

Doppler- und Duplexsonographie – Neue Trends beim Schlaganfall

M. Jauß¹, H. Hamer²

¹Neurologische Klinik, Ökumenisches Hainich Klinikum, Mühlhausen/Thüringen und Justus-Liebig Universität Giessen, ²Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Standort Marburg und Philipps-Universität Marburg

Zusammenfassung

Neurosonologie ist in der Akutdiagnostik nach Hirninfarkt oder transitorisch ischämischer Attacke und für therapeutische Entscheidungen zur Sekundärprävention ein unverzichtbares Hilfsmittel und als Bedside-Verfahren in Durchführung und Interpretation vollständig in der Hand des behandelnden Arztes. In dieser Arbeit soll ein Überblick über ultraschallunterstützte therapeutische Entscheidungen auf der Basis der aktuellen Leitlinien gegeben werden und über wichtige Innovationen auf dem Gebiet neurosonologischer Untersuchungsmethoden berichtet werden.

Schlüsselwörter: Dopplersonographie, Farbduplexsonographie, Hirninfarkt Akutbehandlung, Sekundärprävention

Dopplersonography and color coded duplexsonography in acute stroke – recent developments

M. Jauß, H. Hamer

Abstract

Ultrasound vessel examination is an essential method to evaluate patients with acute stroke or transient ischemic attacks and to support therapeutic decisions regarding secondary prevention after stroke. We report typical findings of neurosonological examination in acute stroke patients and their impact on therapy with respect to current therapeutical guidelines. Recent methodological developments such as sonothrombolysis and perfusion imaging of brain parenchyma are described and their potential of clinical application is highlighted.

Key words: Dopplersonography, color coded Duplexsonography, acute stroke, brain infarction, secondary prevention

© Hippocampus Verlag 2008

Bedeutung der Neurosonologie

Die Neurosonologie wird europaweit als wichtiger Baustein in der Schlaganfalldiagnostik- und Nachsorge angesehen [11], da zu jedem Zeitpunkt des Behandlungsverlaufes eines Schlaganfallpatienten wichtige Therapieentscheidungen unterstützt und relevante prognostische Informationen gewonnen werden können. Die wachsende Bedeutung ist dabei nur zum Teil technischen Neuentwicklungen wie Parenchymperfusion und Sonothrombolysen zuzuschreiben, zumal diese noch keinen Eingang in die klinische Routine gefunden haben. Vielmehr hat der Trend zu differenzierter, pathophysiologisch fundierter Akuttherapie, der Notwendigkeit rascher Prognosestellung und einer an das individuelle Risiko angepassten Sekundärprophylaxe auf der Grundlage aktueller Daten die Bedeutung

der neurosonologischen Gefäßdiagnostik gesteigert. Die technischen Neuentwicklungen und die durch neurosonologische Befunde unterstützten klinischen Entscheidungen, sollen Thema dieses Beitrags sein.

Neue technische Verfahren

Parenchymperfusion

Die kontrastmittelgestützte Messung der Parenchymperfusion ist noch ein experimentelles Verfahren, welches zunächst nur an einigen Zentren etabliert ist.

Die Ultraschallgeräte müssen hierfür das Harmonic-Imaging-Verfahren mit unterschiedlicher Sende- und Empfangsfrequenz unterstützen. Eine spezifische, durch die harmonischen Frequenzen hervorgerufene Kontrastierung

nach Injektion eines Echosignalverstärkers kann dort nachgewiesen werden, wo der Echosignalverstärker durch das Gefäßsystem in den Ultraschallkegel einströmt. Kontrastanstieg und -abfall können im Hinblick auf verschiedene Parameter analog zu anderen Verfahren der Perfusionsmessung (CT oder MRT Perfusion) ausgewertet und farb-kodiert als sogenannte »parameter map« dargestellt werden. Die wichtigsten Parameter beschreiben die Zeit bis zum Erreichen des Kontrastmaximums (»time to peak«) und die Charakteristik der Kontrastabnahme. Die Auswertung erfolgt sowohl semiquantitativ in bevorzugten anatomischen Arealen (»regions of interest«) als auch visuell in Form von Parameterbildern.

