



Medizinische Fakultät der Technischen Universität München

Lehrstuhl bzw. Fachgebiet Neurologie

Mikroembolisignale bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA

Suwad Sadikovic

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. D. Sander

2. Univ.-Prof. Dr. H.-H. G. U. Eckstein

Die Dissertation wurde am 04.06.2014 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.12.2015 angenommen.

Zusammenfassung

TITEL

Mikroembolisignale bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA.

Hintergrund und Ziele— Die vorliegende Arbeit untersuchte mittels transkranieller Dopplersonographie die Prävalenz mikroembolischer Signale (MES). Ziel war es den potentiellen Nutzen der Mikroembolidetektion (MED) im routinemäßigen klinischen Alltag zu analysieren und im Hinblick auf weitere Schlaganfallereignisse zu untersuchen.

Methoden— Die Daten von 937 Patienten, die sich zwischen Oktober 1995 und August 2004 in der Neurologischen Klinik der TU München befanden, wurden retrospektiv ausgewertet. Es wurden 653 Patienten ausgewählt, die entweder einen ischämischen Schlaganfall oder eine transitorische Ischämische Attacke (TIA) erlitten. Es erfolgte die Unterteilung in einzelne Schlaganfallätiologien nach den TOAST-Kriterien. Ein Follow-Up der Patienten wurde durchgeführt und die Patienten mittels eines standardisierten Fragebogens nach neu aufgetretenen Krankheiten befragt.

Ergebnisse— 284 Patienten wurden ausgeschlossen, weil zwischen dem Zeitpunkt der MED und dem erstmaligen Auftreten von Krankheitssymptomen mehr als 14 Tage vergingen, es keine definitive Diagnose für einen ischämischen Schlaganfall/TIA gab oder aufgrund von künstlichen Herzklappen. MES wurden in 37 (5.7%) der Patienten detektiert. Es zeigten signifikant mehr Patienten MES, die in den ersten drei Tagen nach Auftreten der klinischen Symptome der Mikroembolidetektion unterzogen wurden, verglichen mit den Patienten, deren Mikroembolidetektion zwischen 4 und 14 Tagen nach Auftreten der klinischen Symptome erfolgte (10,3% versus 4,5%, $p=0,021$).

Im Vergleich zu anderen Schlaganfallätiologien fanden sich MES öfter bei Patienten, die als Ursache ihres ischämischen Schlaganfalls oder TIA eine Makroangiopathie aufwiesen. (54,1% versus 13,5%, $p<0.001$). Der Anteil der MES wurde durch eine antihämostatische Therapie beeinflusst. MES wurden öfter bei Patienten unter Antikoagulation mit einem Kumarin beobachtet, im Vergleich zu Patienten mit thrombozytenaggregationshemmender Therapie

(64,9% versus 35,1%, $p < 0.001$). Das Auftreten von MES korrelierte nicht mit dem Auftreten eines erneuten Schlaganfalls.

Beurteilung— Diese Arbeit bestätigt das gehäufte Auftreten von MES bei Patienten mit makroangiopathischer Schlaganfallursache. Die MED kann jedoch aufgrund ihrer geringen Anzahl und der fehlenden eindeutigen Zuordnung zur Schlaganfallätiologie nicht für den routinemäßigen klinischen Gebrauch bei allen Schlaganfallpatienten empfohlen werden.

Danksagung

Ich danke meinen Eltern, Salko und Rasma Sadikovic sowie meinen lieben Schwestern, Hafiza, Munevera, Sabaheta, Sadeta, Samira und Suada, die mir immer viel Verständnis und Entgegenkommen gebracht haben.

INHALTSVERZEICHNIS

1 Einleitung und Hintergrund	1
1.1 Vorbemerkungen	1
1.2 Klassifikation und ätiologische Zuordnung des ischämischen Schlaganfalls	1
1.2.1 Makroangiopathie	2
1.2.2 Kardioembolie	2
1.2.3 Mikroangiopathie	3
1.2.4 Andere Ursachen	4
1.2.5 Unklare Ursachen	4
1.3 Epidemiologie der TOAST-Klassifikation	4
1.4 Bedeutung der transitorischen ischämischen Attacke	5
1.5 Diagnostik beim akuten zerebralen Schlaganfall	5
1.6 Mikroembolidetektion	6
1.6.1 Grundlagen und Terminologie	6
1.6.2 Identifikationskriterien für MES	6
1.6.3 Vorbereitung der Mikroembolidetektion	7
1.7 Klinische Anwendungsbereiche der MED	9
1.7.1 Verlaufsbeobachtung bei ischämischen Schlaganfall/TIA	9
1.7.2 MED und Risikoabschätzung für einen ischämischen Schlaganfall bei asymptomatischer Stenose der A. carotis interna	10
1.7.3 MED und Therapiekontrolle	10
1.7.4 MED und Carotisendarteriektomie	10
2 Fragestellung	12
3 Methodik	13
3.1 Datenakquisition	13

3.2	Ein- und Ausschlusskriterien	13
3.3	Geräte und Einstellungen	14
3.4	Fragebogen Follow-up	16
3.5	Statistische Analyse	19
4	Ergebnisse	20
4.1	Epidemiologische Daten und Risikofaktoren	20
4.2	Erkrankungen in der Vorgeschichte	23
4.3	MES (Auftreten, Anzahl, Zeit)	25
4.4	Schlaganfallursachen nach den TOAST-Kriterien	25
4.5	Doppler- und Duplexsonographische Befunde der Karotisarterien und Echokardiographie	28
4.6	Persistierendes Foramen ovale (PFO)	30
4.7	Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmer	30
4.8	Ergebnisse der Patientenbefragung (Follow-up)	31
5	Diskussion	34
6	Abkürzungsverzeichnis	40
7	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	41
8	Literaturverzeichnis	43

1 Einleitung und Hintergrund

1.1 Vorbemerkungen

Der Schlaganfall ist die dritthäufigste Todesursache in den Industrieländern und die häufigste Ursache für Pflegebedürftigkeit des Erwachsenen. Etwa 200.000 Menschen erleiden pro Jahr in Deutschland einen Schlaganfall. [1]

Um die richtige therapeutische Entscheidung für diese Menschen treffen zu können, ist eine umfassende diagnostische Ursachenabklärung des Schlaganfalls notwendig. Dazu gehört auch die Ultraschalluntersuchung der hirneigenen Arterien, die transkranielle Dopplersonographie (TCD). Diese kann wichtige Hinweise auf Ursache, Ort und Grad eines Gefäßverschlusses geben. Aus dieser TCD entwickelte sich ein relativ neues Verfahren, die Mikroembolidetektion (MED). Mit dieser Methode wurde es möglich zirkulierende Gasbläschen und kleine Embolien in den Hirngefäßen nachzuweisen, sogenannte mikroembolische Signale (MES) [2-10]. Man beobachtete MES häufiger bei Patienten mit Karotisstenosen [11, 12], mit Vorliegen einer kardialen Emboliequelle oder mit künstlichen Herzklappen [13]. Inwiefern diese Methode jedoch routinemäßig im klinischen Alltag sinnvoll ist, ist trotz einer großen Zahl wissenschaftlicher Arbeiten nicht abschließend einzuschätzen. Die Methode wird daher bisher überwiegend im experimentellen Rahmen verwendet. [14]

1.2 Klassifikation und ätiologische Zuordnung des ischämischen Schlaganfalls

Mit dem Ziel, diejenigen Patienten zu identifizieren, welche besonders von einer bestimmten Behandlung profitierten, entstand aus den Erfahrungen der „Stroke Data Bank“ Ende der 80er Jahre die „TOAST-Klassifikation“. [15] TOAST steht für „Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. und ist als Standard für die

ätiologische Zuordnung nach ischämischem Schlaganfall etabliert. Die folgenden Kategorien werden dabei unterschieden:

1.2.1 Makroangiopathie

Nachweis einer $\geq 50\%$ -Stenose bezogen nach den Kriterien der European Carotid Surgery Trial (ECST) oder eines Verschlusses einer hirnversorgenden Arterie oder ihrer kortikalen Abgänge.

Eine positive Anamnese hinsichtlich pAVK, transitorisch-ischämischer Attacke (TIA) im gleichen Stromgebiet, ein Strömungsgeräusch über der A. carotis stützen die klinische Diagnose.

Klinisch finden sich häufig Symptome einer kortikalen Schädigung, wie beispielsweise Aphasie, Neglect, Apraxie und auch Kleinhirn- oder Hirnstammfunktionsstörungen. Kortikale oder zerebelläre Läsionen sowie Hirnstamm- und subkortikale Infarkte grösser als 1,5 cm im Durchmesser im CT oder MRT zeigen eine potentiell arterio-arteriell embolische Genese an.

Weitere Untersuchungen sollten keinen Hinweis auf eine kardiale Emboliequelle ergeben.

1.2.2 Kardioembolie

Nachweis mindestens einer möglichen kardialen Ursache für eine Embolusbildung. Je nach kardialer Pathogenese wird zwischen einem hohen und mittleren Risiko der Embolusbildung im Herzen unterschieden (siehe Tabelle 1). Eine Anamnese von mehreren Ischämien in multiplen Stromgebieten oder multiple Infarkt in verschiedenen Stromgebieten stützt diese Diagnose.

Tabelle 1: Risikostufen zur kardialen Embolusbildung nach der TOAST Klassifikation

Risiko für kardiale Embolie	
Hoch	Künstliche Herzklappenprothese Mitralstenose mit Vorhofflimmern Linksventrikulärer Thrombus Sick Sinus Syndrom Myokardinfarkt (<4 Wochen) Linksatrialer Thrombus Dilatierte Kardiomyopathie Akinetisches linksventrikuläres Segment Atriales Myxom
Mittel	Infektiöse Endokarditis Mitralklappenprolaps Mitralringverkalkung Mitralstenose ohne Vorhofflimmern Atriales Septumaneurysma PFO Vorhofflattern Vorhofflimmern Biologische Herzklappenprothese Nichtinfektiöse thrombotische Endokarditis Herzinsuffizienz Hypokinetisches linksventrikuläre Kardiomyopathie Myokardinfarkt (>4 Wochen, <6 Monate)

1.2.3 Mikroangiopathie

Lakunäre Infarkte entstehen durch arteriosklerotischen Verschluss kleiner hirnversorgender Gefäße, Sie entspringen im spitzen Winkel aus größeren

Arterien des Circulus Willisi, dem Stamm der A. cerebri media (ACM) und der A. basilaris.

Eine reine motorische oder sensorische Hemisymptomatik und das sogenannte „dysarthrie-clumsy-hand syndrome“ gehören zu den wichtigsten lakunären Syndromen. Als rein motorisch wird jedes Syndrom mit ausschliesslich motorischem Defizit aufgefasst. Als rein sensibel wird eine inkomplette oder komplette, rein sensible Störung einer Körperhälfte betrachtet, bestehend aus Plus- (Kribbelparästhesien, Hyperpathie etc.) und/oder Minussymptomatik (Hypästhesie, Hypalgesie etc.). Als dysarthria clumsy hand syndrome wird eine Kombination von ausgeprägter Dysarthrie und Ungeschicklichkeit einer Hand angesehen.

Auch ein Diabetes mellitus oder eine arterielle Hypertonie in der Vorgeschichte stützt die Diagnose. Eine kraniale Computertomographie (CCT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) ist entweder ohne Infarktnachweis oder zeigt subkortikale bzw. Hirnstamminfarkte mit einem Durchmesser von unter 15 mm. Eine ipsilaterale Makroangiopathie mit $\geq 50\%$ Stenose oder eine kardiale Emboliequelle sollten ausgeschlossen werden.

1.2.4 Andere Ursachen

Nachweis einer anderen definierten Ursache in zusätzlichen Untersuchungen, z.B. Vaskulitis, Thrombophilie, Dissektion, hämatologische Erkrankung, etc.

