

Aus der Klinik für Neurologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Detektion und Graduierung intrakranieller Stenosen –  
eine vergleichende Analyse der transkraniellen  
Farbduplexsonographie, CT-Angiographie und time of flight-  
MR-Angiographie

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sara Hadzibegovic

aus Belgrad, Serbien

Datum der Promotion: 14.09.2018

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. ABSTRACT</b> .....	<b>1</b>
1.1. DEUTSCH.....	1
1.2. ENGLISH .....	3
<b>2. EINLEITUNG</b> .....	<b>4</b>
2.1. INTRAKRANIELLE ARTERIELLE STENOSEN .....	4
2.1.1. Epidemiologie.....	4
2.1.2. Lokalisation.....	5
2.1.3. Ätiologie.....	6
2.1.4. Klinische Relevanz .....	7
2.2. ANATOMIE DER INTRAKRANIELLEN ARTERIEN.....	8
2.2.1. Circulus willisi .....	8
2.2.2. Hirnbasisarterien .....	8
2.3. UNTERSUCHUNGSMETHODEN INTRAKRANIELLER STENOSEN.....	13
2.3.1. Transkranielle farbkodierte Duplexsonographie (TCCS).....	13
2.3.2. CT-Angiographie (CTA).....	13
2.3.3. TOF-MR-Angiographie (TOF-MRA) .....	14
2.3.4. Die Untersuchungsmethoden im Vergleich .....	15
2.4. FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG.....	16
<b>3. METHODEN</b> .....	<b>18</b>
3.1. PATIENTEN.....	18
3.2. UNTERSUCHUNGSMETHODEN INTRAKRANIELLER STENOSEN.....	18
3.2.1. Transkranielle farbkodierte Duplexsonographie (TCCS).....	18
3.2.2. CT-Angiographie (CTA).....	25
3.2.3. TOF-MR-Angiographie (TOF-MRA) .....	26
<b>4. ERGEBNISSE</b> .....	<b>27</b>
4.1. PATIENTEN.....	27
4.2. A. CEREBRI MEDIA .....	29
4.3. A. CEREBRI ANTERIOR .....	31
4.4. A. CAROTIS INTERNA .....	32
4.5. A. CEREBRI POSTERIOR .....	33
4.6. A. VERTEBRALIS .....	35
4.7. A. BASILARIS .....	36
4.8. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE.....	37

<b>5. DISKUSSION</b> .....	<b>41</b>
5.1. VERGLEICH DER ERSTEN MIT DER ZWEITEN AUSWERTUNG DER CTA.....	44
5.2. VERGLEICH TCCS UND CTA .....	44
5.2.1. A. cerebri media .....	45
5.1.2. A. cerebri anterior.....	46
5.1.3. A. carotis interna .....	47
5.1.4. A. cerebri posterior .....	48
5.1.5. A. vertebralis .....	49
5.1.6. A. basilaris.....	51
5.3. VERGLEICH TCCS UND TOF-MRA .....	52
5.3.1 A. cerebri media .....	52
5.3.2. A. cerebri anterior.....	52
5.3.3. A. carotis interna .....	53
5.3.4. A. cerebri posterior .....	53
5.3.5. A. vertebralis .....	53
5.3.6. A. basilaris.....	54
5.4. LIMITATIONEN DER ARBEIT.....	54
5.4.1. Methodische Limitationen der TCCS.....	55
5.4.2. Methodische Limitationen der CT-Angiographie .....	56
5.4.3. Methodische Limitationen der TOF-MR-Angiographie .....	56
5.5. SCHLUSSFOLGERUNG .....	57
<b>6. VERZEICHNISSE</b> .....	<b>58</b>
6.1. LITERATURVERZEICHNIS .....	58
6.2. ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	76
6.3. TABELLENVERZEICHNIS .....	77
6.4. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	78
<b>7. ANHANG</b> .....	<b>80</b>
7.1. EIDESSTÄTTLICHE VERSICHERUNG .....	80
7.2. LEBENS LAUF .....	81
7.3. DANKSAGUNG .....	82

