	69,6	0,9	0,2
7	NV	83,5	NV	82,3	-	-
8	NV	78,2	NV	81,3	-	-
9	50,0	86,6	75,0	89,9	0,4	0,6
10	NV	63,8	NV	84,8	-	-
11	NV	94,4	NV	96,1	-	-
12	NV	95,6	NV	78,1	-	-
13	65,8	92,4	60,8	83,2	0,6	0,4
14	NV	93,0	NV	98,0	-	-
15	59,4	80,2	75,0	86,0	0,4	0,6
16	69,6	83,8	58,0	98,0	0,5	0,6
17	57,1	92,9	64,3	87,4	0,5	0,5
18	65,0	91,3	70,0	88,8	0,6	0,6
19	NV	91,5	NV	91,8	-	-
20	NV	84,3	NV	97,1	-	-
21	NV	86,0	NV	90,4	-	-
22	60,0	84,1	40,0	97,2	0,4	0,4
23	NV	61,2	NV	95,2	-	-
24	50,0	89,8	50,0	63,8	0,4	0,1
25	NV	88,4	NV	96,1	-	-
26	65,0	94,9	75,0	87,0	0,6	0,6
27	NV	84,6	NV	61,5	-	-
28	NV	88,6	NV	97,3	-	-
29	NV	84,3	NV	60,9	-	-
Gesamtwerte	65,6	85,0	63,4	83,7	0,5	0,5

NV- keine MES detektiert

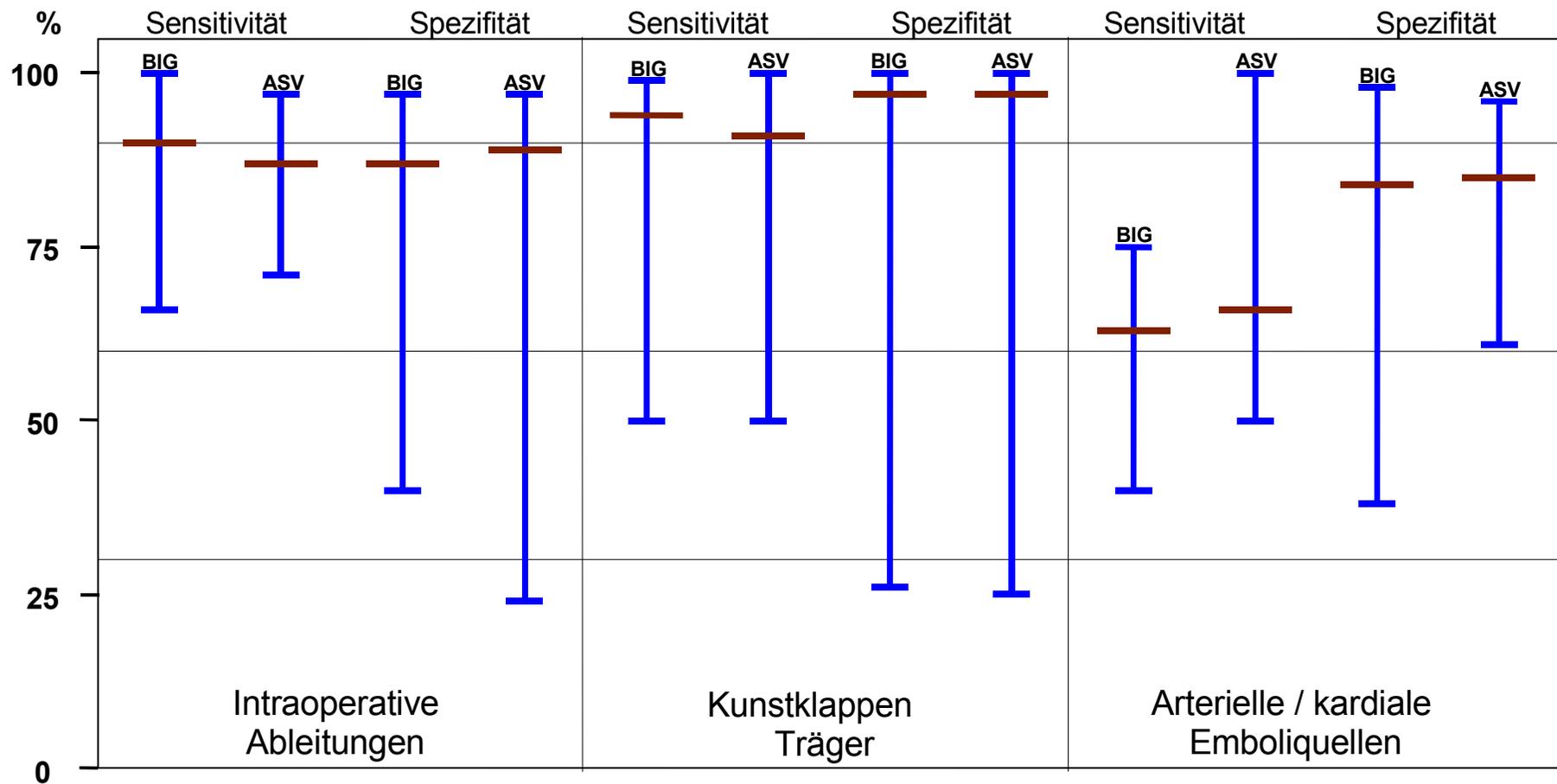
Tabelle 3/2: Sensitivität und Spezifität in der Patientengruppe mit kardialen und arteriellen Emboliquellen sowie ermittelte Youden- Indices

Beim Vergleich der Sensitivitäten von ASV- Methode ($64,5\% \pm 12,9\%$, Mean \pm SD) und Bigate- Methode ($62\% \pm 11,1\%$, Mean \pm SD) wurde ein p- Wert von 0,61 errechnet. Der Vergleich der Spezifitäten von ASV- Methode ($85,7\% \pm 8,1$, Mean \pm SD) und Bigate- Methode ($82,5\% \pm 14,2\%$, Mean \pm SD) erbrachte einen p- Wert von 0,28. Der Vergleich des Youden- Index ASV ($52,3\% \pm 13,9\%$, Mean \pm SD) mit dem Youden- Index Bigate ($46,3\% \pm 16,5\%$, Mean \pm SD) ergab einen p- Wert von 0,34.

In Graphik 1 sind die Ergebnisse der drei Patientengruppen graphisch dargestellt.

Die Gesamtsensitivität der Bigate- Methode betrug 82,3%, die Gesamtspezifität betrug 89,2%.

Die Gesamtsensitivität der ASV- Methode betrug 81,3%, die Gesamtspezifität betrug 90,2%.



Graphik 1: Darstellung der Sensitivität und Spezifität der Bigate- Methode (BIG) und der ASV- Methode (ASV) in den untersuchten Patientenkollektiven, neben dem Mean der Sensitivität und Spezifität jedes Kollektivs (braune Balken) sind die ermittelten Minimal- und Maximalwerte (blaue Fehlerbalken) aufgetragen.

5. Diskussion

5.1. Klinische Relevanz der MES- Detektion

MES wurden erstmalig während intraoperativer transkranieller Ableitung im Jahre 1987 detektiert (116). In vitro- Studien und Observationen in Tiermodellen bewiesen, daß MES von embolischem Material generiert werden, welches mit dem Blutstrom in die zerebrale Zirkulation gelangt (6, 95, 128). MES wurden seitdem bei verschiedenen Patientengruppen beschrieben. Diese besitzen in einigen Patientengruppen klinische Relevanz.

Bei intraoperativen Ableitungen wurden Korrelationen zwischen Anzahl der MES und Abnahme der kognitiven Leistung nachgewiesen (121, 149, 155). Die postoperative Dauer des Krankenhausaufenthaltes korrelierte positiv mit intraoperativ detektierten MES (9). Bei CEA korrelierten intraoperativ detektierte MES mit hyperintensiven Läsionen im MRT (11, 108). Postoperativ persistierende MES hatten prädiktiven Wert für das Auftreten eines Schlaganfalls und deuten die Thrombosierung des operierten Gefäßes an (86, 87). Damit können MES wichtige prognostische Hinweise geben und somit zur Verringerung zerebraler Komplikationen beitragen.