1.2.5 Unklare Ursachen

Es wurde keine mögliche Pathogenese nachgewiesen oder mehr als eine der oben genannten Ursachen wurde nachgewiesen (z.B. Territorialinfarkt bei Vorhofflimmern und ipsilaterale 70%ige-Stenose der Arteria carotis interna), oder

1.3 Epidemiologie der TOAST-Klassifikation

Ausgehend von der TOAST-Klassifikation war in einer epidemiologischen Untersuchung mit 583 Patienten eine kardioembolische Genese mit 26,9% die

häufigste bekannte Ursache für einen ischämischen Schlaganfall, gefolgt von den Subgruppen Mikroangiopathie (22,6%), sowie Makroangiopathie (13,4%). Bei 35,4% aller Patienten blieb die Diagnose unklar. [16] Auch in einer multizentrischen, krankenhausbasierten Untersuchung mit 5017 Patienten blieb bei 27,7% aller Patienten die Diagnose unklar. [17]

1.4 Bedeutung der transitorischen ischämischen Attacke

Die transitorische ischämische Attacke (TIA) wird über die Dauer der klinischen Symptomatik definiert (Dauer < 24 Stunden). Das Zeitintervall von 24 Stunden ist nach heutiger Erkenntnis grundsätzlich zu hinterfragen. So dauern die TIA Symptome in der überwiegenden Mehrzahl der Patienten weniger als 60 Minuten, bei der Hälfte der Patienten sogar weniger als 30 Minuten. Sofern die Schlaganfallsymptome länger als 1 Stunde andauern, besteht eine 90%ige Wahrscheinlichkeit, dass diese Defizite auch dauerhaft persistieren. [18]

Gemäß einer aktuellen großen Studie (n=1707) erleiden etwa 10% der TIA-Patienten innerhalb der nächsten 3 Monate einen vollendeten Schlaganfall, etwa die Hälfte davon in den ersten 48 Stunden. [19] Dies unterstreicht die Wichtigkeit schneller diagnostischer Abklärung. Beispielsweise zeigte Kidwell, C.S., et al., dass mit zunehmender Verfeinerung der Schnittbilddiagnostik auch nach einer Transitorischen Ischämischen Attacke bei bis zu 50% (n=46) eine neuroanatomische, relevante fokale Läsion in der diffusionsgewichteten Kernspintomographie nachgewiesen werden kann. [20]

1.5 Diagnostik beim akuten zerebralen Schlaganfall

Als wichtigste Bildgebung beim akuten zerebralen Schlaganfall wird die Magnetresonanztomographie (MRT) oder die Computertomographie (CT) angewendet. Mit Diffusions- und Perfusionstechniken gilt die MRT dem CT jedoch in der Akutphase der Ischämie als überlegen, zum Nachweis von Blutungen als mindestens gleichwertig. [21]

1.6 Mikroembolidetektion

1.6.1 Grundlagen und Terminologie

Die Mikroembolidetektion entwickelte sich aus der transkraniellen Dopplersonographie heraus. Zum Verständnis der dopplersonographischen Grundlagen wird an dieser Stelle auf weitere Literatur verwiesen. Die Mikroembolidetektion basiert darauf, dass im Rahmen der transkraniellen Dopplersonographie die im Blutstrom sich fortbewegende Partikel verschiedenartige Schallrückstreuungen aufweisen. Beispielsweise besitzen die Erythrozyten im Blut eine niedrigere Schallrückstreuung bei der Passage des von den Sonden erzeugten Ultraschallfeldes, als eines in Relation zum Erythrozyten großen Blutgerinnsels. Das Auftreten eines großen Blutgerinnsels führt zu einem Milisekunden (10-100 ms) andauernden Anstiegs der Schallenergie. Dieser Intensitätsanstieg der Schallenergie kann sowohl als akustisches Signal wahrgenommen als auch im Dopplerspektrum dargestellt werden. Die akustischen Signale werden in der Literatur als kurzes hochfrequentes „zirpen“ oder „ploppen“ beschrieben [14]

Bezüglich der Terminologie zur Beschreibung der detektierten Signale herrschten in der Vergangenheit kontroverse Diskussionen. Während der von Hennerici [22] 1995 geprägte Begriff „high intensity transient signals“ (HITS) lediglich den dopplersonographischen Befund beschreibt, definiert der Begriff der „Mikroembolisignale“ (MES) im Blutstrom befindliche Mikroemboli. Diese Bezeichnung hat sich -der Größe und dem klinischen asymptomatischen Auftreten Rechnung tragend- in der Literatur durchgesetzt. [14]

1.6.2 Identifikationskriterien für MES

Jeder Untersucher muss die technischen Besonderheiten seines Gerätes bei einer bestimmten Einstellung kennen und das Gerät an Hand des Hintergrundspektrums von Normalpersonen oder Patienten während MES-freier Ableiteperioden „kalibrieren“. Dadurch wird ein Bereich definiert, in dem nur wenige spontane Intensitätsschwankungen und fast ausschließlich MES und

Artefakte auftreten. [23] Um den Mikroembolus vom restlichen Blutstrom (allgemeines Hintergrundsignal) und von spontanen Intensitätsschwankungen des Dopplersignals abzugrenzen, benutzen verschiedene Hersteller und Untersucher unterschiedliche Detektionsschwellen, mit einem relativen Intensitätsanstieg zwischen 7 und 12 dB. Wenige, sehr kleine, solide Emboli haben einen relativen Intensitätsanstieg von nur 2, 3 oder 4 dB. Diese Signale sind so schwach, daß sie kaum vom Hintergrundsignal zu differenzieren sind. [14].

Die Übereinstimmung verschiedener Untersucher in der Beurteilung von MES ist umso höher, je größer deren relative Anstiege der Signalintensität sind [24]. Dieser relative Anstieg der Signalintensität wird auch als Detektionsschwelle bezeichnet. Eine hohe Detektionsschwelle hat eine höhere Spezifität für MES. Eine niedrige Detektionsschwelle hat eine höhere Sensitivität für MES. Einer hohen Spezifität sollte der Vorzug gegenüber einer hohen Sensitivität gegeben werden. [23]

Derzeit werden folgende Identifikationskriterien für Mikroembolisignale empfohlen [14]:

- akustisch charakteristisches „zirpendes“ oder „ploppendes“ Geräusch
- Energiemaximum des Signals über dem des übrigen Dopplerspektrums (zuverlässige Diskrimination geräteabhängig ab 7-12dB)
- Signaldauer 10-100 ms
- Signal innerhalb des Dopplerspektrums (Ausnahme: Übersteuerungsartefakte)
- Signal unidirektional in Richtung des strömenden Blutes (Ausnahme: Übersteuerungsartefakte)
- Auftreten regellos über den Herzzyklus verteilt.

1.6.3 Vorbereitung der Mikroembolidetektion

Grundsätzlich können Mikroemboli in den großen basalen Hirnarterien des Circulus arteriosus Willisii gemessen werden. In der Literatur wird vorzugsweise die ACM als größte und sonographisch leicht zugängliche Hirnarterie gewählt. Dadurch und durch den steilen Winkel zur A. carotis interna besteht die höchste

Wahrscheinlichkeit Mikroemboli abzuleiten [23, 25]. Auch Ableitungen aus anderen Arterien für spezielle Fragestellungen sind möglich, z.B. der Arteria cerebri posterior bei Verdacht auf eine Emboliequelle im vertebrobasilären Stromgebiet. Für die vorliegende Arbeit wurde die Mikroembolidetektion bilateral in den ACM durchgeführt.

Um „echte“ Mikroembolisignale von Artefakten unterscheiden zu können werden spezielle Messverfahren angewendet. Je nach Anzahl der benutzten Ultraschallvolumen unterscheidet man das am häufigsten benutzte Bigate- (zwei Messvolumina) oder Multigateverfahren (mehrere Messvolumina). [23] In der vorliegenden Arbeit wurde das Bigateverfahren durchgeführt. Dabei wurde das Ultraschallvolumen in zwei Tiefen der MCA von 40–55 mm positioniert und die Sonde fixiert.

Die Artefaktidentifizierung mit Hilfe des Bigateverfahrens beruht auf der Überlegung, dass Emboli sich im Gegensatz zu Artefakten mit dem strömenden Blut weiter bewegen und daher entlang eines Gefäßes mit zwei hintereinander liegenden Messvolumina verfolgt werden können. Der Verdacht auf ein Mikroembolisignal wird dabei anhand eines Schwellenwertalgorithmus in mindestens einem der Messvolumina, normalerweise dem proximal gelegenen, erhoben. Taucht in einem Messvolumen ein solches Signal auf und wird es wenig später in dem weiter distal gelegenen Messvolumen (üblicherweise 5-10 mm Abstand) „wieder gefunden“, wird es als Mikroembolisignal akzeptiert, andernfalls als Artefakt verworfen, da letztere üblicherweise in beiden Kanälen des Gerätes (weitgehend) gleichzeitig auftreten. [14]

Artefakte können auch an einen bidirektionalen Intensitätsanstieg im Dopplerspektrum erkennbar sein. Ausserdem dauern Artefakte - mit Ausnahme von Klopfartefakten an der Sonde - mehr als 200 ms an.

Strömungsartefakte, die aufgrund von nahe am Ableitort gelegenen Stenosen, hyperperfundierten Kollateralgefäßen, Gefäßabiegungen oder bei Herzklappenprothesen entstehen können, erkennt man daran, dass sie immer zum gleichen Zeitpunkt im Herzzyklus auftreten, eine andere Klangcharakteristik und immer eine geringere Amplitude besitzen [26]

Artefakte können allerdings auch vorgetäuscht werden. Beispielsweise wenn größere Gasbläschen zu einem bidirektionalen Signal infolge ausgeprägter Übersteuerung des Verstärkers im Dopplergerät führen [14].

Zur Vermeidung von Bewegungsartefakten sollte der Patient zur Ableitung eine sitzende oder liegende Position einnehmen und während der gesamten MES-Detektion ist die Anwesenheit einer TCD-erfahrenen Person erforderlich, um eine Repositionierung der Sonde vornehmen zu können und Besonderheiten während der Ableitung (z.B. das Auftreten externer Artefaktquellen) zu notieren. Mit Speichergeräten, wie Digital Audio Tape (DAT)-Recorder oder Festplatte kann dabei eine Datensicherung und später eine geblindete Reevaluierung der Daten durch weitere Untersucher erfolgen [24].

In der vorliegenden Arbeit wurden die Dopplersignale zunächst auf Festplatte gespeichert und zu einem späteren Zeitpunkt auf einen Magneto Optical Disk (MOD) archiviert.

1.7 Klinische Anwendungsbereiche der MED

Die MED wird bisher nur in einigen speziellen Zentren durchgeführt. Diese umfasst die Untersuchung von Patienten mit einem hohen Schlaganfallrisiko wie beispielsweise das perioperative Monitoring bei Karotisendarteriektomie. Zudem findet die MED ihren Einsatz in Therapiestudien.

1.7.1 Verlaufsbeobachtung bei ischämischen Schlaganfall/TIA

Eine deutlich erhöhte Anzahl von MES treten direkt nach einem ischämischen Ereignis auf, in deren Folge es zur progredienten Abnahme der Signalanzahl kommt [27]. Im Verlauf kann somit eine Aussage über die embolische Aktivität des aktuellen Schlaganfall verursachenden Prozesses gemacht werden.

1.7.2 MED und Risikoabschätzung für einen ischämischen Schlaganfall bei asymptomatischer Stenose der A. carotis interna

Die MED könnte zur Risikoabschätzung für einen ischämischen Schlaganfall bei asymptomatischen Stenosen der A. carotis interna genutzt werden. Die MED hilft diejenigen Patienten mit asymptomatischer Stenose der A. carotis interna zu selektieren, die am wahrscheinlichsten von einer Behandlung (Carotisendarteriektomie, Stenting) profitieren [28-31].

1.7.3 MED und Therapiekontrolle

Die MED lässt sich für eine effektive Therapiekontrolle (Antikoagulation oder thrombozytenfunktionshemmende Therapie) nutzen. Vorherige Studien konnten eine signifikant reduzierte Rate von MES unter effektiver Antikoagulation [27, 32] oder Thrombozytenaggregationshemmung [33-35] nachweisen. In der Zusammenschau der bestehenden Arbeiten scheint die MED eine wichtige Rolle in der Evaluierung der Wirksamkeit antithrombotischer Medikamente zu spielen.

1.7.4 MED und Carotisendarteriektomie

Bisherige Studien belegen bisher die Notwendigkeit eines perioperativen Monitoring mittels der transkraniellen Dopplersonographie, - einerseits zur Kontrolle der zerebralen Hämodynamik, andererseits zum Nachweis potentiell gefährlicher Emboli [36-39]. Die klinische Relevanz der MED während operativer Eingriffe ergibt sich aus den Studien der Karotidesobliterationsoperationen [37, 38, 40]. Es wurde ein positiver Zusammenhang zwischen dem Auftreten von intraoperativen MES und hyperintensiven Läsionen im T2 - gewichteten postoperativen MRT des Schädels nachgewiesen [37, 41]. MES, die während der ersten postoperativen Stunden detektiert wurden, besaßen einen hohen prädiktiven Wert für eine perioperative zerebrale Ischämie und vor allem für einen drohenden thrombotischen Verschluss des endarteriektomierten Gefäßes [42]. Aus diesen Erkenntnissen ergaben sich Konsequenzen für das chirurgische Handeln sowohl im Hinblick

auf hämodynamische als auch auf thromboembolische Risiken. Spencer [43] wertete das Verfahren als eine Möglichkeit zur Reduzierung der perioperativen Schlaganfallrate, da der Chirurg dadurch intraoperativ sein Vorgehen variieren und somit das Ergebnis der Karotisendarteriektomie verbessern könnte.