In Fallserien konnte bereits gezeigt werden, dass sich Lokalisation und Größe einer akuten Ischämie anhand eines entsprechenden Perfusionsdefizits in der Ultraschalluntersuchung veranschaulichen lassen. Im Falle einer Perfusionsstörung nach Hirninfarkt bleibt in dem betroffenen Areal ein Kontrastanstieg aus. Die Quantifizierung zerebraler Perfusion durch komplexe Modellfunktionen (»Refill-Kinetik«) ist bisher nur im Modell oder bei Gesunden gelungen [12], es existieren daher noch keine anerkannten Schwellenwerte für eine pathologische Perfusionsminderung. Als robust gegenüber der Untersuchungstiefe oder Schallabschwächung durch ein eingeschränktes Knochenfenster gilt die Bestimmung der Zeit bis zum Erreichen des Kontrastgipfels, die »time-to-peak«. Dieser Parameter scheint für therapeutische Entscheidungen geeignet zu sein. Erste Vergleichsarbeiten mit CT- und MR-Untersuchungen berichten von einer Sensitivität und Spezifität von 74% [16] bis 90% für die Identifikation ischämischer Hirnareale [9]. Zerebrale Perfusion kann mit Hilfe dieser speziellen Ultraschalltechnik unter physiologischen und pathologischen Bedingungen semiquantitativ erfasst werden und einen orientierenden Überblick über Infarktkern und kritisch minderperfundierte Areale geben. Allerdings geschieht das unter den gegenwärtigen methodischen Einschränkungen wie der Abhängigkeit von einem temporalen Knochenfenster, der Beschränkung auf nur eine Untersuchungsebene pro Untersuchungsangang und den meist noch fehlenden Auswertelgorithmen in der handelsüblichen Ultraschallgerätesoftware.

Sonothrombolysse

In einer randomisierten Studie (CLOTBUST; Combined Lysis of Thrombus Using Transcranial Ultrasound and Systemic rt-PA) Studie [2] zeigten Patienten mit Mediaverschluss unter intravenöser Thrombolysse und zusätzlicher, kontinuierlicher Ultraschallexposition der A. cerebri media eine signifikant häufigere, komplette Gefäßrekanalisation oder relevante klinische Besserung im Vergleich zur Kontrollgruppe, die lediglich thrombolytisch behandelt wurde. Durch ultraschallinduzierte Zerstörung von Mikrobäschen eines Echokontrastmittels und gezielte Freisetzung kinetischer Energie in Thrombusnähe konnte eine weitere Verbesserung von Rekanalisierungsrate und klinischem

Befundes gezeigt werden [13]. Durch den Nachweis einer thrombolytischen Wirksamkeit von Ultraschall wird allerdings das Postulat des »unschädlichen« Ultraschalls in Frage gestellt. Dies wurde durch eine Sonothrombolyssestudie [7] deutlich, die wegen erhöhter Rate von Blutungen in der Gruppe mit Kombinationstherapie aus rt-PA und Ultraschall abgebrochen werden musste. Es fanden sich atypische Blutungen, teilweise subarachnoidal und intraparenchymatös kontralateral zum Hirninfarkt, möglicherweise als Folge einer Störung der Blut-Hirn-Schranke durch die Schallwellen. Vor einer klinischen Anwendung der Sonothrombolysse sind daher noch weitere experimentelle Untersuchungen nötig, insbesondere auch zur Frage, ob der Vorteil einer verbesserten Rekanalisation unter Ultraschall zwingend durch eine erhöhte Blutungsgefahr erkauft werden muss.

Entscheidungen mit Ultraschall auf der Grundlage aktueller Daten

Extrakranielle Gefäße

In der Akutphase liegt die Bedeutung der doppler- und duplexsonographischen Untersuchung extrakranieller Gefäße in der Klärung der Infarktetiologie und der Einschätzung der akuten Gefährdung des Patienten im Hinblick auf eine Progredienz der Symptome. So kann ein sonographisch schnell und einfach zu diagnostizierender Karotisverschluss bei unzureichender Kollateralversorgung oder eine Karotisstenose eine engmaschige Blutdrucküberwachung und ggf. eine medikamentöse Intervention zum Anheben des Blutdrucks notwendig machen. Die rasche Diagnostik einer Karotisstenose ist wichtig, um die Gefährdung für ein Rezidivinsult durch rasche Indikationsstellung zur operativen Behandlung der Stenose zu minimieren. Eine Intervention sollte zeitnah erfolgen, da durch eine Operation keine signifikante Risikoreduktion mehr erzielt werden kann, wenn das Ereignis (TIA oder nicht-behindernder Hirninfarkt) bei Frauen länger als zwei bis vier Wochen und bei Männern mehr als drei Monate zurückliegt.