Bei symptomatischen Stenosen der ACI ist eine höhere Prävalenz von MES gegenüber asymptomatischen Patienten nachgewiesen (41, 52, 136). Nach zerebralen ischämischen Ereignissen war die Anzahl der MES hoch und sank mit dem zeitlichen Abstand ab (45). Bei asymptomatischen Patienten korrelierten MES mit dem Schlaganfallrisiko (104, 138). Damit könnte die MES- Detektion in dieser Gruppe prognostische Hinweise für zerebrale Komplikationen liefern und die OP- Indikation abwägen helfen.

Bei Patienten mit artifiziellen Herzklappen ist die klinische Relevanz von MES umstritten. Über die Relation zwischen MES und neurologischen Ausfällen existieren widersprüchliche Studienergebnisse (18, 31, 32, 54, 142, 143). So ist diese Frage noch Gegenstand der Forschung.

In der Patientengruppe mit kardialen Emboliquellen scheinen MES keine klinische Relevanz zu besitzen. Mit der bilateralen Ableitung von MES ist eine indirekte Aussage über das Vorhandensein kardialer Emboliquellen möglich. Bei Stenosen der ACI ist unilaterale Detektion typisch, bei kardialen Emboliquellen werden MES eher in beiden MCA detektiert (158).

Bei Patienten mit akutem Schlaganfall konnte eine Korrelation von MES- Anzahl und neurologischem Status bei Aufnahme nachgewiesen werden, wobei Anzahl und Prävalenz von MES mit der Zeit nach Ereignis abnahmen (33). Eine eindeutige prognostische Relevanz der MES- Detektion in dieser Patientengruppe konnte nicht nachgewiesen werden (33, 92).

Bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen wie SLE und Morbus Behcet war die Prävalenz und Anzahl von MES höher bei neurologisch symptomatischen Patienten (83, 122, 150). So kann die MES- Detektion Hinweise auf die Aktivität von Autoimmunerkrankungen und potentieller neurologischer Beteiligung geben.

5.2 Möglichkeiten der automatisierten MES- Detektion

Obwohl die MES- Detektion mittels TCD als nichtinvasive Untersuchung bei gewissen Patientengruppen von klinischer Bedeutung ist, ist die Detektion und Auswertung mikroembolischer Signale bisher schwierig. Besonders die Diskriminierung MES *versus* Artefakt setzt einen erfahrenen Untersucher voraus, der sowohl während der Ableitung anwesend sein, als auch Datenmaterial nachträglich auswerten muß. Durch diese Limitierung ist die MES- Detektion ein kosten- und zeitintensives Verfahren, welches nicht in der Routinediagnostik Anwendung finden kann.

Es sind verschiedene Methoden entwickelt worden, die eine automatisierte Detektion von MES ermöglichen sollen. Mit Hilfe eines Algorithmus, der typische Frequenz- und Intensitätsmuster von MES und Artefakten zur Differenzierung nutzt, wurde eine software- gestützte automatisierte Detektion angestrebt (20). MES mit hoher Intensität oder Frequenzabweichungen werden von dieser Methode jedoch nicht erfaßt (97). Die automatische Differenzierung mittels eines neuronalen Netzes ist angestrebt worden, hier ist die subjektive Trainingsphase

des Computers nachteilig (80, 137). Die Wigner- Analyse als weitere Detektionsmethode wird aufgrund ihrer Komplexität nicht eingesetzt (43, 44, 145). Als Detektionsmethode ist derzeit die Bigate- Methode etabliert. Bei diesem Verfahren werden zwei Abschnitte eines Gefäßes insoniert und aufgrund der zeitlichen Verzögerung empfangener Signale die Diskriminierung von MES und Artefakten angestrebt. Emboli haben eine Verzögerung, die von Flußgeschwindigkeit und Distanz der Abschnitte abhängig ist, Artefakte werden hingegen in beiden Abschnitten zeitgleich detektiert (37, 50, 60, 105, 146). Die Ergebnisse sind in unterschiedlichen Patientengruppen jedoch noch nicht zufriedenstellend, um diese Methode als automatisiertes Verfahren ohne Verifikation eines Untersuchers einzusetzen.

Eine alternative Methode, die auf der Messung von Intensitätsdifferenzen beruht, erbrachte initial vielversprechende Ergebnisse (58). Bei dieser Methode wird mit einem SV die MCA insoniert und Signale abgeleitet. Ein weiteres SV wird als ASV willkürlich im Hirnparenchym plaziert. Anschließend werden die Intensitätsunterschiede zwischen den beiden SV errechnet. MES weisen eine Abschwächung durch das Gewebe auf und werden so im ASV mit geringerer Intensität detektiert. Artefakte als von außen wirkende Störfaktoren haben höhere Intensitäten im ASV. So ist eine Diskriminierung Artefakt *versus* MES möglich.

5.3 Eigene Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurde die automatisierte MES- Detektion mittels der ASV- Methode unter klinischen Bedingungen in unterschiedlichen Patientengruppen eingesetzt. Alle Untersuchungen wurden zeitgleich mit der Bigate- Methode als der derzeitigen Standard- Methode durchgeführt. Die Sensitivität und Spezifität wurde berechnet und die Ergebnisse beider Methoden verglichen.

Bei intraoperativen Ableitungen während Operationen am offenen Herzen wurden 15 Patienten untersucht. Es wurden insgesamt 11024 Signale evaluiert. Davon wurden 4350 als MES und 6674 als Artefakt klassifiziert. Die Prävalenz von MES betrug 100 %. Die Sensitivität der ASV- Methode war 86,9 % und die der Bigate-

Methode 90,1%. Die Spezifität der ASV- Methode erreichte 88,5 % und der Bigate- Methode 86,9 %. Die Ergebnisse der Bigate- Methode waren deutlich besser, als aus vorherigen Untersuchungen bekannt war. Dort wurden MES mit einer Sensitivität von 64 % und einer Spezifität von 78 % detektiert (60). Dies ist vermutlich auf höhere Rechnerleistung und ein 128 Punkte FFT- board des eingesetzten Computers zurückzuführen. In früheren Studien war ein 64 Punkte FFT- board genutzt worden. Die vorliegende Spezifität beider Methoden als Maß der Artefakterkennung ist in dieser Patientengruppe beachtlich, da gerade bei intraoperativen Ableitungen die MES- Detektion erschwert ist. Die Fixierung der Sonden am Kopf des Patienten bietet zahlreiche Artefaktquellen, da in diesem Bereich die Anästhesisten tätig sind und Berührungen der Sonden und damit verbundene Artefakte unvermeidlich sind. Dies kann zu Dislokationen der Sonden und so zur Verschlechterung der Signalqualität führen. Der Beginn und die Terminierung des kardiopulmonalen Bypasses führen zu Flußunregelmäßigkeiten in der MCA, die Intensitätsveränderungen im Blutfluß erzeugen. Da diese Intensitätsveränderungen konsekutiv in beiden Gefäßabschnitten detektiert werden, wertet die Bigate- Methode diese meist als Embolus. Eine differenzierte Auswertung wurde mit der alternativen ASV- Methode angestrebt. Die Auswertung der Intensitätsdifferenzen zwischen ASV und PSV erbrachte aber keine Überlegenheit in der Artefaktdiskriminierung. Mit der Festlegung der Detektionsschwelle von 12 Dezibel wird die Aufzeichnung von zufälligen Intensitätserhöhungen des normalen Blutflusses vermindert. Da in der intraoperativen Patientengruppe MES allgemein höhere Intensitäten aufweisen, kann diese Artefaktquelle minimiert werden, ohne die Sensitivität für MES wesentlich zu beeinflussen. Beide Methoden könnten mit den erreichten Sensitivitäten und Spezifitäten für die klinische Routinediagnostik einsetzbar sein. Die Ergebnisse des t- Tests zeigen auf, daß beide Methoden vergleichbar sind. Die Überlegenheit einer Methode konnte nicht demonstriert werden.