2 Fragestellung

Der ischämische Schlaganfall ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen und wird oftmals durch Embolien ausgelöst. Häufig lässt sich jedoch in der anschließenden klinisch-technischen Untersuchung keine Emboliequelle identifizieren. Die Mikroembolidetektion ermöglicht es direkt nichtinvasiv Embolien nachzuweisen. [44] Das Auftreten von Embolien ist bei vielen Erkrankungen und Operationen bekannt und wurde mittels der Mikroembolidetektion in vielen Studien nachgewiesen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, folgenden Fragestellungen nachzugehen:

- Ist die Mikroembolidetektion eine sinnvolle Erweiterung der elektiven Diagnostik beim ischämischen Schlaganfall?
- Wie hoch ist die Prävalenz von MES in einem größeren und unselektierten Patientengut mit Schlaganfall oder TIA?
- Welche medikamentöse Therapie beeinflusst das Auftreten von Mikroemboli in einem größeren unselektierten Patientengut?
- Zeigen Patienten mit Mikroemboliasignalen auch eine höhere Reischämiehäufigkeit?

3 Methodik

3.1 Datenakquisition

Anhand der Aufzeichnungen des Ultraschallabors der Neurologischen Klinik der TU München aus dem Zeitraum Oktober 1995 bis März 2004, wurden 937 Patienten ermittelt, die mit Verdacht auf einen ischämischen Schlaganfall oder Transitorischen ischämischen Attacke einer Embolidetektion unterzogen wurden.

Endgültig in die Studie aufgenommen wurden 653 Patienten. Diese mussten folgende Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Die Patienten hatten einen aktuellen Schlaganfall oder eine aktuelle Transitorische Ischämische Attacke (TIA) erlitten und wurden einer Embolidetektion der beidseitigen ACM von 30 Minuten unterzogen.
- Wenn mehr als eine Mikroembolidetektion durchgeführt wurde, war die erste Mikroembolidetektion für die Analyse relevant.

Ausschlusskriterien (Abb. 1):

- Patienten ohne ischämischen Schlaganfall oder TIA
- Patienten mit Herzklappenprothese
- Untersuchungszeitpunkt länger als 14 Tage nach Symtombeginn

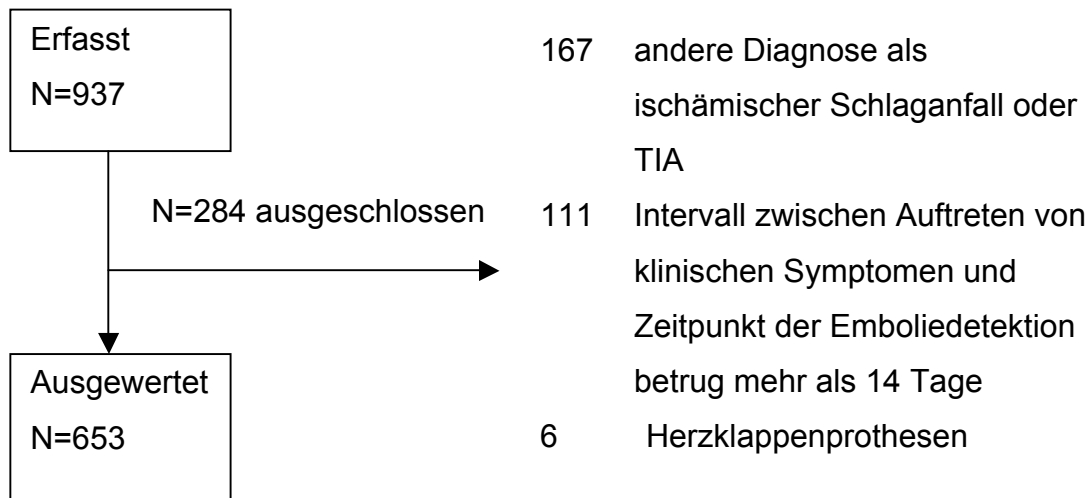


Abbildung 1. Flussdiagramm mit Ausschlusskriterien

Somit erfüllten 653 Patienten von insgesamt 937 Patienten alle oben genannten Kriterien und wurden in die statistische Auswertung einbezogen.

Folgende Parameter wurden aufgenommen:

Alter, Geschlecht, Auftreten von MES (MES), Anzahl von MES, Dauer der Mikroemboliedetektion, TOAST-Kriterien, Vorgeschichte Schlaganfall, Echokardiographie, Offenes Foramen ovale, Extra- und intrakranielle Dopplersonographie, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Diabetes, Nikotin, Koronare Herzerkrankung (KHK), Herzinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Art der Medikation vor der Mikroemboliedetektion und Art der Medikation während der Mikroemboliedetektion, neuer Schlaganfall, neuer Herzinfarkt, Neoplasie.

3.3 Geräte und Einstellungen

Die Emboliaufzeichnung wurde mit dem Multi-Dop® X4 Dopplersonographiegerät der Firma DWL Elektronische Systeme GmbH durchgeführt. In der folgenden Tabelle sieht man die Parametereinstellungen, welche am Patientengut für die Mikroemboliedetektion benutzt wurden. Die Einstellungen

entsprechen den vorgeschlagenen Kriterien der International Consensus Group (ICG) für Mikroembolidetektion [23]

Tabelle 2. Kriterien der International Consensus Group (ICG) für Mikroembolidetektion und die für die Mikroembolidetektion benutzten Parameter.

Anzugebender Parameter nach ICG	Benutzte Parameter für die Mikroembolidetektion
Dopplergerät	MultiDop X4
Software	TCD 8
Sendefrequenz der Sonden	2 MHz
Durchmesser der Sonden	1,7 cm
Untersuchungstiefe	44 bis 58 mm
Geschwindigkeitsskala	-100 und +150 cm/s
Axiale Ausdehnung des Messvolumens	5 mm
Fast-Fourier-Transformation (FFT) Auflösung	64 Punkte
FFT Länge (Geschwindigkeit)	2 mm
FFT Überlappung	60%
Hochpassfilter	100 Hz
Detektionsschwelle	11 dB
Minimale Erkennungszeit	10 ms
Insonierte Arterien	Arteria cerebri media beidseitig
Aufzeichnungszeit	30 Minuten

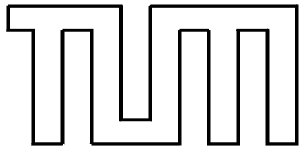
Es wurde simultan bilateral durch das ohrnahe temporale Knochenfenster am Os temporale insoniert, um Strömungssignale der ACM abzuleiten. War dieses Fenster aus individuellen Gegebenheiten nicht für die Beschallung geeignet, wurde das mittlere oder vordere temporale Knochenfenster genutzt.

Die Ultraschallsonden wurden mit Hilfe eines Kopfbandes fixiert. Konnte ein kräftiges Flussignal abgeleitet werden, wurde am Dopplergerät die Verstärkung reduziert, so dass das ACM-Strömungssignal als hellblaue Strömungskurve sichtbar blieb. Dies korrespondierte zu einem Hintergrundsignal von 3 bis 6 dB. Dann wurde der Detektionsmodus am Ultraschallgerät für die Aufzeichnung der Signale zeitgleich gestartet. Die Aufzeichnung wurde auf Festplatte gespeichert und auf einer Magneto optical disk (MOD) archiviert

Die Patienten wurden stationär in der Neurologischen Klinik der TU München betreut. Für die Ultraschallableitung zur Embolidetektion wurden die Patienten in einen Untersuchungsraum gebracht und im Liegen für eine halbe Stunde abgeleitet. Es wurde eine Offline-Analyse sowohl der Dopplerspektren, als auch der akustischen Embolisinale durchgeführt.

3.4 Fragebogen Follow-up

Alle Patienten wurden mit der gezielten Fragestellung nach einem neu aufgetretenen Schlaganfall, Herzinfarkt oder Tumor angeschrieben. Ziel des Fragebogens war es herauszufinden, wie viele Patienten letztlich nach ihrem Schlaganfall unter einem neu aufgetretenen Herzinfarkt oder einer Tumorerkrankung litten und wie hoch die Schlaganfall-Reischämiehäufigkeit insbesondere bei Patienten mit MES war. Patienten, die auf den Patientenfragebogen nicht antworteten, wurden telefonisch kontaktiert. Die Todesfälle wurden registriert. Das Anschreiben und der Patientenfragebogen sind im Folgenden dargestellt.



Neurologische Klinik und Poliklinik
Technische Universität München

Klinikum rechts der Isar

Direktor: Prof. Dr. B. Conrad

AN
MUSTERMANN MAX
MUSTERSTR. 3
99999 MUSTERSTADT

Möhlstraße 28
81675 München
Telefon
Pforte 08941400
Telefax -4699
-4867
München, den
13.09.2005

SEHR GEEHRTE(R) HERR/FRAU MUSTERMANN,
SEIT IHREM LETZTEN BESUCH IN UNSERER KLINIK IST NUN EINIGE ZEIT VERGANGEN
UND WIR WÜSSTEN GERNE, WIE ES IHNEN IN DER ZWISCHENZEIT ERGANGEN IST.
DAMALS WURDE JA BEI IHNEN UNTER ANDEREM EINE
ULTRASCHALLUNTERSUCHUNG DER HIRNGEFÄSSE DURCHGEFÜHRT. UM DIE
AUSSAGEKRAFT DIESER UNTERSUCHUNG BESSER EINSCHÄTZEN UND DIE METHODE
ZUKÜNFTIG NOCH VERBESSERN ZU KÖNNEN SIND WIR AUF IHRE MITHILFE
ANGEWIESEN.
WIR HABEN IM ANHANG EINIGE FRAGEN ZUSAMMENGESTELLT, DIE SICH AUF DIE
ENTWICKLUNG IHRES GESUNDHEITZUSTANDES BEZIEHEN. WIR MÖCHTEN SIE
BITTEN, DIESE ZU BEANTWORTEN UND AN UNS ZURÜCK ZU SENDEN. EIN AN UNS
ADRESSIERTER UND BEREITS FRANKIERTER RÜCKUMSCHLAG LIEGT BEI.
BITTE LEITEN SIE DIESEN BRIEF AN IHRE ANGEHÖRIGEN ODER IHREN HAUSARZT
WEITER, FALLS SIE DIE FRAGEN NICHT SELBSTÄNDIG BEANTWORTEN KÖNNEN.

WIR DANKEN IHNEN SEHR FÜR IHRE MÜHE,
MIT FREUNDLICHEN GRÜSSEN

H. POPPERT
ASSISTENZARZT

PROF. DR. D. SANDER
LEITENDER OBERARZT DER
KLINIK

Name: Mustermann, Max

Telefonnummer:.....

Wer füllt den Fragebogen aus?

- Mustermann, Max
- Angehöriger/Hausarzt

Wo leben Sie zurzeit?

- Selbständig zu Hause
- In einem Alten- oder Pflegeheim
-

Traten seit Ihrem Aufenthalt bei uns eine oder mehrere der folgenden

Erkrankungen auf?

- Schlaganfall wenn ja, wann?
Monat..... Jahr.....
- Herzinfarkt: wenn ja, wann?
Monat..... Jahr.....
- Krebserkrankung und zwar
wenn ja, wann diagnostiziert? Monat.....
Jahr.....

Ist eine der folgenden Erkrankungen bekannt?

- Vorhofflimmern
- periphere arterielle Verschlusskrankheit (paVK)
- Bluthochdruck
- Diabetes

Welche der aufgeführten Medikamente nehmen Sie derzeit ein?

- Clopidogrel (z.B. Plavix oder Iscover)
- ASS (z.B. Aspirin oder Godamed)
- Marcumar
- Statine (z.B. Pravasin, Sortis, Simvastatin, Simvahexal)
- Blutdruck senkende(s) Medikament(e)

Die gewonnenen Daten werden zu wissenschaftlichen Zwecken gespeichert, ausgewertet und ggf. in anonymisierter Form in Veröffentlichungen verwendet.

Die Daten werden nicht an Dritte weitergegeben.

Ich bin damit einverstanden

ja

nein

3.5 Statistische Analyse

Die Ergebnisse wurden mit dem Statistikprogramm SPSS 17.0 ausgewertet. Bei metrischen Merkmalen wurden deskriptiv der Mittelwert und die Standardabweichung dargestellt.

Es erfolgte die Analyse mit dem Mann-Whitney Rang-Summen Test (U-Test), um die kontinuierlichen Daten zwischen zwei unabhängigen Variablen zu vergleichen (MES Ja versus MES Nein). Kategoriale Daten wurden zunächst in Kontingenztafeln dargestellt. Dazu wurde, wenn möglich, der Chi-Quadrat Test verwendet. Stand jedoch ein Stichprobenumfang von weniger als 20 zur Verfügung oder war das Minimum der Erwartungshäufigkeiten kleiner als 5, so wurde bei dichotomen Merkmalen der Fishers Exakt Test verwendet.

Vor der statistischen Auswertung wurde festgelegt, dass sämtliche statistischen Tests mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$ (Signifikanzniveau) durchgeführt werden. Als signifikante Unterschiede wurden demnach solche angesehen, bei denen die jeweiligen Tests einen zweiseitigen p-Wert von $<0,05$ ergaben.