Heparintherapie

Entsprechend den Leitlinien der DGN kann die PTT wirksame Heparintherapie (»Vollheparinisierung«) zur frühen Sekundärprävention in »bestimmten Fällen, in denen eine Emboliequelle mit erhöhtem Rezidivrisiko vorliegt, indiziert sein« (<http://www.dgn.org/59.0.html>). Neben der Dissektion zählt hierzu ein flottierender Thrombus, welcher farbduplexsonographisch einfach nachgewiesen werden kann. Alternativ zur Heparin-gabe kann eine neuroradiologische oder gefäßchirurgische Notfallintervention erwogen werden, beide Methoden wurden bisher aber nicht vergleichend untersucht [4].

Intrakranielle Gefäße

Nach einer Metaanalyse [10] ist der positive Effekt der systemischen Thrombolysse gesichert und die Umsetzung

dieses Therapiekonzeptes auch außerhalb spezialisierter Zentren sicher und wirksam [15]. Der akute Gefäßstatus ist dabei unter Zugrundelegung der Zulassungsbestimmungen von rekombinantem Tissue Plasminogenaktivator (rt-PA) unerheblich. Wenn Informationen über das Ausmaß einer Parenchymschädigung durch Computertomographie (Frühzeichen) oder diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie vorliegen, kann bei fraglichen Indikationen (z. B.: Patienten über 80 Jahren oder spontane klinische Besserung) die neurosonologische Gefäßdiagnostik relevante Informationen hinzufügen. Im Falle eines neurosonologisch persistierenden Mediaverschlusses kann eine »off-label« Thrombolyse erwogen werden, um eine erneute klinische Verschlechterung (»deterioration following improvement« nach *Alexandrov* [1]) zu verhindern. Die Lokalisationsbestimmung eines Gefäßverschlusses kann darüber hinaus zur Entscheidung für invasive therapeutische Maßnahmen wie intraarterielle Thrombolyse oder mechanische Rekanalisation führen, insbesondere unter Berücksichtigung der Tatsache, dass Patienten ohne Restfluss in der A. cerebri media oder mit Karotis-T-Verschluss auf intravenöse Thrombolyse nur bedingt ansprechen [14]. Mit dieser Untersuchung lässt sich darüber hinaus eine fluktuierende klinische Symptomatik mit einem dynamisch sich verändernden Gefäßbefund korrelieren und eine therapeutische Entscheidung ggf. anpassen (z. B. im Falle eines erneuten Verschlusses nach passagerer Spontanrekanalisation). Auch wenn die Thrombolyse bei Patienten mit funktionellen (»psychogenen«) Lähmungen [6] oder Patienten mit Hemiparese nach fokalem motorischem Anfall (»Todd'sche Parese«) [8] in den vorliegenden Fallserien ohne Nebenwirkungen toleriert wurden, erscheint es empfehlenswert, bei einer Diskrepanz von Gefäßbefund und Schwere der neurologischen Ausfälle differentialdiagnostische Überlegungen anzustellen, neurosonologische Befunde können diese Überlegungen unterstützen.

- Psychogen
- Migräne mit Aura
- Rückenmarkserkrankung
- Enzephalitis
- Sinusvenenthrombose
- Postiktale Lähmung (»Todd'sche Parese«)
- Plexusneuritis
- Enzephalomyelitis disseminata

Tab. 1: Klinische Syndrome, welche einen Hirninfarkt vortäuschen (»Stroke mimics«) als Differentialdiagnose des Leitsymptoms bei dem klinischen Bild eines »Insultes« mit normalem CT

Prognostische Bedeutung von Ultraschallbefunden in der Akutphase

Noch in der Akutphase kann neurosonologisch der Erfolg einer therapeutischen Intervention bestimmt und frühzeitig die Prognose gestellt werden. Zwei kürzlich publizierte

Studien konnten zeigen, dass Rekanalisation per se innerhalb von 24 Stunden mit einem günstigen Behandlungsergebnis verbunden ist [15] und dass ein lediglich distal gelegener Mediaverschluss oder die Restitution eines normalen Flusses im Mediahauptstamm innerhalb von sechs Stunden nach Symptombeginn in über 71% ebenfalls mit einem günstigen Behandlungsergebnis verbunden ist [3].