Bei Ableitungen an Patienten mit artifiziellen Herzklappen wurden 21 Patienten untersucht. Es wurden insgesamt 12504 Signale evaluiert. Davon wurden 2399 als MES und 10105 als Artefakt klassifiziert. Die Prävalenz von MES betrug 90%. Die Bigate- Methode erbrachte eine Sensitivität von 93,6 % und eine Spezifität

von 97,1 %. Die ASV- Methode wies eine Sensitivität von 91,4 % und eine Spezifität von 97,2 % auf. Die Ergebnisse der Bigate- Methode übertrafen auch in dieser Patientengruppe die Ergebnisse vorheriger Studien (37). Auch hier ist dies auf höhere Rechnerleistung und ein 128 Punkte FFT- Board des eingesetzten Rechners zurückzuführen. Die in dieser Patientengruppe ermittelten Sensitivitäten waren in beiden Auswerte- Modi höher als im Vergleich zu intraoperativen Ableitungen. Dies ist auf hohe Signalintensitäten von MES in dieser Patientengruppe zurückzuführen, wodurch die Detektion erleichtert wird (56, 64). Die Spezifität beider Methoden wurden unter realen klinischen Bedingungen ermittelt. Die aus anderen Studien bekannten zugefügten Artefakte sind für die Beurteilung einer Methode nur begrenzt aussagefähig. So können Schlucken, Husten, Mund öffnen und Kiefer bewegen als Artefakte gelten, wie sie auch unter klinischen Ableitebedingungen auftreten. Das mehrmalige Klopfen gegen die Sonden kann bei Routine- Monitoring vermieden werden und sollte nicht als Prüfkriterium der Artefaktdiskriminierung angewandt werden. Sprachartefakte treten auch bei vorheriger Instruktion des Patienten gelegentlich auf. Solche Artefakte wurden aufgezeichnet und in die Bewertung einbezogen. Mit den vorliegenden Parametern könnte der Einsatz beider Methoden in der klinischen Routinediagnostik möglich sein. Die Überlegenheit einer Methode konnte bei diesem Patientenkollektiv nicht festgestellt werden.

Bei Ableitungen an Patienten mit arteriellen oder kardialen Emboliquellen wurden 21 Patienten untersucht. Es wurden insgesamt 10032 Signale evaluiert. Davon wurden 273 als MES und 9759 als Artefakt klassifiziert. Die Prävalenz von MES war 38 %. Die Sensitivität der Bigate- Methode betrug 63,4 % verbunden mit einer Spezifität von 83,7 %. Der ASV- Modus erbrachte eine Sensitivität von 65,6 % mit einer Spezifität von 85 %. Die Sensitivitäten und Spezifitäten beider Detektions-Methoden waren in dieser Patientengruppe deutlich niedriger als in den zuvor untersuchten Patientenkollektiven. Dies ist zum Teil darauf zurückzuführen, daß MES hier geringere Signalintensitäten als bei intraoperativen Ableitungen und bei Herzklappenträgern aufweisen (63). Daher muß die Detektionsschwelle herabgesetzt werden, um MES niedrigerer Intensität detektieren zu können. Mit der Festlegung der Detektionsschwelle von 9 dB wird die Sensitivität im unteren

Intensitätsniveau erhöht, verbunden jedoch mit der erhöhten Aufzeichnung von Artefakt- Signalen, die durch die normale Strömung des Blutes generiert werden. Bei einer weiteren Erniedrigung der Intensitätsschwelle werden kontinuierlich Artefakte aufgezeichnet, was nachfolgend zur Verschlechterung der Spezifität führt. Auch folgt eine Erniedrigung der Sensitivität, da durch die Belastung des Rechners mit zahlreichen Signalen eine zweifelsfreie Auswertung nicht mehr garantiert werden kann. Wie aus Studien bekannt ist, werden Signale geringer Intensität uneinheitlich von mehreren Untersuchern interpretiert. So bewerten einige Untersucher Intensitätsanstiege als MES, die von anderen Untersuchern als randomisierte Variationen des normalen Blutflusses angesehen werden. Je größer die Intensitätsanstiege waren, desto höher war die Einstimmigkeit mehrerer Untersucher in der Bewertung detektierter MES (94). Dieser Diskrepanz in der Bewertung wird durch die Festlegung von Detektionsschwellen entgegengewirkt (100). Die ASV- Methode wie auch die Bigate- Methode ist bei Patienten mit arteriellen oder kardialen Emboliquellen mit den erzielten Ergebnissen für die automatisierte MES- Detektion ungeeignet.

5.4 Ausblicke

Durch die Kombination von Bigate- und ASV- Methode könnte ein Auswerte-Modus geschaffen werden, der durch die Identifikation von MES mit unabhängigen Methoden die Sensitivität und Spezifität weiter erhöht. So würden Unzulänglichkeiten der Bigate- Methode in der MES- Detektion ausgleichbar sein. Es ist bekannt, daß einige Emboli bei dieser Methode nur in einem Sample Volume, im zweiten Sample Volume jedoch nicht detektiert werden (148). Diese werden von der Bigate- Methode nicht als MES klassifiziert. Die ASV- Methode, die nicht auf dem physikalischen Prinzip der Koinzidenz basierend MES detektiert, könnte dieses Problem lösen und somit die Ergebnisse in der klinischen Anwendung verbessern.

6. Schlußfolgerungen

Die bei intraoperativen Ableitungen erreichte Sensitivität und Spezifität der Bigate-Methode und der im Vergleich getesteten ASV- Methode ist für den Einsatz in automatisierter MES- Detektion geeignet. Die Überlegenheit einer Methode konnte nicht nachgewiesen werden.

In der Patientengruppe mit Herzklappenimplantaten wurden von beiden Methoden zufriedenstellende Sensitivitäten und Spezifitäten erreicht. Daher könnten beide Methoden zur automatisierten Detektion eingesetzt werden. Bigate- Methode und ASV- Methode sind in ihren Ergebnissen vergleichbar.

Bei intraoperativer Ableitung wie auch bei Herzklappenpatienten kann die Detektionsschwelle für MES auf 12 Dezibel festgelegt werden, ohne die Sensitivität der Methoden wesentlich zu beeinflussen.

In der Patientengruppe mit kardialen und arteriellen Emboliquellen zeigten beide Methoden niedrige Sensitivität und Spezifität. Es ist bekannt, daß MES in dieser Patientengruppe im Vergleich zu intraoperativ detektierten MES oder zu MES bei Patienten mit künstlichen Herzklappen niedrige Intensitäten aufweisen. Daher wurde die Detektionsschwelle auf 9 dB festgelegt. Somit konnte die Sensitivität im unteren Intensitätsniveau erhöht werden. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, daß eine automatisierte Detektion in dieser Patientengruppe mit keiner der untersuchten Methoden reproduzierbar ist.

7. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war die Untersuchung zur Anwendbarkeit der ASV- Methode als „stand- alone- system“ zur Diskriminierung von MES *versus* Artefakten unter klinischen Bedingungen in verschiedenen Patientenkollektiven und deren Vergleich mit der Bigate- Methode. In die Studie wurden 15 Patienten einbezogen, bei denen eine elektive Operation am offenen Herzen durchgeführt wurde. Weiterhin wurde bei 21 Patienten eine MES- Detektion durchgeführt, die mit Herzklappenprothesen versorgt worden waren. Die dritte Gruppe bildeten 29 Patienten mit kardialen und arteriellen Emboliquellen. Es wurde bei allen Patienten für jeweils eine Stunde abgeleitet. Alle Ableitungen am Patienten wurden auf DAT aufgezeichnet und anschließend von zwei Untersuchern ausgewertet. Die Bewertung der menschlichen Untersucher wurde als goldener Standard für die Diskriminierung verwendet. Beide Detektionsmethoden waren als Software im Ultraschallgerät inkorporiert. Alle aufgezeichneten Signale wurden zeitgleich von beiden Methoden ausgewertet. Die Sensitivität und Spezifität beider Methoden wurde für jeden einzelnen Patienten, für jede Patientengruppe und für die Gesamtheit des Patientenkollektivs bestimmt. Insgesamt wurden 7022 MES und 26538 Artefakte detektiert. Bei intraoperativen Ableitungen betrug die Sensitivität der ASV- Methode 86,9 % verbunden mit einer Spezifität von 88,5%. Die Sensitivität der Bigate- Methode betrug 90,1 % verbunden mit einer Spezifität von 86,9 %. Bei Ableitungen an Patienten mit artifiziellen Herzklappen erbrachte die ASV- Methode eine Sensitivität von 91,4 % und eine Spezifität von 97,2 %. Die Bigate- Methode wies eine Sensitivität von 93,6 % und eine Spezifität von 97,1 % auf. Die Sensitivität der ASV- Methode bei Patienten mit arteriellen oder kardialen Emboliquellen betrug 65,6 % verbunden mit einer Spezifität von 85 %. Der Bigate- Modus erbrachte eine Sensitivität von 63,4 % mit einer Spezifität von 83,7 %.