4 Ergebnisse

Von den 937 Patienten mussten 284 Patienten von der Analyse ausgeschlossen werden, da sie die Ein- und Ausschlusskriterien nicht erfüllten: 167 Patienten zeigten eine mögliche andere Diagnose als TIA oder Schlaganfall. Bei 111 Patienten betrug der Zeitraum vom Beginn der Symptomatik bis zur Embolidetektion mehr als 14 Tage und 6 Patienten wurden wegen Herzklappenprothesen von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Siehe Abbildung 1.

4.1 Epidemiologische Daten und Risikofaktoren

Insgesamt wurden Daten von 653 Patienten ausgewertet. Es wurden mehr Männer (n=417, 63,9%) als Frauen (n=236, 36,1%) mittels Embolidetektion untersucht. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 59,2 Jahre. MES fanden sich in insgesamt 37 Patienten (5,7%). Hinsichtlich der epidemiologischen Daten und Risikofaktoren fanden sich keine Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne MES. Zum Zeitpunkt der Embolidetektion hatten 561 (85,9%) Patienten mindestens einen der Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie oder Rauchen. Hauptrisikofaktor bei den Patienten mit MES war das Rauchen (n=20, 54,1%). Bei den Patienten ohne MES war der Hauptrisikofaktor die arterielle Hypertonie (n=380, 61,7%). Siehe Tabelle 3 und Abbildung 2.

Tabelle 3. *Epidemiologische Daten, Risikofaktoren, Erkrankungen in der Vorgeschichte und Thrombozytenhemmende Therapie vor der Hospitalisation der Patienten mit und ohne MES.. p-Wert gibt den statistischen Unterschied zwischen den beiden Gruppen MES Ja und MES Nein an.*

	MES - JA (n=37)	MES – Nein (n=616)	Differenz p
<u>Epidemiologische Daten</u>			
Alter, Jahren (SD)	55,5 (15,6)	59.6 (14.4)	0.099
Männliches Geschlecht, n (%)	23 (62.2)	394 (64.0)	0.861
<u>Risikofaktoren</u>			
Hypertonus, n (%)	19 (51,4)	380 (61.7)	0.227
Diabetes mellitus, n (%)	5 (13.5)	108 (17.5)	0.658
Raucher (ehemalig oder aktuell), n (%)	20 (54.1)	285 (46.3)	0.398
Hypercholesterinämie, n (%)	12 (32.4)	222 (36.0)	0.601
<u>Erkrankungen in der Vorgeschichte</u>			
periphere arterielle Verschlusskrankheit in der Vorgeschichte, n (%)	5 (13,5)	18 (2,9)	0.007
Koronare Herzkrankheit in der Vorgeschichte, n (%)	8 (22.0)	74 (12.0)	0.119
Herzinfarkt in der Vorgeschichte, n (%)	7 (18.9)	51 (8.3)	0.037
Vorheriger Schlaganfall oder TIA, n (%)	9 (24.3)	99 (16.1)	0.251
<u>Medikamentöse Therapie vor der Hospitalisation</u>			
Antithrombozytäre Therapie vor der Hospitalisation, n (%)	10 (27.0)	110 (17.9)	0.187

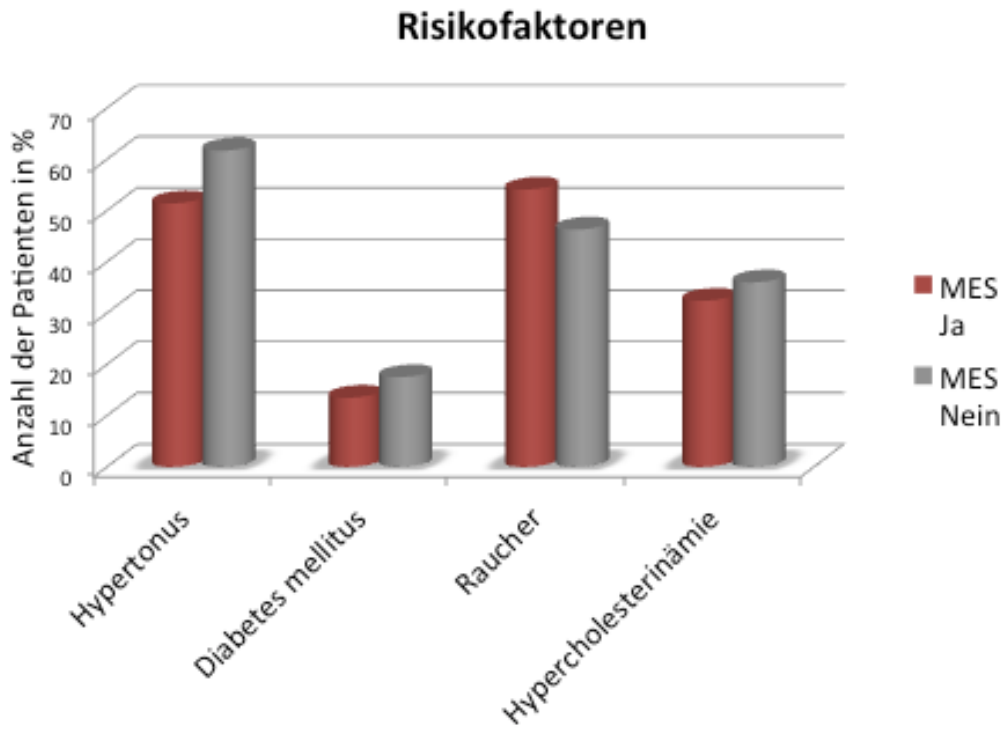


Abbildung 2. Die Abbildung zeigt die Verteilung der Risikofaktoren in Prozent in Abhängigkeit vom Auftreten von MES

4.2 Erkrankungen in der Vorgeschichte

Vorbekannter Schlaganfall oder TIA war die häufigste kardiovaskuläre Vorerkrankung im gesamten Patientengut (n=108, 16,5%). Bei 82 (12,6%) Patienten war in der Vorgeschichte eine KHK dokumentiert. 58 (8,9%) Patienten erlitten einen Herzinfarkt in der Vorgeschichte, 23 (3,5%) Patienten litten an einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) und bei 108 (16,5%) Patienten war ein früherer Schlaganfall oder eine frühere TIA bekannt.

Hinsichtlich der KHK oder einem früheren Schlaganfall oder einer früheren TIA gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede im Auftreten von MES.

Bei Patienten mit MES fand sich im Vergleich zu den Patienten ohne MES signifikant häufiger ein Herzinfarkt in der Vorgeschichte (18,9% vs. 8,1%, $p=0.007$) oder lag signifikant häufiger eine periphere arterielle Verschlusskrankheit ($p=0.037$) vor. Siehe Tabelle 3 und Abbildung 2.

Vor der Hospitalisation wurden 120 (18,4%) Patienten mit einem Thrombozytenfunktionshemmer behandelt. Es fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne MES (27,0% vs. 17,0%, $p=0.187$). Siehe Tabelle 3 und Abbildung 2.

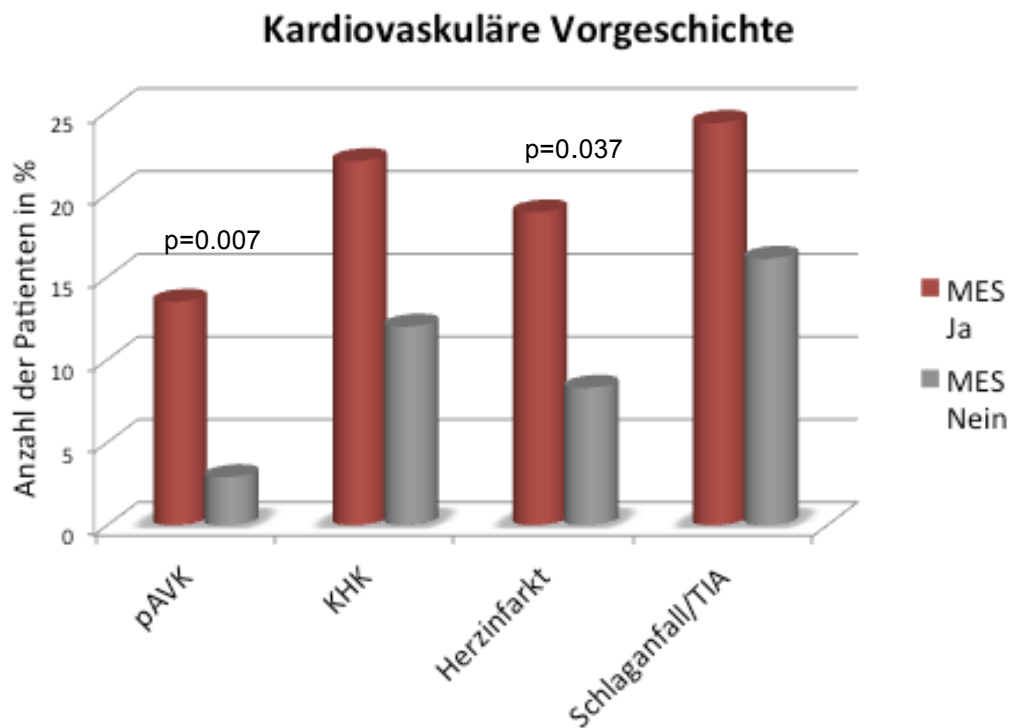


Abbildung 3. Zeigt die Verteilung von kardiovaskulären Vorerkrankungen in Abhängigkeit vom Auftreten von MES. (pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, KHK = Koronare Herzkrankheit)

4.3 MES (Auftreten, Anzahl, Zeit)

Insgesamt zeigten 37 Patienten (5,7%) MES. Die Seitenverteilung ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4. Deskriptive Darstellungen der Verteilung der gesamten MES in beiden beobachteten Aa. cerebri mediae, sowie einzeln dargestellt die rechte und die linke A. cerebri media (ACM).

	Linke ACM	Rechte ACM	Beidseitige ACM
Anzahl der Patienten, N (%)	23 (37,8)	25 (62,2)	37 (100)
Mittelwert	7,0	7,7	14,7
Standardabweichung	21,3	17,3	37,6
Minimum	0	0	1
Median	1	1	4
Maximum	126	96	222

Es zeigten signifikant mehr Patienten MES, die in den ersten drei Tagen nach Auftreten der klinischen Symptome der Mikroembolidetektion unterzogen wurden, verglichen mit den Patienten, deren Mikroembolidetektion zwischen 4 und 14 Tagen nach Auftreten der klinischen Symptome erfolgte (10,34% versus 4,50%, $p=0,021$).

4.4 Schlaganfallursachen nach den TOAST-Kriterien

653 Patienten wurden nach den TOAST-Kriterien klassifiziert. Das Auftreten von MES bezogen auf die Schlaganfallätiologien ist in der Tabelle 5, Tabelle 6 und der Abbildung 4 dargestellt.

Tabelle 5. Verteilung der Ursachen für den ischämischen Schlaganfall bei Patienten ohne und mit MES auf der Basis der TOAST-Klassifikation. Der p-Wert gibt die statistischen Unterschiede zwischen den Gruppen wieder. NS = nicht signifikant.

Schlaganfallursache	MES - JA (n=37)	MES – Nein (n=616)	Differenz p
Makroangiopathie, n, (%)	20 (54.1)	83 (13,5)	<0,001
Kardiale Embolie, n, (%)	5 (13,5)	138 (22,4)	0,304
Mikroangiopathie, n, (%)	0 (0,0)	147 (23,9)	<0.001
Andere Ursachen, n, (%)	6 (16,2)	29 (4,7)	0,011
Unklare Ätiologie, n, (%)	6 (16.2)	219 (35,6)	0,019

Tabelle 6. Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (PPV) und negativer prädiktiver Wert (NPV) von MES im Hinblick auf das Auftreten in den jeweiligen Schlaganfall-Subgruppen. (n.b. = Sensitivität nicht berechenbar, da keine MES in der Subgruppe mit Mikroangiopathie registriert wurden.)

Schlaganfallursache	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Makroangiopathie	0,1942	0,9690	0,274	0,952
Kardiale Embolie	0,0350	0,9373	0,032	0,942
Mikroangiopathie	n.b.	0,8083	n.b.	n.b.
Andere Ursachen	0,1714	0,9498	0,170	0,950
Unklare Ätiologie	0,0267	0,9185	0,019	0,940

Bei 225 Patienten (34,5%) war die Ätiologie des Schlaganfalls unklar oder es fanden sich mehrere Ursachen und die Schlaganfallätiologie konnte nicht genau bestimmt werden. 147 Patienten (22,5%) hatten eine Mikroangiopathie als Ursache des ischämischen Schlaganfalls. Bei 143 Patienten (21,9%) waren

kardiale Embolien und bei 103 Patienten (15,8%) eine Makroangiopathie als Ursache des Schlaganfalls anzusehen. Bei 35 Patienten (5,4%) wurden „andere Ursachen“ für den ischämischen Schlaganfall gefunden.