Sekundärprävention bei intrakranieller Stenose

Eine Stenose der A. cerebri media beruht fast immer auf lokaler Atherosklerose, in seltenen Fällen kann auch eine teilrekanalisierte Embolie vorliegen. Anders als bei extrakraniellen Stenosen erfolgt die Graduierung über die maximale Flussgeschwindigkeit, da eine Darstellung des Gefäßlumens transkranial nicht direkt möglich ist. Das wichtigste dopplersonographische Kriterium für eine Stenose ist die umschriebene Strömungsbeschleunigung mit Zunahme der Blutflussgeschwindigkeit um mindestens 20% im Vergleich zur Gegenseite oder zum gesunden

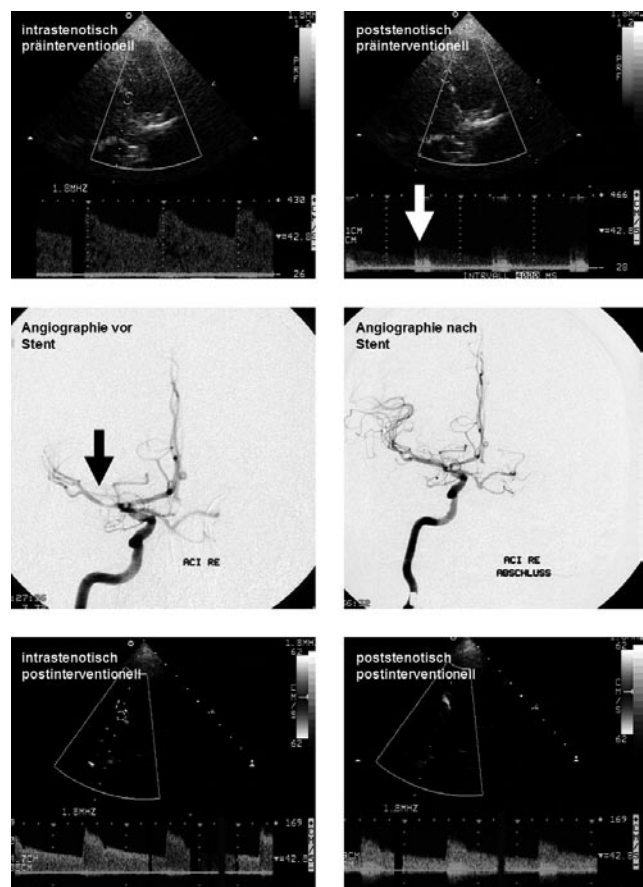


Abb. 1: Farbduplexsonographische Darstellung einer hochgradigen Stenose der A. cer. media ($V_{max} > 420$ cm/s) mit poststenotischer Strömungsstörung (weißer Pfeil), welche akustisch an den Klang von »Schritten im Kies« erinnert. Angiographische Darstellung der Stenose (schwarzer Pfeil) vor und nach Stent Implantation (Dr. Siekmann, Neuroradiologie Giessen) und postinterventionelle Darstellung eines nur leicht erhöhten intrastenotischen Flusses ($V_{max} = 160$ cm/s) und einer nahezu vollständigen Normalisierung des poststenotischen Flusses mit verbleibender geringer Strömungsstörung.

Gefäßabschnitt. Eine systolische Maximalgeschwindigkeit von 220 cm/s in der A. cerebri media oder von 140 cm/s in der A. basilaris zeigt eine Stenose von mindestens 50% an. Es muss zwischen symptomatischen und asymptomatischen Läsionen unterschieden werden, dabei sollten die anamnestisch geschilderten Symptome sich klar auf das betroffene Gefäßgebiet zurückführen lassen und nicht auf unspezifische Symptome wie z. B. unsystematischen Schwindel oder Gedächtnisstörungen beschränken. Die leitliniengerechte Sekundärprävention nach den Ergebnissen der WASID-Studie (Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease) [5] umfasst 100–300 mg Acetylsalicylsäure und ein Statin. Bei einer in Studien belegten Ereignisrate von 10% pro Jahr kann man allerdings diskutieren, ob alternativ zur medikamentösen Behandlung z. B. eine intrakranielle Stentimplantation (Abb. 1) durchgeführt werden sollte, insbesondere, wenn es unter der Gabe von Acetylsalicylsäure mit Statin zu weiteren ischämischen Ereignissen kommt.