Die in dieser Studie erzielten Ergebnisse belegen, daß sich die unter klinischen Bedingungen eingesetzten Auswerte- Methoden zur Detektion von MES und gleichzeitiger Artefaktrückweisung in ihren Ergebnissen nicht unterscheiden; die

Überlegenheit eines Systems konnte nicht aufgezeigt werden. Die Bigate-Methode zur MES- Detektion ist mehrfach in der Literatur beschrieben. Die dort aufgeführten Sensitivitäten und Spezifitäten wurden in der vorliegenden Studie übertroffen. Dies wird mit höherer Rechnerleistung des verwendeten Ultraschallgerätes und Einsatz eines 128 Punkte FFT erklärt. Hohe Sensitivität und Spezifität konnte in intraoperativen Ableitungen und bei Patienten mit artifiziellen Herzklappen erzielt werden. Der Einsatz als automatisierte Detektionsmethode ist bei diesen Patientengruppen mit beiden Methoden möglich.

In der Patientengruppe mit kardialen und arteriellen Emboliquellen ist aufgrund niedriger Sensitivität und Spezifität eine Anwendung beider Methoden als automatisierte Detektion nicht möglich.

Die Kombination beider Methoden könnte zur verbesserten Detektion von MES führen und damit die klinische Anwendbarkeit verbessern. Diese Möglichkeit sollte in weiterführenden Untersuchungen evaluiert werden.

8. Literaturverzeichnis

1. Aaslid R: Transcranial Doppler sonography. Springer, Wien, 1986
2. Aaslid R, Huber P, Nornes H: A transcranial Doppler method in the evaluation of cerebrovascular spasm. *Neuroradiology* 28 (1986) 11-16
3. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H: Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 57 (1982) 769-774
4. Abel U: Die Bewertung diagnostischer Tests. Hippokrates- Verlag GmbH, Stuttgart 1993, S. 55-57
5. Akins CW: Mechanical cardiac valvular prostheses. *Ann Thorac Surg* 52 (1991) 161-172
6. Albin MS, Bunegin L, Garcia C, McKay W: The transcranial Doppler can image microaggregates of air and particulate matter. *J Neurosurg Anesthesiol* 1 (1989) 134-135
7. Babikian VL, Hyde C, Pochay V, Winter MR: Clinical correlates of high-intensity transient signals detected on transcranial Doppler sonography in patients with cerebrovascular disease. *Stroke* 25 (1994) 1570-1573
8. Barbut D, Hinton RB, Szatrowski TP, Hartman GS, Bruefach M, Williams RP, Charlson ME, Gold JP: Cerebral emboli detected during bypass surgery are associated with clamp removal. *Stroke* 25 (1994) 2398-2402

9. Barbut D, Lo YW , Gold JP, Trifiletti RR, Yao FS, Hager DN, Hinton RB, Isom OW: Impact of embolization during coronary artery bypass grafting on outcome and length of stay. *Ann Thorac Surg* 63 (1997) 998-1002
10. Barnett HJM, Gunton R, Eliasziw M, Fleming L, Sharpe B, Gates P, Merboldt KD: Causes and severity of ischemic stroke in patients with internal carotid artery stenosis. *JAMA* 283 (2000) 1429-1436
11. Barth A, Remonda L, Lovblad K, Schroth G, Seiler RW: Silent cerebral ischemia detected by diffusion-weighted MRI after carotid endarterectomy. *Stroke* 31 (2000) 1824-1828
12. Becker VU, Hansen HC, Brewitt U, Thie A: Visually Evoked Cerebral Blood Flow Velocity Changes in Different States of Brain Dysfunktion. *Stroke* 27 (1996) 446-449
13. Bogousslavsky J, Barnett HJM, Fox AJ, Hachinsky VC , Taylor W: Atherosclerotic disease of the middle cerebral artery. *Stroke* 17 (1986) 1112-1120
14. Bogousslavsky J, Hachinsky VC, Boughner DR, Fox AJ , Vinuela F, Barnett HJM: Cardiac and arterial lesions in carotid transient ischemic attacks. *Arch-Neurol* 43 (1986) 223-228
15. Bothe W, Kohlhörster W: Das Wesen der Höhenstrahlung. *Zeitschrift für Physik* 29 (1921) 751-777
16. Braekken SK, Endresen K, Russell D, Brucher R, Kjekshus J: Influence of guidewire and catheter type on the frequency of cerebral microembolic signals during left heart catheterization. *Am J Cardiol* 82 (1998) 632-637

17. Braekken SK, Russell D, Brucher R, Abdelnoor M, Svennevig JL: Cerebral microembolic signals during cardiopulmonary bypass surgery. Frequency, time of occurrence, and association with patient and surgical characteristics. *Stroke* 28 (1997) 1988-1992
18. Braekken SK, Russell D, Brucher R, Svennevig JL: Incidence and frequency of cerebral embolic signals in patients with a similar bileaflet mechanical heart valve. *Stroke* 26 (1995) 1226-1230
19. Brass LM, Duterte DL, Mohr JP: Anterior cerebral artery velocity changes in disease of the middle cerebral artery stem. *Stroke* 20 (1989) 1737-1740
20. Brucher R, Russell D: Automatic embolus detection with artifact suppression. *J Neuroimag* 3 (1993) 77 (Abstract)
21. Brucher R, Russell D: Differentiation between microembolic signals and artefacts using a "reference gate". *J of Neuroimaging* 7 (1997) 244 (Abstract)
22. Bunegin L, Wahl D, Albin MS: Detection and volume estimation of embolic air in the middle cerebral artery using Transcranial Doppler sonography. *Stroke* 25 (1994) 593-600
23. Bush G, Evans DH: Digital audio tape as a method of storing Doppler ultrasound signals. *Physiol Meas* 14 (1993) 381-386
24. Büdingen HJ, Hennerici M, Voigt K, Kendel K, Freund H-J: Die Diagnostik von Stenosen oder Verschlüssen der A. carotis interna mit der direktionellen Ultraschall- Doppler- sonographie der A. supratrochlearis. *Dt med Wschr* 101 (1976b) 269
25. Büdingen HJ, Hennerici M, Voigt K, Kendel K, Freund H-J: Die Differenzierung der Halsgefäße mit der direktionellen Doppler-sonographie. *Arch Psychiat Nervenkr* 222 (1976a) 177

26. Cerebral Embolism Task Force: Cardiogenic brain embolism. The second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch-Neurol* 46 (1998) 727-743
27. Compton JS, Redmond S, Symon L: Cerebral blood velocity in subarachnoid haemorrhage: a transcranial Doppler study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50 (1987) 1499-1503
28. Consensus Committee of the Ninth International Cerebral Hemodynamic Symposium: Basic identification criteria of Doppler microembolic signals. *Stroke* 26 (1995) 1123
29. Criscitiello MG, Levine HJ: Thromboembolism and prosthetic heart valves. *Hosp Pract* 15 (1992) 69-96
30. Dahl A, Russell D, Rootwelt K, Nyberg-Hansen R, Kerty E: Cerebral Vasoreactivity Assessed With Transcranial Doppler and Regional Cerebral Blood Flow Measurements. *Stroke* 26 (1995) 2302-2306
31. Deklunder G, Prat A, Lecroart JL, Roussel M, Dauzat M: Can cerebrovascular microemboli induce cognitive impairment in patients with prosthetic heart valves? *Eur J Ultrasound* 7 (1998) 47-51
32. Deklunder G, Roussel M, Lecroart JL, Prat A, Gautier C: Microemboli in Cerebral Circulation and Alteration of Cognitive Abilities in Patients With Mechanical Prosthetic Heart Valves. *Stroke* 29 (1998) 1821-1826
33. Delcker A, Schnell A, Wilhelm H: Microembolic signals and clinical outcome in patients with acute stroke--a prospective study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 250 (2000) 1-5
34. Devuyst G, Vesin J, Despland P, Bogousslavsky J: The matching pursuit: a new method of characterizing microembolic signals? *Ultrasound Med Biol* 26 (2000) 1051-1056