Es fanden sich keine Mikroembolien bei Patienten mit einer Mikroangiopathie als Ursache für den Schlaganfall ($p < 0,001$).

Am häufigsten traten MES bei Patienten mit einer Makroangiopathie als Ursache des ischämischen Schlaganfalls auf verglichen mit den restlichen Schlaganfallätiologien nach der TOAST Klassifikation. ($p < 0,001$).

Bilaterale MES wurden nur bei 3 Patienten mit kardialen Embolien und bei 4 Patienten mit Makroangiopathie abgeleitet. Das Auftreten von bilateralen MES steht in keinem Zusammenhang zu einen der Schlaganfallätiologien der TOAST-Klassifikation.

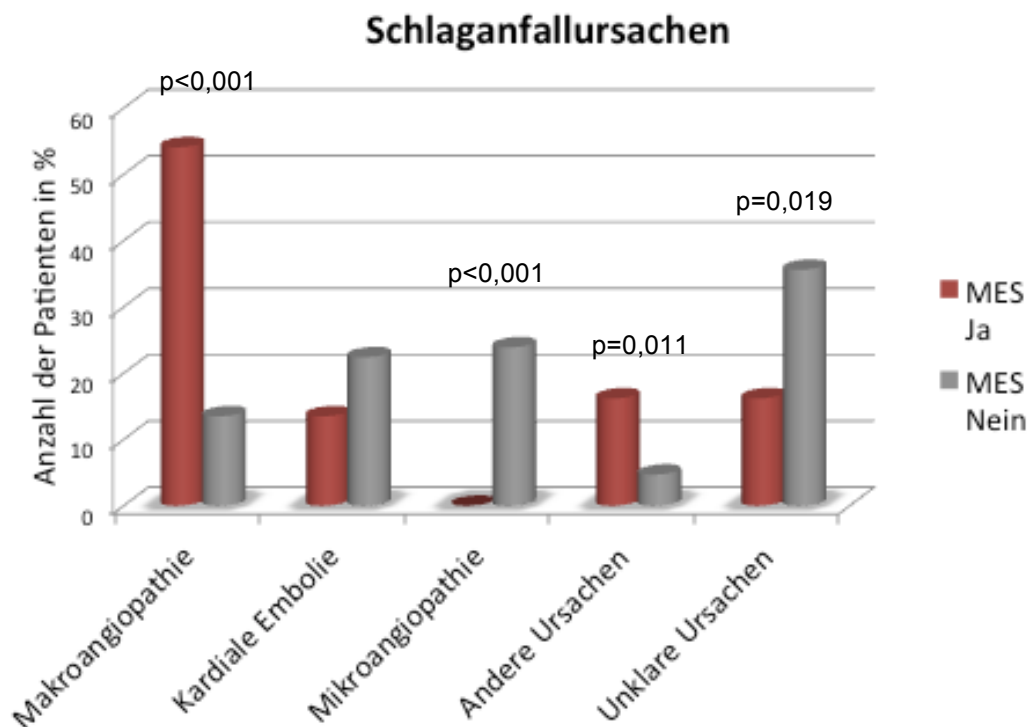


Abbildung 4. Anzahl der Patienten mit gemessenen MES unterteilt in den jeweiligen Schlaganfallätiologien (nach den TOAST Kriterien)

4.5 Doppler- und Duplexsonographische Befunde der Karotisarterien und Echokardiographie

Tabelle 7. Vergleich des mittleren Stenosierungsgrades der beiden Aa. carotis internae und Vergleich der echokardiographischen Befunde zwischen den Gruppen MES Ja und MES Nein. NS = nicht signifikant.

	MES - JA (n=37)	MES – Nein (n=616)	Differenz p
Dopplersonographie der Karotisarterien			
Karotisstenosen rechts, Mittelwert in Prozent (SD)	30,8 (45,3)	6,3 (20,0)	<0.001
Karotisstenose links, Mittelwert in Prozent (SD)	30,8 (36,5)	7,0 (21,6)	<0.001
Echokardiographie			
Thrombus, n, (%)	1 (2,7)	8 (1,3)	0.227
PFO, n, (%)	1 (2,7)	8 (1,3)	0.395
Aneurysma, n, (%)	3 (8,1)	19 (3,1)	0.108
Hypokinesie, n, (%)	3 (8,1)	41 (6,7)	0.723

Bei den 653 Patienten wurde eine dopplersonographische Darstellung der Aa. carotis internae durchgeführt.

Der mittlere lokale Stenosegrad der Karotisarterien, sowie echokardiographische Befunde bei Patienten mit MES und bei den Patienten ohne MES sind in der Tabelle 6 angegeben.

Es fanden sich signifikant höhergradigere Karotisstenosen bei Patienten mit MES als im Vergleich zu den Patienten bei denen keine MES gemessen wurden ($p < 0.001$)

Es wurden 557 Patienten (85,3%) echokardiographisch untersucht. 9 (1,4%) Patienten zeigten einen Thrombus, 9 (1,4%) Patienten ein offenes Foramen ovale, 22 (3,4%) Patienten ein Herzwandaneurysma und 44 (6,7%) Patienten eine Herzwandhypokinesie. Die einzelnen echokardiographischen Befunde fanden sich unabhängig vom Auftreten von Mikroembolisignalen. Siehe Abb.5.

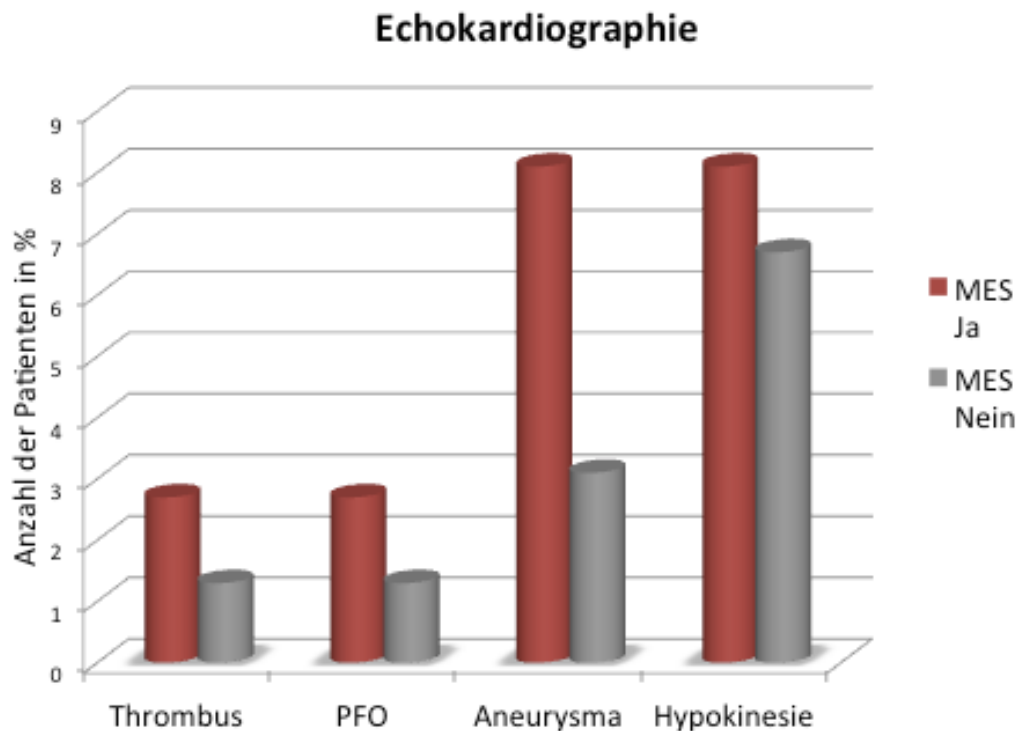


Abbildung 5. Ergebnisse der Echokardiographie im Vergleich zum Auftreten von MES. (PFO= persistierendes Foramen ovale). Ein Auftreten von MES im Hinblick auf ein echokardiographisch nachgewiesenes Thrombus, PFO oder Aneurysma war statistisch nicht signifikant, In diesen Subgruppen besteht eine geringe statistisch erwartete Häufigkeit (<5%) von MES.

4.6 Persistierendes Foramen ovale (PFO)

Bei 612 (93,7%) Patienten wurden mittels der Transkraniellen Dopplersonographie und Echovist Kontrastmittel auf ein persistierendes Foramen ovale untersucht. Bei 201 (32,8%) Patienten konnte ein persistierendes, offenes Foramen ovale diagnostiziert werden. Hinsichtlich der transkraniellen, dopplersonographischen Befunde zum PFO gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede im Auftreten von MES. (MES Ja, n=12, 37,5% versus MES Nein, n=189, 32,6%, p=0,345)

4.7 Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmer

Tabelle 8. Auftreten von MES in Abhängigkeit von der gerinnungshemmenden Therapie; 33 Patienten erhielten sowohl eine antikoagulatorische als auch eine thrombozytenaggregationshemmende Therapie. NS = nicht signifikant.

Therapie	MES - JA (n=32)	MES – Nein (n=616)	Differenz p
Antikoagulatorische Therapie, n (%)	24 (64,9)	207 (33,6)	<0,001
Thrombozytenaggregationshemmende Therapie, n (%)	13 (35,1)	404 (65,6)	<0,001
Keine Therapie, n (%)	0 (0,0)	38 (6,2)	0,158

Die Verteilung von Mikroembolisignalen in Abhängigkeit der hämostatischen Therapie ist in Tabelle und Abbildung dargestellt. Zum Zeitpunkt der Mikroembolidetektion wurden 417 (63,9%) Patienten mit Thrombozytenaggregationshemmer behandelt. 316 (48,4%) Patienten bekamen Acetylsalicylsäure (ASS); 85 (13,0%) Patienten bekamen Clopidogrel, 10 (1,5%) Patienten wurden sowohl mit ASS als auch Clopidogrel behandelt und 6 (0,9%) Patienten bekamen ASS und Dipyramidol.

231 (35,4%) Patienten wurden mit antikoagulatorisch wirkenden Medikamenten behandelt; 24 (3,7%) mit Phenprocoumon, 197 (30,2%) Patienten mit Heparin, und 10 (1,5%) Patienten mit Beidem. 38 (5,8%) wurden weder mit

Thrombozytenaggregationshemmer noch mit antikoagulatorisch wirkenden Medikamenten behandelt.

Das Auftreten von MES wurde signifikant von der gerinnungshemmenden Medikation zum Zeitpunkt der Mikroembolidetektion beeinflusst. MES fanden sich bei 24 (10,4%) Patienten, die mit antikoagulatorisch wirkenden Medikamenten behandelt wurden, verglichen mit 13 (3,1%) Patienten, die Thrombozytenaggregationshemmer erhielten. ($p < 0,001$)

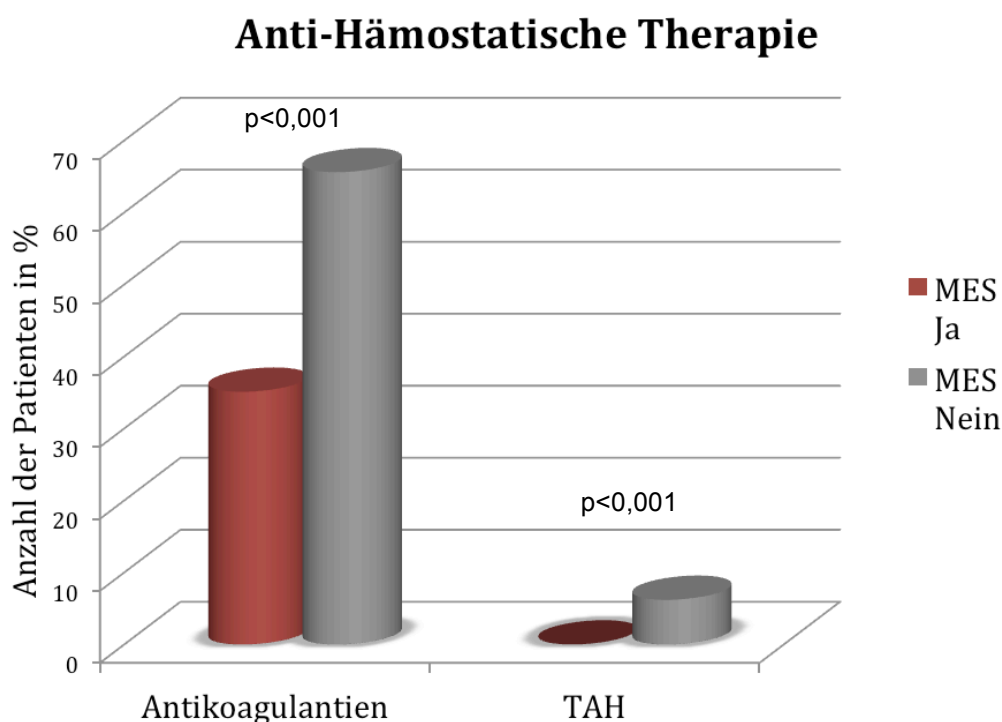


Abbildung 6. Verteilung der jeweiligen gerinnungshemmenden Therapie bei Patienten mit MES. (TAH = Thrombozytenaggregationshemmer)

4.8 Ergebnisse der Patientenbefragung (Follow-up)

Von 100 (14,1%) Patienten des ganzen Patientenguts waren trotz intensiver Aktenrecherche und mehrfachen Versuchen der Kontaktaufnahme keine Daten bzw. Angaben ermittelbar. Darunter waren 8 (13,5%) Patienten aus der Gruppe mit MES. ($p = 0,754$)

Im Rahmen der Patientenbefragung konnten insgesamt von 553 Patienten Daten erhoben werden. Darunter 32 Patienten aus der Gruppe mit MES und

521 Patienten ohne MES. Die genaue Verteilung der prospektiven Ergebnisse ist in der Tabelle 9 und Abbildung 7 dargestellt

Tabelle 9. In der Follow-Up Studie neu aufgetretene Krankheiten im Hinblick auf das in der Vorgeschichte vorhandene Auftreten von MES. Der p-Wert gibt den statistischen Unterschied zwischen den Gruppen MES Ja und MES Nein wieder.