# 1. Abstract

## 1.1. Deutsch

Intrakranielle Stenosen (IS) der Hirnbasisarterien gehören weltweit zu den häufigsten Schlaganfallursachen. Das Schlaganfallrisiko steigt dabei mit dem Stenosegrad. Die transkranielle Duplexsonographie (TCCS), die CT-Angiographie (CTA) und die time-of-flight MR-Angiographie (TOF-MRA) werden im klinischen Alltag mit Abstand am häufigsten zur Beurteilung IS durchgeführt. Aussagekräftige Studien, bei denen die TCCS im Hinblick auf IS direkt mit der CTA oder MRA verglichen wurde, existieren bisher kaum. Insofern ist die für den Kliniker wichtige Frage, ob die drei Verfahren problemlos alternativ eingesetzt werden können oder eher als komplementäre Methoden mit spezifischen Stärken und Schwächen anzusehen sind, bisher nicht beantwortet. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die TCCS im Hinblick auf Detektion und Graduierung IS aller Hirnbasisarterien direkt mit der CTA und TOF-MRA zu vergleichen.

Eingeschlossen wurden 137 Patienten mit Verdacht auf akuten Schlaganfall, die bei Aufnahme eine CTA oder TOF-MRA und binnen 24h eine TCCS erhielten. Im Einzelnen wurden folgende intrakranielle Arterien (Segmente) untersucht: Arteria cerebri media (M1- und M2-MCA), Arteria cerebri anterior (A1-ACA), Arteria carotis interna (C1-C6-ICA), Arteria cerebri posterior (P1- und P2-PCA), Arteria vertebralis (V4-VA) und Arteria basilaris (BA). Bei allen Methoden fand eine Graduierung der IS in mild (< 50%), moderat (50-70%) und hochgradig ( $\geq 70\%$ ) nach anerkannten Kriterien statt. Bei der CTA wurde zwischen der Routine-Befundung (CTA-1) und einer späteren gesonderten verblindeten Beurteilung (CTA-2) durch Fachärzte der Neuroradiologie differenziert.

Es wurden erhebliche Unterschiede zwischen den Untersuchungsmethoden gefunden, die sowohl die Detektion der IS selbst als auch deren Graduierung betreffen. Die Unterschiede betreffen insbesondere mild klassifizierte IS. In bestimmten Gefäßsegmenten (C1-C6, V4) scheint es mittels TCCS generell schwieriger zu sein, IS zu detektieren.

Auch die Ergebnisse der CTA-1 und CTA-2 divergierten erheblich, in der CTA-2 wurden deutlich mehr IS beschrieben und es ließen sich im Gegensatz zur CTA-1 alle Stenosen

graduieren. Dadurch konnte gezeigt werden, wie untersucherabhängig diese Methode ist.

Aufgrund eines fehlenden Goldstandards lassen sich allerdings keine Aussagen zu Sensitivität und Spezifität der einzelnen Methoden treffen. Zusammenfassend legen die hier präsentierten Ergebnisse nahe, sich insbesondere bei ungeklärter Schlaganfall-ätiologie im Zweifelsfalle nicht auf eine der Methoden unkritisch zu verlassen, sondern diese als komplementäre Verfahren u.U. kombiniert einzusetzen.

## 1.2. English

Intracranial stenosis (IS) of the intracranial arteries is one of the most common causes of stroke worldwide. The risk of stroke increases with the grade of IS. Transcranial duplexsonography (TCCS), CT angiography (CTA) and time-of-flight MR angiography (MRA) are widely used in daily clinical routines to assess IS. But significant data, where the examination of IS by TCCS is compared with the other two methods, are rare. It is still unclear whether the three clinical methods can be used as alternative methods with similar results or rather as complementary methods, each with its pros and cons. The aim of this study was to compare the detection and grading of all cerebral arteries using TCCS with a contemporary performed CTA or MRA.

137 patients with an acute ischemic stroke were included. TCCS as well as CTA or MRA were both performed within 24 hours after admission. The following segments of each intracranial arteries were examined: MCA (M1, M2) ACA (A1), ICA (C1-C6), PCA (P1,P2), VA (V4) and BA. Each method graded IS in mild (< 50%), moderate (50-70%) and high-grade ( $\geq 70\%$ ) according to accepted criteria. The results of the CTA were evaluated twice, the first time in line with the routine clinical diagnostics in the daily routine (CTA-1) and the second time blinded by specialists of neuroradiology (CTA-2).

The results showed substantial differences between the clinical methods in detection as well as grading of IS. The differences were particularly apparent in mild IS. It was also apparent that in some vascular segments (C1-C6, V4), the detection of IS by TCCS was less reliable. The examinations of CTA-1 and CTA-2 differed considerably. More IS was detected in the CTA-2 examination and all of them could be graded, in contrast to the CTA-1. In conclusion, these findings underline the dependency of the examiner on CTA.