35. Doppler C: Über das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels . Abh h kgl böhm Wiss Prag (1842) 482-645
36. Droste DW, Decker W, Siemens HJ, Kaps M, Schulte-Altendorneburg G: Variability in occurrence of embolic signals in long term transcranial Doppler recordings. *Neurol Res* 18 (1996) 25-30
37. Droste DW, Hagedorn G, Notzold A, Siemens HJ, Sievers HH, Kaps M: Bigated transcranial Doppler for the detection of clinically silent circulating emboli in normal persons and patients with prosthetic cardiac valves. *Stroke* 28 (1997) 588 -592
38. Droste DW, Hansberg T, Kemeny V, Hammel D, Schulte-Altendorneburg G, Nabavi DG, Kaps M, Scheld HH, Ringelstein EB: Oxygen Inhalation Can Differentiate Gaseous From Nongaseous Microemboli Detected by Transcranial Doppler Ultrasound. *Stroke* 28 (1997) 2453-2456
39. Edmunds LH: Thrombotic and bleeding complications of prosthetic heart valves. *Ann Thorac Surg* 44 (1987) 430-445
40. Eicke B, Buss E, Bähr RR, Hajak G, Paulus W: Influence of Acetazolamide and CO₂ on Extracranial Flow Volume and Intracranial Blood Flow Velocity. *Stroke* 30 (1999) 76-80
41. Eicke B, von Lorentz J, Paulus W: Embolus detection in different degrees of carotid disease. *Neurol Res* 17 (1995) 181-184
42. European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group: MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 337 (1991) 1235-1243
43. Fan L, Evans DH: A real-time and fine resolution analyser used to estimate the instantaneous energy distribution of Doppler signals. *Ultrasound Med Biol* 20 (1994a) 445-454

44. Fan L, Evans DH: Extracting instantaneous mean frequency information from Doppler signals using the Wigner distribution function. *Ultrasound Med Biol* 20 (1994b) 429-443
45. Forteza AM, Babikian VL, Hyde C, Winter M, Pochay V: Effect of Time and Cerebrovascular Symptoms on the Prevalence of Microembolic Signals in Patients With Cervical Carotid Stenosis. *Stroke* 27 (1996) 687-690
46. Freund H-J: Ultraschallregistrierung der Pulsation einzelner intrakranieller Arterien zur Diagnostik von Gefäßverschlüssen. *Arch Psychiat Nervenkr* 207 (1965) 247
47. Freund H-J, Kapp M: Eine Methode zur Registrierung arterieller Pulsationen mittels Ultraschall. *Arch ges Physiol* 291 (1966) 268
48. Gaunt ME: Transcranial Doppler: preventing stroke during carotid endarterectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 80 (1998) 377-387
49. Gaunt ME, Martin PJ, Smith JL, Rimmer T, Cherryman G, Ratliff DA, Bell PR, Naylor AR: Clinical relevance of intraoperative embolization detected by transcranial Doppler ultrasonography during carotid endarterectomy: a prospective study of 100 patients. *Br J Surg* 81 (1994) 1435-1439
50. Georgiadis D, Goeke J, Hill M, König M, Nabavi DG, Stögbauer F, Zunker P, Ringelstein EB: A Novel Technique for Identification of Doppler Microembolic Signals Based on the Coincidence Method : In Vitro and In Vivo Evaluation. *Stroke* 27 (1996) 683-686
51. Georgiadis D, Grosset DG, Kelman A, Faichney A, Lees KR: Prevalence and characteristics of intracranial microemboli signals in patients with different types of prosthetic cardiac valves. *Stroke* 25 (1994) 587-592

52. Georgiadis D, Grosset DG, Quin RO, Nichol JA, Bone I, Lees KR: Detection of intracranial emboli in patients with carotid disease. *Eur J Vasc Surg* 8 (1994) 309-314
53. Georgiadis D, Hill M, Kottkamp H, Breithard G, Borggrefe M: Intracranial microembolic signals during radiofrequency ablation of accessory pathways. *Am J Cardiol* 80 (1997) 805-807
54. Georgiadis D, Kaps M, Berg J, Mackay TG, Herlein FW, Wheatley DJ, Lees KR: TCD detection of microemboli in prosthetic valve patients: dependency upon valve type. *Eur J Cardiothorac Surg* 10 (1996) 253-258
55. Georgiadis D, Lindner A, Manz M, Sonntag M, Zunker P, Zerkowski HR, Borggrefe M: Intracranial Microembolic Signals in 500 Patients With Potential Cardiac or Carotid Embolic Source and in Normal Controls. *Stroke* 28 (1997) 1203-1207
56. Georgiadis D, Mackay TG, Kelman AW, Grosset DG, Wheatley DJ, Lees KR: Differentiation between gaseous and formed embolic materials in vivo. Application in prosthetic heart valve patients. *Stroke* 25 (1994) 1559-1563
57. Georgiadis D, Mallinson A, Grosset DG, Lees KR: Coagulation activity and emboli counts in patients with prosthetic cardiac valves. *Stroke* 25 (1994) 1211-1214
58. Georgiadis D, Uhlmann F, Lindner A, Zierz S: Differentiation between true microembolic signals and artefacts using an arbitrary sample volume. *Ultrasound Med Biol* 26 (2000) 493-496
59. Georgiadis D, Wenzel A, Lehmann D, Lindner A, Zerkowski HR, Zierz S, Spencer MP: Influence of Oxygen Ventilation on Doppler Microemboli Signals in Patients With Artificial Heart Valves. *Stroke* 28 (1997) 2189-2194

60. Georgiadis D, Wenzel A, Zerkowski HR, Zierz S, Lindner A: Automated intraoperative Detection of Doppler microembolic signals using the Bigate approach. *Stroke* 28 (1998) 137-139
61. Graf T, Fischer H, Reul H, Rau G: Cavitation potentials in mechanical heart valve prostheses. *Int J Artif Organs* 14 (1991) 169-174
62. Grosset DG, Georgiadis D, Abdullah I, Bone I, Lees KR: Doppler emboli signals vary according to stroke subtype. *Stroke* 25 (1994) 382-384
63. Grosset DG, Georgiadis D, Kelman AW, Lees KR: Quantification of ultrasound emboli signals in patients with cardiac and carotid disease. *Stroke* 24 (1993a) 1922-1924
64. Grosset DG, Georgiadis D, Kelman AW, Lees KR: Quantification of ultrasound emboli signals in patients with cardiac and carotid disease. *Stroke* 24 (1993b) 1922-1924
65. Grosset DG, Georgiadis D, Stirling S, Cowburn P, Kelman AW, Faichney A, Lees KR: Subclinical embolism in patients undergoing cardiac valve implantation and coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 8 (1994) 63-66
66. Hadani M, Bruk B, Ram Z, Knoller N, Spiegelmann R, Segal E: Application of transcranial Doppler ultrasonography for the diagnosis of brain death. *Intensive Care Med* 25 (1999) 822-828
67. Harders AG, Gilsbach JM: Time course of blood velocity changes related to vasospasm in the circle of Willis measured by transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg* 66 (1987) 718-728
68. Harrison MJ, Pugsley W, Newman S, Paschalis C, Klinger L, Treasure T, Aspey B: Detection of middle cerebral emboli during coronary artery bypass surgery using transcranial Doppler sonography [letter; comment]. *Stroke* 21 (1990) 1512