	MES - JA (n=32)	MES – Nein (n=521)	Differenz p
Neuer Schlaganfall, n (%)	0 (0,0)	34 (6,5)	0,249
Neuer Herzinfarkt, n (%)	0 (0,0)	14 (2,7)	0,348
Neoplasie, n, (%)	3 (9.4)	42 (8.1)	0,738

Von den insgesamt 553 Patienten, gaben 34 (6,5%) Patienten an, einen erneuten Schlaganfall erlitten zu haben und 14 (2,5%) Patienten gaben an, einen neuen Herzinfarkt erlitten zu haben. In der Patientengruppe mit MES wurden keine neuen Schlaganfälle oder Herzinfarkte registriert. Es besteht somit kein signifikanter Zusammenhang zwischen MES und das Auftreten eines neuen Schlaganfalls oder das Auftreten eines neuen Herzinfarktes.

Von den insgesamt 553 Patienten, gaben 45 (8,1%) Patienten an, eine Neoplasie entwickelt zu haben. Es fand sich kein Unterschied in der Neoplasiehäufigkeit bezogen auf das Auftreten von MES.

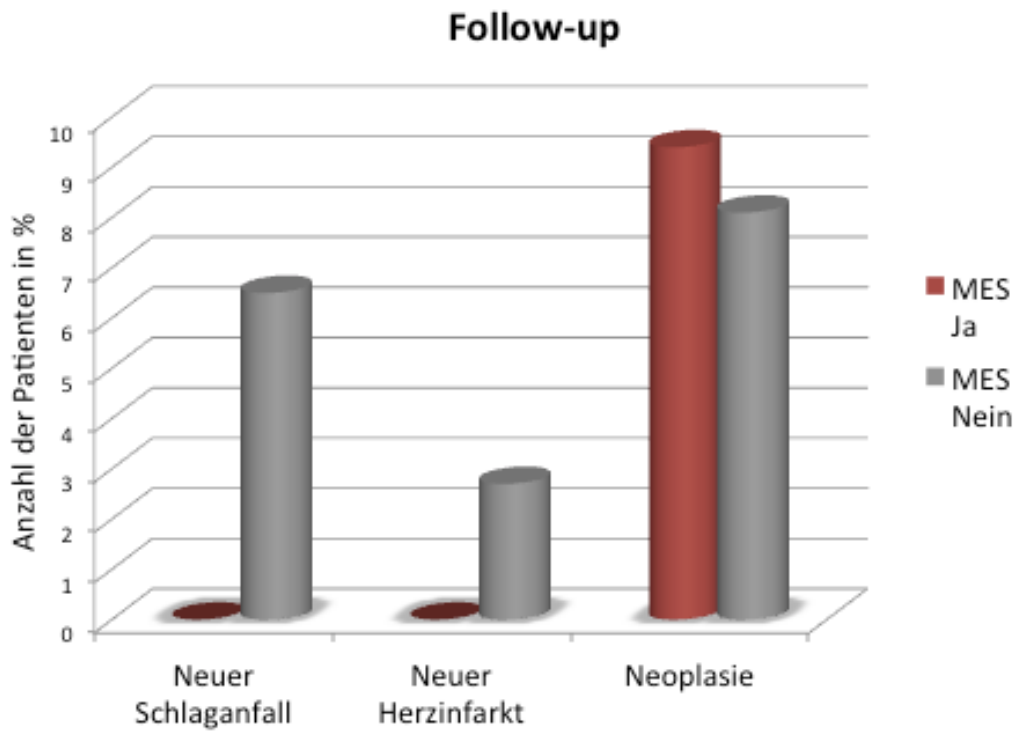


Abbildung 7. Zeigt das Auftreten neuer Krankheiten in Hinblick auf MES.

5 Diskussion

Das primäre Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Eignung und den Stellenwert der TCD-Mikroembolidetektion im routinemäßigen klinischen Alltag zu analysieren. Dazu analysierten wir das Auftreten von MES in der bis heute größten Anzahl unselektierter Patienten mit ischämischen Schlaganfall und TIA. Zudem wurden die Patienten mittels Fragebogen im Hinblick auf einen Rezidiv-Schlaganfall weiterverfolgt. Dadurch ergeben sich bessere Vergleichsdaten zur Ermittlung der tatsächlichen Häufigkeit von MES in diesen Patientengruppen.

Das erste interessante Ergebnis war, dass die einzelnen Schlaganfallätiologien (nach der TOAST Klassifikation) sich im Auftreten von MES unterschieden. Es konnten bei keinem Patienten mit lakunären Läsionen MES nachgewiesen werden, was mit dem gängigen pathophysiologischen Konzept der lakunären Infarkte übereinstimmt [45]. Dies beweist die sehr hohe Spezifität im Hinblick auf die Identifizierung von MES und kennzeichnet auch die richtige Unterscheidung zu Signalartefakten in dieser Arbeit. Es konnte gezeigt werden, dass MES sehr viel häufiger bei Patienten mit einer Makroangiopathie (54,1%) als Ursache eines ischämischen Schlaganfalles auftraten im Vergleich zu den kardioembolischen Ursachen (13,5%). Das Auftreten von MES in Bezug auf die verschiedenen Schlaganfallätiologien wurde bisher nur in wenigen Studien erfolgreich bei mindestens 100 unselektierten Patienten untersucht. Kaposzta et al. führten eine Mikroembolidetektion bei 100 Patienten durch. Die Mikroembolidetektion dauerte 60 Minuten und wurde innerhalb von 72 Stunden nach Auftreten von Symptomen durchgeführt. [46] Sie fanden bei 16% der Patienten MES. Davon hatten 50,0% einen ischämischen Schlaganfall auf den Boden einer Makroangiopathie, 4,5% eine potentielle kardiale Ursache und keiner eine Mikroangiopathie. Serena et al. untersuchte 182 Patienten, 9,3% der Patienten zeigten MES. Davon hatten 20,5% einen ischämischen Schlaganfall auf den Boden einer Makroangiopathie, 17,1% eine potentielle kardiale Ursache und keiner eine Mikroangiopathie. [47] Die berichteten

Korrelationen mit den Schlaganfallsubgruppen sind mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar. Auch in kleineren Studien wurde auch schon über das Fehlen von MES bei Mikroangiopathien berichtet. [45, 48] Daffertshofer et al. untersuchte 280 Schlaganfallpatienten. Sie beobachteten bei 9,3% des gesamten Patientenguts MES. 14,2% hatten eine Makroangiopathie, verglichen mit 6,2%, bei denen eine kardiale Ursache vermutet wurde und 4,5% mit einer Mikroangiopathie. [49] Die Studie ist jedoch mit der vorliegenden Arbeit nicht ohne weiteres vergleichbar, da keine standardisierten Kriterien zur Subtypisierung des Schlaganfalls angewendet wurden.

Bei keinem der Patienten mit MES konnte anhand der Ergebnisse der Mikroembolidetektion eine diagnostische oder therapeutische Konsequenz gezogen werden.

Verschiedene, frühere Studien untersuchten den prädiktiven Wert von MES in Hinblick auf das Wiederauftreten von Schlaganfall. [11, 50-53] Obwohl einige Autoren bisher viel versprechende Ergebnisse lieferten [10, 11, 50, 54-56], konnten dies andere Autoren nicht bestätigen. [48, 52, 57]. Die Forschungsgruppe um Markus et al zeigten an 200 Patienten mit einer symptomatischen >50%igen Karotisstenose, dass das Auftreten von MES in dieser Gruppe das Risiko für einen erneuten Schlaganfall erhöhen kann. [58] Die Reischämiehäufigkeit und der Zusammenhang mit MES wurde in einer multizentrischen und prospektiven Studie mit 482 Patienten mit über 70%igen asymptomatischer Karotisstenose untersucht. In dieser Studie konnte mittels MED ein höheres Schlaganfallrisiko bei Patienten mit asymptomatischer Karotisstenose und MES nachgewiesen werden. [28, 59] Unsere Daten fanden zwar einen positiven Zusammenhang zwischen Grad der Karotisstenose bei Patienten mit einer Makroangiopathie und MES, ein erhöhtes Reischämierisiko konnte jedoch nicht beobachtet werden. Keiner der untersuchten Patienten, bei denen MES auftraten, berichtete über ein neues Schlaganfallereignis. Abott et al. konnten ebenfalls mit der MED von 202 Patienten mit asymptomatischer Karotisstenose kein erhöhtes Risiko von Rezidiv-Schlaganfällen im Zusammenhang mit dem Auftreten von MES beobachten. [52]. Ein Grund für die Diskrepanz der Daten kann die hohe Anzahl (n=100) an Patienten sein,

welche nicht kontaktiert werden konnten. Zudem kann keine Aussage über die bis zum Zeitpunkt der Befragung gemachten therapeutischen Interventionen (Karotisendarteriektomie, Stenting) gemacht werden. Eine Risikoabschätzung für erneute ischämische Schlaganfälle bei asymptomatischer Karotisstenose kann mit der vorliegenden Arbeit nicht beantwortet werden.

Die Mikroembolidetektion konnte anhand der vorliegenden Daten nicht zur besseren Typisierung der Schlaganfallätiologie beitragen. Dies zeigt sich insbesondere an drei Patienten, die einen ischämischen Schlaganfall aufgrund einer Makroangiopathie erlitten. Hier waren MES trotzdem beidseitig ableitbar. Zwei von diesen Patienten hatten allerdings einen unilateralen Karotisverschluss, so dass beide Hirnhemisphären von einer Karotisarterie versorgt wurden, aber für das Auftreten von MES beim dritten Patienten konnte keine Erklärung gefunden werden. Eine eindeutige Unterscheidung zwischen makroangiopathischer und kardialer Ursache könnte nach Kaposzta et al. dadurch verbessert werden, dass neben der gleichzeitigen Aufzeichnung der beiden Aa. cerebri mediae auch eine Aufzeichnung der Karotisarterien proximal der Stenose erfolgt [46]. In der vorliegenden Arbeit wurde eine solche Messung jedoch nicht durchgeführt.

Einen diagnostischen Nutzen konnte die MED bei Patienten mit unklaren Ursachen für den ischämischen Schlaganfall nicht aufzeigen. Nur bei 2,7% der Patienten in dieser Subgruppe konnten MES detektiert werden. Diese niedrige Anzahl reduziert den diagnostischen Nutzen der Mikroembolidetektion im klinischen Alltag.

In früheren Arbeiten zeigten sich inkonsistente Daten mit einer großen Spannbreite für das Auftreten von Mikroembolisignalen, welche in der Vergangenheit zwischen 5,3% [48] und 71% [45] lag. Diese Arbeit konnte zeigen, dass unter Einhaltung der International Consensus Group Richtlinien zur Mikroembolidetektion nur 5,7% der Patienten mit ischämischem Schlaganfall MES aufwiesen. Ein Grund für diese Diskrepanz liegt wohl darin, dass viele frühere Studien zu einem Zeitpunkt durchgeführt wurden, als es noch keinen Konsens über die Kriterien zur Identifikation von MES gab. Beispielsweise wurden verschiedene Dezibelgrenzen angesetzt, die zu

Unterscheidung von MES gegenüber dem Hintergrundsignal notwendig sind. Die spontanen Intensitätsfluktuationen des Dopplerflusssignals unterschieden sich je nach Gerätetyp und der individuellen Kalibrierung. Das Heruntersetzen der Dezibelgrenze in den verschiedenen Studien brachte zwar eine höhere Sensivität, führte aber zu einer schlechteren Spezifität bei der Detektion von MES und einer schlechteren Intercenter Reliabilität [23] Markus et al. untersuchte die Intercenter Reliabilität von 9 Zentren, die alle bereits in verschiedenen Zeitschriften zur Mikroembolidetektion publiziert haben. [24] Die erkannten MES lagen bei 6 Patienten zwischen 39 und 142., auf einer 2 Stunden Kassettenaufzeichnung. Wenn alleinige Onlineanalysen benutzt werden, erhöht sich der Beobachtungsfehler und die notwendige Spezifität geht verloren.