Fazit

In der Akutphase können neurosonologische Befunde in Grenzfällen eine Therapieentscheidung für oder gegen Thrombolyse unterstützen. Diskrepanzen zwischen schweren neurologischen Ausfällen und normalem Gefäßbefund sollten zu differentialdiagnostischen Überlegungen Anlass geben. Da entsprechend der Leitlinien der DGN Patienten nach Hirninfarkt in der Akutphase lediglich in Ausnahmefällen eine PTT-wirksame Heparintherapie erhalten, ist die frühe Identifikation behandlungsbedürftiger Gefäßläsionen (z. B. Stenose oder Dissektion) notwendig und mit Ultraschall durch den geübten Neurologen rasch und treffsicher möglich. Der Nachweis eines therapeutischen Benefits der ultraschallgestützten Thrombolyse durch weitere experimentelle Studien bleibt abzuwarten.

Literatur

- Alexandrov AV, Felberg RA, Demchuk AM et al. Deterioration following spontaneous improvement : sonographic findings in patients with acutely resolving symptoms of cerebral ischemia. *Stroke* 2000 ; 31 (4): 915-919
- Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004; 351 (21): 2170-2178
- Allendörfer J, Goertler M, Von Reutern GM. Prognostic relevance of ultra-early doppler sonography in acute ischaemic stroke: a prospective multicentre study. *Lancet Neurol* 2006; 5 (10): 835-840
- Bhatti AF, Leon LR, Jr., Labropoulos N et al. Free-floating thrombus of the carotid artery: literature review and case reports. *J Vasc Surg* 2007; 45 (1): 199-205
- Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352 (13): 1305-1316
- Chiu D, Krieger D, Villar-Cordova C et al. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: feasibility, safety, and efficacy in the first year of clinical practice. *Stroke* 1998; 29 (1): 18-22
- Daffertshofer M, Gass A, Ringleb P et al. Transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia: increased risk of hemorrhage with combined ultrasound and tissue plasminogen activator: results of a phase II clinical trial. *Stroke* 2005; 36 (7): 1441-1446
- De Keyser J, Gdovinova Z, Uyttenboogaart M, Vroomen PC, Luijckx GJ. Intravenous alteplase for stroke: beyond the guidelines and in particular clinical situations. *Stroke* 2007 September; 38 (9): 2612-2618
- Eyding J, Krogias C, Schollhammer M et al. Contrast-enhanced ultrasonic parametric perfusion imaging detects dysfunctional tissue at risk in acute MCA stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26 (4): 576-582
- Hacke W, Donnan G, Fieschi C et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363 (9411): 768-774
- Leys D, Ringelstein EB, Kaste M, Hacke W. Facilities available in European hospitals treating stroke patients. *Stroke* 2007; 38 (11): 2985-2991
- Meyer K, Seidel G. Transcranial contrast diminution imaging of the human brain: a pilot study in healthy volunteers. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28 (11-12): 1433-1437
- Wiesmann M, Meyer K, Albers T, Seidel G. Parametric perfusion imaging with contrast-enhanced ultrasound in acute ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35 (2): 508-513
- Molina CA, Ribo M, Rubiera M et al. Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2006; 37 (2): 425-429
- Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke* 2007; 38 (3): 948-954
- Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369 (9558): 275-282
- Wunderlich MT, Görtler M, Postert T et al. Recanalization after intravenous thrombolysis: does a recanalization time window exist? *Neurology* 2007; 68 (17): 1364-1368

Interessenvermerk:

Der Autor erhielt Vortragshonorare von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. M. Jauß
 Chefarzt der Neurologischen Klinik
 Lehrbeauftragter der JLU Giessen
 Ökumenisches Hainich Klinikum
 Pfafferode 102
 99974 Mühlhausen/Thür.
<http://www.oehk.de>
 E-Mail: m.jauss@oehk.de