69. Hassler W, Steinmetz H, Gawlowski J: Transcranial Doppler ultrasonography in raised intracranial pressure and in intracranial circulatory arrest. *J Neurosurg* 68 (1988) 745-751
70. Hassler W, Steinmetz H, Pirschel J: Transcranial Doppler study of intracranial circulatory arrest. *J Neurosurg* 71 (1989) 195-201
71. Hattland K, Pedersen T, Semb BK: Comparison of bubble release from various types of oxygenators. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 19 (1985) 125-130
72. Hocks APG, Reneman RS, Peronnau PA: A multi-gate pulsed Doppler system with serial processing. *IEEE Trans Sonics Ultrason* SU 28 (1981) 242-247
73. Jansen C, Moll FL, Vermeulen FE, van Haelst J, Ackerstaff RG: Continuous transcranial Doppler ultrasonography and electroencephalography during carotid endarterectomy: a multimodal monitoring system to detect intraoperative ischemia. *Ann Vasc Surg* 7 (1993) 95-101
74. Kaito Y: On the bone thickness of the Japanese skull. *Jikei Medical Journal* 95 (1980) 1-11
75. Kaneko Z, Kotani H, Komuta K, Satomura S: Studies on peripheral circulation by "ultrasonic bloodrheograph". *Jap Circulat J* 25 (1961) 203-213
76. Kaps M, Damian MS, Teschendorf U, Dorndorf W: Transcranial Doppler ultrasound findings in middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 21 (1990) 532-537
77. Kaps M, Dorndorf W: Intrakranielle Kollateralisationswege bei extrakraniellen Hirnarterienstenosen und -verschlüssen. *Transkranielle dopplersonographische Befunde. Aktuelle Neurologie* 16 (1989) 28-35

78. Keller H, Baumgartner G, Regli F: Karotisstenosen und -okklusionen. Diagnose durch perkutane Ultraschall- doppler- sonographie an der A. supraorbitalis oder supratrochlearis. Dt med Wschr 37 (1973) 1691
79. Keller H, Meier W, Yonekawa Y, Kumpe D: Noninvasive angiography for the diagnosis of carotid artery disease using Doppler ultrasound (carotid artery Doppler). Stroke 7 (1976) 354
80. Kemeny V, Droste DW, Hermes S, Nabavi DG, Schulte-Altedorneburg G, Siebler M, Ringelstein EB: Automatic Embolus Detection by a Neural Network. Stroke 30 (1999) 807-810
81. Kleiser B, Widder B: Course of the carotid artery occlusions with impaired cerebrovascular reactivity. Stroke 23 (1992) 171-174
82. Klingelhofer J, Conrad B, Benecke R, Sander D, Markakis E: Evaluation of intracranial pressure from transcranial Doppler studies in cerebral disease. J Neurol 235 (1988) 159-162
83. Kumral E, Evyapan D, Oksel F, Keser G, Bereketoğlu MA, Balkir K: Transcranial Doppler detection of microembolic signals in patients with Behçet's disease. J Neurol 246 (1999) 592-595
84. Kuntze CE, Ebels T, Eijgelaar A, Homan von der Heide JN: Rates of thromboembolism with three different mechanical heart valve prostheses: randomised study. Lancet 11 (1989) 514-517
85. Lamson TC, Stinebring DR, Deutsch S, Rosenberg G, Tarbell JM: Real-time in vitro observation of cavitation in a prosthetic heart valve. ASAIO Transactions 37 (1991) 351-353
86. Lennard N, Smith J, Dumville J, Abbott R, Evans D, London N, Bell P, Naylor A: Prevention of postoperative thrombotic stroke after carotid endarterectomy: the role of transcranial Doppler ultrasound. J Vasc Surg 26 (1997) 579-584

87. Levi C, O'Malley H, Fell G, Roberts A, Hoare M, Royle J, Chan A, Beiles B, Chambers B, Bladin C, Donnan G: Transcranial Doppler detected cerebral microembolism following carotid endarterectomy. High microembolic signal loads predict postoperative cerebral ischaemia. *Brain* 120 (1997) 621-629
88. Ley-Pozo J, Ringelstein EB: Noninvasive detection of occlusive disease of the carotid siphon and middle cerebral artery. *Ann Neurol* 28 (1990) 640-647
89. Lindegaard KF, Bakke SJ, Aaslid R: Doppler diagnosis of intracranial artery occlusive disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49 (1986) 510-518
90. Lindegaard KF, Grolimund P, Aaslid R, Nornes H: Evaluation of cerebral AVM's using transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg* 65 (1986) 335-344
91. Lindner A, Georgiadis D, Lühmann A, Preiss M, Zerkowski HR, Zierz S: Time course of Doppler microembolic signals in patients undergoing elective heart valve replacement. A prospective study. *J Heart Valve Dis* 6 (1997) 527-530
92. Lund C, Rygh J, Stensrod B, Sandset PM, Brucher R, Russell D: Cerebral microembolus detection in an unselected acute ischemic stroke population. *Cerebrovasc Dis* 10 (2000) 403-408
93. Manchola IF, De-Salles AA, Foo TK, Ackerman RH, Candia GT, Kjellberg RN: Arteriovenous malformation hemodynamics: a transcranial Doppler study. *Neurosurgery* 33 (1993) 556-562
94. Markus HS, Bland M, Rose G, Sitzer M, Siebler M: How good is intercenter agreement in the identification of embolic signals in carotid artery disease? *Stroke* 27 (1996) 1249-1252

95. Markus HS, Brown MM: Differentiation between different pathological cerebral embolic materials using transcranial Doppler in an in vitro model. *Stroke* 24 (1993) 1-5
96. Markus HS, Clifton A, Buckenham T, Brown MM: Carotid angioplasty: Detection of embolic signals during and after the procedure. *Stroke* 25 (1994) 2403-2406
97. Markus HS, Loh A, Brown MM: Computerized detection of cerebral emboli and discrimination from artifact using Doppler ultrasound . *Stroke* 24 (1993) 1667-1672
98. Markus HS, Loh A, Israel D, Buckenham T, Clifton A, Brown MM: Microscopic air embolism during cerebral angiography and strategies for its avoidance. *Lancet* 341 (1993) 784-787
99. Markus HS, Tegeler CH: Experimental aspects of high-intensity transient signals in the detection of emboli. *J Clin Ultrasound* 23 (1995) 81-87
100. Markus HS, Molloy J: Use of a Decibel Threshold in Detecting Doppler Embolic Signals. *Stroke* 28 (1997) 692-695
101. Mast H, Mohr JP, Thompson JL, Osipov A, Trocio SH, Mayer S, Young WL: Transcranial Doppler ultrasonography in cerebral arteriovenous malformations. Diagnostic sensitivity and association of flow velocity with spontaneous hemorrhage and focal neurological deficit. *Stroke* 26 (1995) 1024-1027
102. Mattle M, Grolimund P, Huber P, Sturzenegger M, Zurbrugg HR: Transcranial Doppler sonographic findings in middle cerebral artery disease. *Arch-Neurol* 45 (1988) 289-295
103. Mol JMF, Frederix L, Rijcken WJ: L'hematotachygraphie directionelle des arteres carotides. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1 (1971) 331

104. Molloy J, Markus HS: Asymptomatic embolization predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis. *Stroke* 30 (1999) 1440-1443
105. Molloy J, Markus HS: Multigated Doppler Ultrasound in the Detection of Emboli in a Flow Model and Embolic Signals in Patients. *Stroke* 27 (1996) 1548-1552
106. Müller HR: The diagnosis of internal carotid artery occlusion by directional Doppler sonography of the ophthalmic artery. *Neurology* 22 (1972) 816
107. Müller HR, Lyrer P, Boccalini P: Doppler monitoring of middle cerebral artery emboli from carotid stenoses. *J Neuroimaging* 5 (1995) 71-75
108. Müller M, Reiche W, Langenscheidt P, Hassfeld J, Hagen T: Ischemia after carotid endarterectomy: comparison between transcranial Doppler sonography and diffusion-weighted MR imaging. *Am J Neuroradiol* 21 (2000) 47-54
109. Nabavi DG, Arato S, Droste DW, Schulte-Altedorneburg G, Kemeny V, Reinecke H, Borggreffe M, Breithard G, Ringelstein EB: Microembolic load in asymptomatic patients with cardiac aneurysm, severe ventricular dysfunction and atrial fibrillation. Clinical and hemorheological correlates. *Cerebrovasc Dis* 8 (1998) 214-221
110. Nabavi DG, Georgiadis D, Mumme T, Schmid C, Mackay TG, Scheld HH, Ringelstein EB: Clinical Relevance of Intracranial Microembolic Signals in Patients With Left Ventricular Assist Devices : A Prospective Study. *Stroke* 27 (1996) 891-896
111. Nair CK, Mohiuddin SM, Hilleman DE, Schultz R, Bailey RTJr, Cook CT, Sketch MHS: Ten- year results with the St. Jude Medical prosthesis. *Am J Cardiol* 65 (1990) 217-225