Auch die Untersuchungsdauer und –häufigkeit beeinflussen das Ergebnis im Auftreten von MES. Mackinon et al. zeigte, dass MES in Clustern auftreten können, als er 24 Stunden-Mikroembolidetektions-Aufzeichnungen bei 24 Patienten durchführte. [60] Bei Verlängerung der Aufzeichnungsdauer von einer Stunde auf acht Stunden, stieg der Anteil der MES bei den Patienten mit symptomatischer Karotisstenose von 9% auf 75% und von 4% auf 26,7% bei Patienten mit asymptomatischer Karotisstenose. Lund et al. führten zwei konsekutive MES Aufnahmen mit einer jeweiligen Ableitdauer von 45 Minuten bei 83 Schlaganfallpatienten durch. [57] 18 Patienten zeigten MES in einer der beiden Aufzeichnungen, aber nur 6 Patienten zeigten MES in Beiden.

Ein weiterer Einflussfaktor war der Untersuchungszeitpunkt, es fanden sich häufiger MES, wenn bei den Patienten innerhalb von vier Tagen eine MES durchgeführt wurde, im Vergleich zu den Patienten mit einem späteren Untersuchungszeitpunkt. Forteza et al. untersuchte Patienten mit symptomatischer Karotisstenose und fand MES gehäuft bei Patienten, die innerhalb von vier Tagen nach ischämischen Ereignis untersucht wurden, verglichen mit Patienten, die innerhalb von 12 Tagen untersucht wurden. [55] Takada et. al. untersuchten 29 Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall. Es konnte gezeigt werden, dass mit zunehmendem zeitlichem Abstand zum ischämischen Schlaganfall, weniger Mikroembolisignale

gemessen werden. [61] Die mittlere Dauer bis zur Untersuchung im vorliegenden Patientengut betrug 5 Tage. Dies legt den Schluß nahe, dass in der vorliegenden Arbeit mit der Durchführung der Mikroembolidetektion kurz nach Auftreten der Symptome sicherlich ein höherer Anteil an Patienten mit MES gemessen worden wäre. Im klinischen Alltag war jedoch eine frühere Durchführung der Mikroembolidetektion nicht möglich, da sich einerseits die Patienten oft erst Tage nach dem Auftreten der Initialsymptomatik in der Klinik vorstellten und andererseits die primären diagnostischen Prozeduren, wie beispielsweise das MRT/ CT des Gehirns oder die Dopplersonographie der extrakraniellen Gefäße, absoluten Vorrang besaßen. Zusätzlich hätten wiederholte Untersuchungen und eine größere Aufnahmedauer die Anzahl der Patienten mit registrierten Mikroembolisignalen zusätzlich erhöhen können. [62] All dies kostet jedoch Zeit und bedarf eines hohen Grades an Mitarbeit von Seiten des Patienten. Aus diesem Grunde ist es in der täglichen klinischen Praxis auch in dieser Arbeit kaum anwendbar.

Es konnte gezeigt werden, dass Mikroembolisignale signifikant von der Art der gerinnungshemmenden Therapie beeinflusst werden. Eine Verminderung von MES mit Gabe von Aspirin wurde schon in vorigen Studien beobachtet. [51, 63] Die CARESS und CLARY Studie zeigen, dass die Gabe von Clopidogrel und Aspirin zusammen die MES-Rate bei Patienten mit symptomatischer Karotisstenose effektiver senkt, als ASS alleine. [33-35] In früheren Studien wird davon ausgegangen, dass Mikroembolisignale vornehmlich gemessen werden, wenn es sich um thrombozytenreiche Mikroemboli handelt. [51] Die vorliegende Arbeit bestätigt die Beeinflussbarkeit von MES unter antihämostatischer Therapie. MES traten häufiger unter antikoagulatorischer, als unter Thrombozytenaggregations hemmender Therapie auf.

Die längere Aufnahmedauer, der Ausschluss von Patienten mit einer TIA und das kürzere Intervall zwischen Zeitpunkt des Auftretens von Symptomen und Mikroembolidetektion und die medikamentöse Therapie könnten Gründe für die große Spannbreite von MES sein. Weiterhin können viele alte Patienten aufgrund von ungenügendem Knochenschallfenster nicht untersucht werden.

Dies unterstreicht die Notwendigkeit weiterer prospektiver Untersuchungen auf der Basis neuer standardisierter Detektionsprotokolle, welche die vor kurzem durchgeführten Studien der Langzeitaufzeichnung miteinbeziehen.

Zusammenfassung:

Diese Arbeit bestätigt die sehr hohe Spezifität im Hinblick auf die Identifizierung von MES und kennzeichnet auch die richtige Unterscheidung zu Signalartefakten. Zudem besteht eine klinische Signifikanz von MES bei Patienten mit aufgetretenem ischämischen Schlaganfall aufgrund einer Makroangiopathie.

Aufgrund der geringen Anzahl von MES und der fehlenden eindeutigen Zuordnung zur Schlaganfallätiologie kann die Mikroembolidetektion nicht generell als Routineuntersuchung für alle Patienten mit ischämischem Schlaganfall in der Stroke Unit empfohlen werden. Die Technik ergibt keinen diagnostischen Vorteil bei Patienten mit unklarer Ätiologie eines ischämischen Schlaganfalls. Es bleibt demnach primär eine Technik die nur speziellen Fragestellungen vorbehalten bleibt (z. B. Embolie-Risiko bei Karotisstenosen, Therapiekontrolle), solange keine effektive automatische Langzeitaufzeichnung der Aa. cerebri mediae und der jeweiligen Karotisarterien möglich ist.

6 Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomographie
ECST	European Carotid Surgery Trial (ECST)
FFT	Fast Fourier Transformation
ICG	International Consensus Group
MCA	Arteria cerebri media
MED	Mikroembolidetektion
MES	Mikroembolisignale
MOD	Magnet Optical Disk
MRT	Magnetresonanztomographie
NPV	Negativ prädiktiver Wert
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PPV	Positiv prädiktiver Wert
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.

7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1. Flussdiagramm mit Ausschlusskriterien	14
Abbildung 2. Die Abbildung zeigt die Verteilung der Risikofaktoren in Prozent in Abhängigkeit vom Auftreten von MES	22
Abbildung 3. Zeigt die Verteilung von kardiovaskulären Vorerkrankungen in Abhängigkeit vom Auftreten von MES.	24
Abbildung 4. Anzahl der Patienten mit gemessenen MES unterteilt in den jeweiligen Schlaganfallätiologien (nach den TOAST Kriterien)	27
Abbildung 5. Ergebnisse der Echokardiographie im Vergleich zum Auftreten von MES.....	29
Abbildung 6. Zeigt die Verteilung der jeweiligen hämostatischen Therapie bei Patienten mit MES	31
Abbildung 7. Zeigt das Auftreten neuer Krankheiten in Hinblick auf MES.....	33

Tabelle 1: Risikostufen zur kardialen Embolusbildung nach der TOAST Klassifikation	3
Tabelle 2. Kriterien der International Consensus Group (ICG) für Mikroembolidetektion und die für die Mikroembolidetektion benutzten Parameter.	15
Tabelle 3. Epidemiologische Daten, Risikofaktoren, Erkrankungen in der Vorgeschichte und Thrombozytenhemmende Therapie vor der Hospitalisation der Patienten mit und ohne MES..	21
Tabelle 4. Deskriptive Darstellungen der Verteilung der gesamten MES in beiden beobachteten Aa. cerebri mediae, sowie einzeln dargestellt die rechte und die linke A. cerebri media (ACM).....	25
Tabelle 5. Verteilung der Ursachen für den ischämischen Schlaganfall bei Patienten ohne und mit MES auf der Basis der TOAST- Klassifikation.	26
Tabelle 6. Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (PPV) und negativer prädiktiver Wert (NPV) von MES im Hinblick auf das Auftreten in den jeweiligen Schlaganfall-Subgruppen.....	26
Tabelle 7. Vergleich des mittleren Stenosierungsgrades der beiden Aa. carotis internae und Vergleich der echokardiographischen Befunde zwischen den Gruppen MES Ja und MES Nein.....	28
Tabelle 8. Auftreten von MES in Abhängigkeit von der gerinnungshemmenden Therapie; 33 Patienten erhielten sowohl eine antikoagulatorische als auch eine thrombozytenaggregationshemmende Therapie.	30
Tabelle 9. In der Follow-Up Studie neu aufgetretene Krankheiten im Hinblick auf das in der Vorgeschichte vorhandene Auftreten von MES	32

8 Literaturverzeichnis

1. Heuschmann PU, Di Carlo A, Bejot Y, Rastenyte D, Ryglewicz D, Sarti C, Torrent M, Wolfe CD, Giroud M, Inzitari D, Lamassa M, Nencini P, Pogessi A, Pescini F, Cramaro A, Baldereschi M, Sopagiene D, Kranciukaite D, Sayed I, Coshall C, Rodriguez-Mera J, Sienkiewicz-Jarosz H, Gluszkiewicz M, Czlonkowska A, Pniewski J, Moltchanov V, *Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century*. Stroke, 2009. **40**(5): p. 1557-63.
2. Austen, W.G. and D.H. Howry, *Ultrasound As A Method To Detect Bubbles Or Particulate Matter In The Arterial Line During Cardiopulmonary Bypass*. J Surg Res, 1965. **177**: p. 283-4.
3. Gillis, M.F., P.L. Peterson, and M.T. Karagianes, *In vivo detection of circulating gas emboli associated with decompression sickness using the Doppler flowmeter*. Nature, 1968. **217**(132): p. 965-7.
4. Droste, D.W. and E.B. Ringelstein, *Detection of high intensity transient signals (HITS): how and why?* Eur J Ultrasound, 1998. **7**(1): p. 23-9.
5. Markus, H., A. Loh, and M.M. Brown, *Computerized detection of cerebral emboli and discrimination from artifact using Doppler ultrasound*. Stroke, 1993. **24**(11): p. 1667-72.
6. Markus, H., A. Loh, and M.M. Brown, *Detection of circulating cerebral emboli using Doppler ultrasound in a sheep model*. J Neurol Sci, 1994. **122**(1): p. 117-24.
7. Markus, H.S. and M.M. Brown, *Differentiation between different pathological cerebral embolic materials using transcranial Doppler in an in vitro model*. Stroke, 1993. **24**(1): p. 1-5.
8. Ringelstein EB, Richert F, Bardos S, Minale C, Alsukun M, Zeplin H, Schöndube F, Zeumer H, Messmer B, *[Transcranial sonographic monitoring of the blood flow of the middle cerebral artery in recanalizing operations of the extracranial internal carotid artery]*. Nervenarzt, 1985. **56**(8): p. 423-30.
9. Spencer MP, Lawrence GH, Thomas GI, Sauvage LR, *The use of ultrasonics in the determination of arterial aeroembolism during open-heart surgery*. Ann Thorac Surg, 1969. **8**(6): p. 489-97.
10. Babikian VL, Wijman CA, Hyde C, Cantelmo NL, Winter MR, Baker E, Pochay V, *Cerebral microembolism and early recurrent cerebral or retinal ischemic events*. Stroke, 1997. **28**(7): p. 1314-8.
11. 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, 1995. **26**(11): p. 2184-6.
12. Siebler M, Sitzer M, Rose G, Bendfeldt D, Steinmetz H, *Silent cerebral embolism caused by neurologically symptomatic high-grade carotid stenosis. Event rates before and after carotid endarterectomy*. Brain, 1993. **116** (Pt 5): p. 1005-15.