112. Newell DW, Grady M, Sirott P, Winn HR: Evaluation of brain death using transcranial Doppler. *Neurosurgery* 24 (1998) 509-513
113. Nornes H, Grip A: Hemodynamic aspects of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 53 (1980) 456-464
114. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade stenosis. *N Engl J Med* 325 (1991) 445-453
115. Padayachee S, Gosling RG, Bishop C, Burnard K, Browse N: Monitoring middle cerebral artery blood flow velocity during carotid endarterectomy. *Br J Surg* 73 (1986) 98-100
116. Padayachee TS, Parsons S, Theobald R, Linley J, Gosling RG, Deverall PB: The detection of microemboli in the middle cerebral artery during cardiopulmonary bypass: a transcranial Doppler ultrasound investigation using membrane and bubble oxygenators. *Ann Thorac Surg* 44 (1987) 298-302
117. Petty GW, Mohr JP, Pedley TATTK, Lennihan L, Duterte DI, Sacco RL: The role of transcranial Doppler in confirming brain death: sensitivity, specificity, and suggestions for performance and interpretation. *Neurology* 40 (1990) 300-303
118. Piepgras A, Schmiedek P, Leinsinger G, Haberl RL, Kirsch CM, Einhäupl KM: A simple test to assess cerebrovascular reserve capacity using transcranial Doppler sonography and acetazolamide. *Stroke* 21 (1990) 1306-1311
119. Planiol T, Pourcelot L, Pottier JM, Degiovanni E: Etude de la circulation carotidienne par les methodes ultrasoniques et la thermographie. *Rev Neurol* 128 (1972)

120. Pokar H, Dahme B, Gotze P, Kalmar P, Lamparter U, Meffert HJ: The role of prolonged cardiopulmonary bypass time for cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery. 2nd International Conference, The Brain and Cardiac Surgery. Proceeding Abstracts 19 (1992) 25
121. Pugsley W, Klinger L, Paschalis C, Treasure T, Harrison M, Newman S: The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. Stroke 25 (1994) 1393-1399
122. Rademacher J, Sohngen D, Specker C, Janda I, Sitzer M: Cerebral microembolism, a disease marker for ischemic cerebrovascular events in the antiphospholipid syndrome of systemic lupus erythematosus? Acta Neurol Scand 99 (1999) 356-361
123. Ringelstein EB, Sievers C, Ecker S, Schneider PA, Otis SM: Noninvasive assessment of CO₂-induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal carotid artery occlusions. Stroke 19 (1988) 963-969
124. Röther J, Schwartz A, Wentz KU, Rautenberg W, Henrici M: Middle cerebral artery stenosis: Assessment by magnetic resonance angiography and transcranial Doppler ultrasound. Cerebrovasc Dis 4 (1994) 273-279
125. Rundek T, Demarin V, Lovrencic M, Vargek SV, Carrillo PJ: Transcranial Doppler diagnostic criteria in the evaluations of arteriovenous malformations. Neurol Croat 40 (1991) 259-267
126. Rushmer RF, Baker DW, Stegall HF: Transcutaneous Doppler flow detection as a nondestructive technique. J Appl Physiol 21 (1966) 554
127. Russell D, Brucher R: Multifrequency doppler discriminates between gaseous and solid microemboli. Cerebrovasc Dis 9 (1999) 81 (Abstract)

128. Russell D, Madden KP, Clark WM, Sandset PM, Zivin JA: Detection of arterial emboli using Doppler ultrasound in rabbits. *Stroke* 22 (1991) 253-258
129. Satomura S: Ultrasonic Doppler method for the inspection of cardiac functions. *J Acoust Soc Am* 29 (1957) 1181-1185
130. Schneider PA, Ringelstein EB, Rossman ME, Dilley RB, Sobel DF, Otis SM, Bernstein EF: Importance of cerebral collateral pathways during carotid endarterectomy. *Stroke* 19 (1988) 1328-1334
131. Seiler RW, Grolimund P, Aaslid R, Huber P, Nornes H: Relation of cerebral vasospasm evaluated by transcranial Doppler ultrasound to clinical grade and CT- visualized subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 64 (1986) 594-600
132. Serena J, Segura T, Castellanos M, Davalos A: Microembolic signal monitoring in hemispheric acute ischaemic stroke: a prospective study. *Cerebrovasc Dis* 10 (2000) 278-282
133. Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NE, French JM, Heaviside D, Julian DG, Shaw DA: Early intellectual dysfunction following coronary bypass surgery. *Q J Med* 225 (1986) 68
134. Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NE, French JM, Heaviside D, Julian DG, Shaw DA: Neurologic and neuropsychological morbidity following major surgery: comparison of coronary artery bypass and peripheral vascular surgery. *Stroke* 18 (1987) 700-707
135. Shu MC, Leuer LH, Armitage TL, Schneider TE, Christiansen TR: In vitro observation of mechanical heart valve cavitation. *J Heart Valve Dis* 3 (1994) 85-92
136. Siebler M, Kleinschmidt A, Sitzer M, Steinmetz H, Freund HJ: Cerebral microembolism in symptomatic and asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. *Neurology* 44 (1994) 615-618

137. Siebler M, Rose G, Sitzer M, Bender A, Steinmetz H: Real- time identification of cerebral microemboli with US feature detection by a Neural Network. *Radiology* 192 (1994) 739-742
138. Siebler M, Sitzer M, Steinmetz H: Detection of intracranial emboli in patients with symptomatic extracranial carotid artery disease. *Stroke* 23 (1992) 1652-1654
139. Siebler M, Nachtmann A, Sitzer M, Rose G, Kleinschmidt A, Rademacher J, Steinmetz H: Cerebral Microembolism and the Risk of Ischemia in Asymptomatic High-Grade Internal Carotid Artery Stenosis. *Stroke* 26 (1995) 2184-2186
140. Sitzer M, Muller W, Siebler M, Hort W, Kniemeyer HW, Jancke L, Steinmetz H: Plaque Ulceration and Lumen Thrombus Are the Main Sources of Cerebral Microemboli in High-grade Internal Carotid Artery Stenosis. *Stroke* 26 (1995) 1231-1233
141. Sitzer M, Sohngen D, Siebler M, Specker C, Rademacher J, Janda I, Aulich A, Steinmetz H: Cerebral microembolism in patients with Sneddon's syndrome. *Arch Neurol* 52 (1995) 271-275
142. Sliwka U, Diehl RR, Meyer B, Schondube F, Noth J: Transcranial Doppler 'high intensity signals' in the acute phase and long-term follow-up of mechanical valve implantation. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 5 (1995) 139-146
143. Sliwka U, Georgiadis D: Clinical correlations of Doppler Microemboli Signals in patients with prosthetic heart valves. Analysis of 580 cases. *Stroke* 29 (1998) 140 -143
144. Sliwka U, Job FP, Wissuwa D, Diehl RR, Flachskampf FA, Hanrath P, Noth J: Occurrence of transcranial Doppler high-intensity transient signals in patients with potential cardiac sources of embolism. A prospective study. *Stroke* 26 (1995) 2067-2070

145. Smith JL, Evans DH, Bell PR, Naylor AR: Time domain analysis of embolic signals can be used in place of high-resolution Wigner analysis when classifying gaseous and particulate emboli. *Ultrasound Med Biol* 24 (1998) 989-993
146. Smith JL, Evans DH, Fan L, Bell PR, Naylor AR: Differentiation between emboli and artefacts using dual-gated transcranial Doppler ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 22 (1996) 1031-1036
147. Smith JL, Evans DH, Naylor AR: Analysis of the frequency modulation present in Doppler ultrasound signals may allow differentiation between particulate and gaseous cerebral emboli. *Ultrasound Med Biol* 23 (1997a) 727-734
148. Smith JL, Evans DH, Naylor AR: Signals from dual gated TCD systems: curious observations and possible explanations. *Ultrasound Med Biol* 23 (1997b) 15-24
149. Smith PL, Treasure T, Newman SP, Joseph P, Ell PJ, Schneidau A, Harrison M: Cerebral consequences of cardiopulmonary bypass. *Lancet* 12 (1986) 823-825
150. Specker C, Rademacher J, Sohngen D, Sitzer M, Janda I, Siebler M, Steinmetz H, Schneider M: Cerebral microemboli in patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 6 (1997) 621-624
151. Spencer MP: Hyperbaric compression and Doppler- detected microemboli in prosthetic valve patients. *Cerebrovasc Dis* 6 (1996) 69
152. Spencer MP, Thomas GI, Nicholls SC, Sauvage LR: Detection of middle cerebral artery emboli during carotid endarterectomy using transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* 21 (1990) 415 -423
153. Srinivasan J, Newell DW, Sturzenegger M, Mayberg MR, Winn HR: Transcranial Doppler in the evaluation of internal carotid artery dissection. *Stroke* 27 (1996) 1226-1230