13. 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, 1997. **28**(6): p. 1203-7.
14. Widder B. and Görtler M., *Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien*, 6.Aufl., Berlin: Springer-Verlag, 2004
15. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd, *Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*. Stroke, 1993. **24**(1): p. 35-41.
16. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU, *Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study*. Stroke, 2001. **32**(12): p. 2735-40.
17. Steiner, M.M. and M. Brainin, *The quality of acute stroke units on a nation-wide level: the Austrian Stroke Registry for acute stroke units*. Eur J Neurol, 2003. **10**(4): p. 353-60.
18. Levy, D.E., *How transient are transient ischemic attacks?* Neurology, 1988. **38**(5): p. 674-7.
19. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S, *Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA*. Jama, 2000. **284**(22): p. 2901-6.
20. Kidwell CS, Alger JR, Di Salle F, Starkman S, Villablanca P, Bentson J, Saver JL, *Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks*. Stroke, 1999. **30**(6): p. 1174-80.
21. Fiebich JB, Schellinger PD, Jansen O, Meyer M, Wilde P, Bender J, Schramm P, Jüttler E, Oehler J, Hartmann M, Hähnel S, Knauth M, Hacke W, Sartor K, *CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke*. Stroke, 2002. **33**(9): p. 2206-10.
22. Hennerici, M., *High-intensity transient signals: evolution or revolution in understanding cerebral embolism?* Eur Neurol, 1995. **35**(5): p. 249-53.
23. Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, Evans DH, Grosset DG, Kaps M, Markus HS, Russell D, Siebler M, *Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection*. Stroke, 1998. **29**(3): p. 725-9.
24. Markus HS, Ackerstaff R, Babikian V, Bladin C, Droste D, Grosset D, Levi C, Russell D, Siebler M, Tegeler C, *Intercenter agreement in reading Doppler embolic signals. A multicenter international study*. Stroke, 1997. **28**(7): p. 1307-10.
25. Wijman CA, Babikian VL, Winter MR, Pochay VE, *Distribution of cerebral microembolism in the anterior and middle cerebral arteries*. Acta Neurol Scand, 2000. **101**(2): p. 122-7.
26. Casty, M. and D.P. Giddens, *25 + 1 channel pulsed ultrasound Doppler velocity meter for quantitative flow measurements and turbulence analysis*. Ultrasound Med Biol, 1984. **10**(2): p. 161-72.

27. Sliwka U, Lingnau A, Stohlmann WD, Schmidt P, Mull M, Diehl RR, Noth J, *Prevalence and time course of microembolic signals in patients with acute stroke. A prospective study.* Stroke, 1997. **28**(2): p. 358-63.
28. Markus HS, King A, Shipley M, Topakian R, Cullinane M, Reihill S, Bornstein NM, Schaafsma A, *Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study.* Lancet Neurol, 2010. **9**(7): p. 663-71.
29. Spence JD, Coates V, Li H, Tamayo A, Muñoz C, Hackam DG, DiCicco M, DesRoches J, Bogiatzi C, Klein J, Madrenas J, Hegele RA, *Effects of intensive medical therapy on microemboli and cardiovascular risk in asymptomatic carotid stenosis.* Arch Neurol, 2010. **67**(2): p. 180-6.
30. Madani A, Beletsky V, Tamayo A, Munoz C, Spence JD, *High-risk asymptomatic carotid stenosis: ulceration on 3D ultrasound vs TCD microemboli.* Neurology, 2011. **77**(8): p. 744-50.
31. Topakian R, King A, Kwon SU, Schaafsma A, Shipley M, Markus HS, Tranquart F, Bleuzen A, Davies A, Qu SB, Czlonkowska A, Rozenfeld A, Piorkowska A, Skowronska M, Connolly J, Fitzgerald D, McMahon N, Sitzer M, Singer O, Baskerville P, Deane C, Goss D, Naylor R, Walker J, Schaafsma A, Fokkens A, Wong L, Hao SQ, Liu R, Streifler J, Sabah T, Brusa G, Montano V, Ottonello GA, Chang HM, Pin Lee M, Cheong Wong M, Chen CP, Alpaidze M, Meterveli N, Markus H, Siegel J, Bornstein N, Gur A, Lorenz S, Brown MM, Saver J, Paek G, Serena J, Ustrell X, McCollum C, Welsh S, Bonner Z, Demarin V, Cvetković VV, Zvan B, Pretnar J, Siebler M, Schade H, Brosig T, Boettcher C, Jovanovic V, Ringelstein EB, Ritter M, Dittrich R, Jatuzis D, Aichner F, Guggenberger S, *Ultrasonic plaque echolucency and emboli signals predict stroke in asymptomatic carotid stenosis.* Neurology, 2011. **77**(8): p. 751-8.
32. Ries S, Schminke U, Daffertshofer M, Hennerici M, *High intensity transient signals (HITS) in patients with carotid artery disease.* Eur J Med Res, 1996. **1**(7): p. 328-30.
33. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, Ringelstein EB, *Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial.* Circulation, 2005. **111**(17): p. 2233-40.
34. Vogten JM, Gerritsen WB, Ackerstaff RG, van Dongen EP, de Vries JP, *Perioperative microemboli and platelet aggregation in patients undergoing carotid endarterectomy.* Vascular, 2008. **16**(3): p. 154-60.
35. Wong KS, Chen C, Fu J, Chang HM, Suwanwela NC, Huang YN, Han Z, Tan KS, Ratanakorn D, Chollate P, Zhao Y, Koh A, Hao Q, Markus HS; Huang YN, Sun W, Peng Q, Yang WL, Wong KS, Hao Q, Fan YH, Soo Y, Lau A, Shum E, Chen XY, Lu CZ, Fu JH, Shi LF, Zheng RY, Han Z, Tan KS, Ramanaidu LP, Ramli NA, bin Yahya MA, Chollate P, Zhao Y, Koh A, Panchalingham A, Tan SB, Chang HM, Chen C, Wong MC, De Silva DA, Lee MP, Gan HY, Xie XY, Wang LL, Sulawela N, Chutinet A, Likitjaroen Y, Chaisinanunkul N, Charnwut S, Maneerattanasuporn T,

- Samutsan K, Ratanakorn D, Keandoungchun J, Wimonkittiwat N, Lawrence Wong KS, Chen C, Fu J, Chang HM, Sulawela NC, Huang YN, Han Z, Zhao Y, Markus HS, Reihil S, King A, Markus HS, Mok V, Leung T, Lam W, *Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial*. *Lancet Neurol*, 2010. **9**(5): p. 489-97.
36. Ackerstaff RG, Jansen C, Moll FL, Vermeulen FE, Hamerlijnck RP, Mauser HW, *The significance of microemboli detection by means of transcranial Doppler ultrasonography monitoring in carotid endarterectomy*. *J Vasc Surg*, 1995. **21**(6): p. 963-9.
37. Ackerstaff RG, Moons KG, van de Vlasakker CJ, Moll FL, Vermeulen FE, Algra A, Spencer MP, *Association of intraoperative transcranial doppler monitoring variables with stroke from carotid endarterectomy*. *Stroke*, 2000. **31**(8): p. 1817-23.
38. 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*, 1994. **81**(10): p. 1435-9.
39. Naylor AR, Wildsmith JA, McClure J, Jenkins AM, Ruckley CV, *Transcranial Doppler monitoring during carotid endarterectomy*. *Br J Surg*, 1991. **78**(10): p. 1264-8.
40. Levi CR, Bladin CF, Chambers BC, Donuan GA, *Clinical role of transcranial Doppler embolus detection monitoring after carotid endarterectomy*. *Stroke*, 1997. **28**(9): p. 1845-6.
41. Jansen C, Ramos LM, van Heesewijk JP, Moll FL, van Gijn J, Ackerstaff RG, *Impact of microembolism and hemodynamic changes in the brain during carotid endarterectomy*. *Stroke*, 1994. **25**(5): p. 992-7.
42. Levi CR, O'Malley HM, Fell G, Roberts AK, Hoare MC, Royle JP, Chan A, Beiles BC, Chambers BR, Bladin CF, Donnan GA, *Transcranial Doppler detected cerebral microembolism following carotid endarterectomy. High microembolic signal loads predict postoperative cerebral ischaemia*. *Brain*, 1997. **120 (Pt 4)**: p. 621-9.
43. Spencer, M.P., *Transcranial Doppler monitoring and causes of stroke from carotid endarterectomy*. *Stroke*, 1997. **28**(4): p. 685-91.
44. Diehl R. and Berlitz P., *Funktionelle Dopplersonographie in der Neurologie*, Berlin: Springer-Verlag, 1996
45. Grosset DG, Georgiadis D, Abdullah I, Bone I, Lees KR, *Doppler emboli signals vary according to stroke subtype*. *Stroke*, 1994. **25**(2): p. 382-4.
46. Kaposzta Z, Young E, Bath PM, Markus HS, *Clinical application of asymptomatic embolic signal detection in acute stroke: a prospective study*. *Stroke*, 1999. **30**(9): p. 1814-8.
47. Serena J, Segura T, Castellanos M, Dávalos A, *Microembolic signal monitoring in hemispheric acute ischaemic stroke: a prospective study*. *Cerebrovasc Dis*, 2000. **10**(4): p. 278-82.
48. Del Sette M, Angeli S, Stara I, Finocchi C, Gandolfo C, *Microembolic signals with serial transcranial Doppler monitoring in acute focal ischemic deficit. A local phenomenon?* *Stroke*, 1997. **28**(7): p. 1311-3.

49. Daffertshofer M, Ries S, Schminke U, Hennerici M, *High-intensity transient signals in patients with cerebral ischemia*. Stroke, 1996. **27**(10): p. 1844-9.
50. Valton L, Larrue V, le Traon AP, Massabau P, Géraud G, *Microembolic signals and risk of early recurrence in patients with stroke or transient ischemic attack*. Stroke, 1998. **29**(10): p. 2125-8.
51. Goertler M, Baeumer M, Kross R, Blaser T, Lutze G, Jost S, Wallesch CW, *Rapid decline of cerebral microemboli of arterial origin after intravenous acetylsalicylic acid*. Stroke, 1999. **30**(1): p. 66-9.
52. Abbott AL, Chambers BR, Stork JL, Levi CR, Bladin CF, Donnan GA, *Embolic signals and prediction of ipsilateral stroke or transient ischemic attack in asymptomatic carotid stenosis: a multicenter prospective cohort study*. Stroke, 2005. **36**(6): p. 1128-33.
53. Eicke BM, Barth V, Kukowski B, Werner G, Paulus W, *Cardiac microembolism: prevalence and clinical outcome*. J Neurol Sci, 1996. **136**(1-2): p. 143-7.
54. Molloy, J. and H.S. Markus, *Asymptomatic embolization predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis*. Stroke, 1999. **30**(7): p. 1440-3.
55. Forteza AM1, Babikian VL, Hyde C, Winter M, Pochay V, *Effect of time and cerebrovascular symptoms of the prevalence of microembolic signals in patients with cervical carotid stenosis*. Stroke, 1996. **27**(4): p. 687-90.
56. Gao S1, Wong KS, Hansberg T, Lam WW, Droste DW, Ringelstein EB, *Microembolic signal predicts recurrent cerebral ischemic events in acute stroke patients with middle cerebral artery stenosis*. Stroke, 2004. **35**(12): p. 2832-6.
57. Lund C, Rygh J, Stensrød B, Sandset PM, Brucher R, Russell D, *Cerebral microembolus detection in an unselected acute ischemic stroke population*. Cerebrovasc Dis, 2000. **10**(5): p. 403-8.
58. Markus, H.S. and A. MacKinnon, *Asymptomatic embolization detected by Doppler ultrasound predicts stroke risk in symptomatic carotid artery stenosis*. Stroke, 2005. **36**(5): p. 971-5.
59. Markus HS, Siegel JE, Topakian R, Schaafsma A, Reihill S, Cullinane M, McCorie H, Morgan E, Kwon S, Jones K, Keating R, Shipley M, Davies A, Qu SB, Czlonkowska A, Rozenfeld A, Piorkowska A, Skowronska M, Fitzgerald D, McMahon N, Sitzer M, Singer O, Baskerville P, Deane C, Goss D, Naylor R, Walker J, Schaafsma A, Fokkens A, Wong L, Hao SQ, Liu R, Brown M, Streifler J, Sabah T, Brusa G, Montano V, Ottonello GA, Lee MP, Wong MC, Chen CP, McCollum C, Welsh S, Bonner Z, Alpaidze M, Metreveli N, Markus H, Siegel J, Gur A, Lorenz S, Saver J, Paek G, Serena J, Ustrell X, Demarin V, Vukovic V, Zvan B, Pretnar J, Siebler M, Schade H, Brosig T, Boettcher C, Jovanovic V, Ringelstein EB, Ritter M, Dittrich R, Jatuzis D, Aichner F, Guggenberger S, *The Asymptomatic Carotid Emboli Study: study design and baseline results*. Int J Stroke, 2009. **4**(5): p. 398-405.

60. Mackinnon, A.D., R. Aaslid, and H.S. Markus, *Ambulatory transcranial Doppler cerebral embolic signal detection in symptomatic and asymptomatic carotid stenosis*. Stroke, 2005. **36**(8): p. 1726-30.
61. Takada T, M.H., Oita J, Minematsu K, Yamaguchi T., *Detection of embolic signals in acute ischemic stroke*. Cerebrovasc Dis, 1996. **(suppl 2): 32-178. Abstract.**
62. Markus, H., *Monitoring embolism in real time*. Circulation, 2000. **102**(8): p. 826-8.
63. Goertler M, Blaser T, Krueger S, Hofmann K, Baeumer M, Wallesch CW, *Cessation of embolic signals after antithrombotic prevention is related to reduced risk of recurrent arterioembolic transient ischaemic attack and stroke*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002. **72**(3): p. 338-42.