154. Stegall HF, Rushmer RF, Baker DW: Transcutaneous ultrasonic blood-velocity meter. *J Appl Physiol* 21 (1966) 707
155. Stump DA, Rogers AT, Hammon JW, Newman S: Cerebral emboli and cognitive outcome after cardiac surgery. *J-Cardiothorac-Vasc-Anesth* 10 (1996) 113-118
156. Sturzenegger M, Beer JH, Rihs F: Monitoring combined antithrombotic treatment in patients with prosthetic heartvalves using transcranial Doppler ultrasound. *Stroke* 26 (1995) 63-69
157. Sturzenegger M, Newell DW, Aaslid R: Visually evoked blood flow response assessed by simultaneous two-channel transcranial Doppler using flow velocity averaging. *Stroke* 27 (1996) 2256-2261
158. Tegeler CH, Burke GL, Gillespie JA, Kitzman DW: Embolus detection helps localize embolic source. *Stroke* 24 (1993) 508 (Abstract)
159. Tomita Y, Shima A: Mechanism of impulsive pressure generation and damage pit formation by bubble collapse. *J Fluid Mech* 13 (1986) 535-564
160. Valton L, Larrue V, Arrue P, Geraud G, Bes A: Asymptomatic cerebral embolic signals in patients with carotid stenosis. Correlation with appearance of plaque ulceration on angiography. *Stroke* 26 (1995) 813-815
161. van-der-Linden J, Casimir AH: When do cerebral emboli appear during open heart operations? A transcranial Doppler study. *Ann Thorac Surg* 51 (1991) 237 -241
162. Van Zuilen EV, Mess WH, Jansen C, Van Der Tweel I , Van Gijn J, Ackerstaff RGA: Automatic Embolus Detection Compared With Human Experts: A Doppler Ultrasound Study. *Stroke* 27 (1996) 1840-1843

163. Vingerhoets G, Stroobant N: Lateralisation of cerebral blood flow velocity changes during cognitive tasks. *Stroke* 30 (1999) 2152-2158
164. von Reutern GM: Zerebraler Zirkulationsstillstand. Diagnostik mit der Dopplersonographie. *Dtsch Ärztebl* 88 (1991) 2844-2848
165. Weir B, Grace M, Hansen J, Rothberg C: Time course of vasospasm in man. *J Neurosurg* 48 (1978) 173-178
166. Yonas H, Smith HA, Durham SR, Pentheny SL, Johnson DW: Increased stroke risk predicted by compromised cerebral blood flow reactivity. *J Neurosurg* 79 (1993) 483-489

9. Thesen

1. Die Detektion mikroembolischer Signale (MES) ist bei Operationen am offenen Herzen, bei Patienten mit künstlichen Herzklappen sowie bei Patienten mit arteriellen oder kardialen Emboliquellen beschrieben worden und hat eine potentielle klinische Bedeutung.
2. Um die MES- Detektion in der Routinediagnostik anwenden zu können, muß ihre Automatisierung angestrebt werden.
3. Die „Arbitrary Sample Volume“- Methode (ASV) stellt ein alternatives Verfahren zur „Bigate“- Methode als derzeitigen Standardmethode dar.
4. Die Ergebnisse der ASV- Methode bei intraoperativer MES- Detektion würden ihre Anwendung als „stand- alone- system“ erlauben.
5. Die Überlegenheit der ASV- Methode gegenüber der Bigate- Methode konnte in dieser Patientengruppe nicht demonstriert werden.
6. Die Ergebnisse bei Patienten mit artifiziellen Herzklappen deuten ebenfalls darauf hin, daß beide Methoden zur automatisierten Detektion einsetzbar wären.
7. Die Ergebnisse beider Methoden waren in dieser Patientengruppe vergleichbar.
8. Die Ergebnisse der MES- Detektion bei arteriellen oder kardialen Emboliquellen sind bei beiden Methoden für die automatisierte Detektion als ungenügend zu bewerten.
9. Die Überlegenheit einer Methode in dieser Patientengruppe konnte nicht beschrieben werden.
10. Die Kombination beider Methoden könnte zur verbesserten Detektion von MES führen und damit die klinische Anwendbarkeit der automatisierten MES- Detektion verbessern.

Lebenslauf

Name: Martin Helmuth Astler
Geburtsdatum/- ort: 17. 04. 1970 in Brandenburg/ Havel
Familienstand: verheiratet, 1 Kind
Nationalität: deutsch

Bildung/Ausbildung:

1976- 1986 Allgemeine Oberschule in Brandenburg
09/1986- 07/1988 Lehre als Buchbinder in Potsdam
09/1990- 07/1993 Abitur auf dem 2. Bildungsweg in Magdeburg
10/1993- 10/1994 Zivildienst auf der Intensivstation und in der Psychiatrie der Medizinischen Akademie Erfurt

Studium:

10/1994 Aufnahme des Medizinstudiums an der Martin- Luther- Universität Halle/Wittenberg
10/1995 Aufnahme als Stipendiat in die Konrad-Adenauer- Stiftung
10/1994- 09/1996 Vorklinisches Studium/ Universität Halle
09/1996- 08/1997 Klinisches Studium/ Universität Halle
09/1997- 08/1998 Klinisches Studium/ University College London, Stipendium des Deutschen Akademischen Austauschdienstes
09/1998- 04/2001 Klinisches Studium/ Universität Halle
seit 04/2002 Arzt im Praktikum, St. Barbara KH Halle

Selbständigkeitserklärung

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt habe und andere als die von mir gekennzeichneten Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt wurden.

Diese Dissertation wurde bisher keinem Fachvertreter einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt, auch habe ich mich nicht anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben.

Martin Astler

Halle, 19.06.2002

Publikationen

Uhlmann F, Astler M, Georgiadis D: Automated detection of microembolic signals using intensity variations and an arbitrary sample volume. Cerebrovasc Dis 1999; 9 (supplement): 8 (abstract)

Georgiadis D, Uhlmann F, Astler M, Cencetti S, Zierz S: Automated identification of Doppler microembolic signals: comparison of two techniques. Neurological Research, 2000, Oktober, 22(7): 738- 740

Danksagung

Für die Annahme als Doktoranden in der Klinik für Neurologie bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. S. Zierz. Er hat mich über die gesamte Zeit tatkräftig unterstützt und wertvolle Anregungen gegeben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. D. Georgiadis, der mir das Thema überließ und mit seinem Wissen und Erfahrung jederzeit zur Seite stand. Für das unermüdliche Engagement bei der Betreuung der Arbeit möchte ich mich herzlich bedanken.

Für die Einführung in die Untersuchungstechnik, die vielen praktischen Tips, den fruchtbaren Gedankenaustausch und die gemeinsame Auswertung der Daten bedanke ich mich herzlich bei Herrn F. Uhlmann.

Stets gute Zusammenarbeit war mit den Herz- Thorax- Chirurgen möglich, die die intraoperativen Ableitungen ermöglichten. Für das Interesse an der wissenschaftlichen Kooperation und das stete Willkommen im Operationssaal danke ich sehr Herrn Prof. Dr. med. R.-E. Silber und seinem Team.

Weiterhin möchte ich mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. K. Werdan und Herrn Prof. Dr. med. H. Podhaisky bedanken, die mir ihre Patienten anvertrauten.

Für seine wertvolle Hilfe bei der äußeren Gestaltung der Dissertation bedanke ich mich bei Herrn H. Krampitz.

Bei meiner Frau möchte ich mich ganz besonders herzlich bedanken. Sie gab mir die Zeit zum ungestörten Arbeiten, kümmerte sich um unsere Tochter und hat mir immer wieder Rückenwind und Kraft gespendet.