Because a gold standard method is lacking no comparison can be made, therefore conclusions to the sensitivity and specificity of each method are not possible. Nevertheless, the findings reveal that especially in cases when the aetiology of stroke is unclear, one should not rely on a single method as the only available option, but rather combine methods that could be complementary to each other.

## **2. Einleitung**

### **2.1. Intrakranielle arterielle Stenosen**

#### **2.1.1. Epidemiologie**

In Deutschland erleiden jährlich ca. 260.000 Menschen einen ischämischen Schlaganfall (Heuschmann, Busse et al. 2010). Die Ätiologie des Schlaganfalls ist dabei in ca. 20% auf eine Makroangiopathie der hirnversorgenden (supra)-aortalen Arterien zurückzuführen (Grau, Weimar et al. 2001). Innerhalb dieser Gruppe lässt sich zwischen einer extrakraniellen und einer intrakraniellen Angiopathie, die für den Schlaganfall verantwortlich ist, unterscheiden. IS verursachen bei Kaukasiern 5-10%, bei Afrikanern ca. 15-29% und bei Asiaten 30-50% der Schlaganfälle (Holmstedt, Turan et al. 2013; Gorelick, Wong et al. 2008; Sacco, Kargman et al. 1995; Qureshi, Safdar et al. 1995; Weisberg 1991; Wityk, Lehman et al. 1996; Wong 2006). Umgekehrt überwiegen unter Kaukasiern bei den Makroangiopathien extrakranielle Manifestationen insbesondere im Bereich der Karotiden und Vertebralarterien, von denen die Arteriosklerose die weitaus häufigste ist (Wong 2006). In Deutschland liegt die Prävalenz bei Schlaganfallpatienten bis zu 18% (Kolominsky-Rabas and Heuschmann 2002).

Da Nicht-Kaukasier den größten Anteil der Weltbevölkerung einnehmen, gilt die intrakranielle Atherosklerose als die häufigste Ursache des ischämischen Schlaganfalls weltweit (Gorelick, Wong et al. 2008; Caplan, Gorelick et al. 1986). Asymptomatische IS werden häufiger in der asiatischen Bevölkerung untersucht und in der Literatur reicht die Prävalenz dieser von 6% bis zu 25% (Wong, Ng et al. 2007; Wong, Huang et al. 2007; Huang, Guo et al. 2007; Bae, Lee et al. 2007). Für die kaukasische Population berichtet eine TCCS-basierte Studie von einer Prävalenz asymptomatischer IS von 8,6% (Lopez-Cancio, Dorado et al. 2012).

Die Ursache IS ist meist arteriosklerotischer Natur (90%), wesentlich seltener liegt eine Dissektion oder eine Angiitis der Stenosen zugrunde (Roubec, Kuliha et al. 2011). Auch bei anderen Erkrankungen spielen IS eine wichtige Rolle, z.B. im Rahmen eines Vasospasmus nach einer Subarachnoidalblutung (SAB) oder beim sog. reversiblen cerebralen Vasokonstriktionssyndrom (RCVS) oder im Rahmen zerebraler Vaskulitiden und stellen auch dann eine erhöhte Gefahr für Schlaganfälle dar.

### 2.1.2. Lokalisation

Die Literaturangaben zum Verteilungsmuster IS sind uneinheitlich. Dabei spielen die unterschiedlichen Methoden, die untersuchte Population, verschiedene Definitionskriterien sowie der Untersuchungszeitraum eine wichtige Rolle. Sicherlich haben dynamische Veränderungen der Gefäßpathologie in der Akutphase nach einem Schlaganfall auch einen Einfluss.

Symptomatische IS finden sich in der vorderen Zirkulation mit 55-75% häufiger als in der vertebrobasilären Strombahn (20-45%) (Ritz, Denswil et al. 2014; Kim, Nah et al. 2012; Chimowitz, Kokkinos et al. 1995; Savitz and Caplan 2005). Fasst man die größeren europäischen Untersuchungen bei Patienten nach Schlaganfall zusammen, dann ergibt sich folgende Verteilung IS: 16-45% in der Arteria cerebri media (MCA), 6-25% in der Arteria cerebri posterior (PCA), 10-26% in der Arteria carotis interna (ICA), 9-30% in der Arteria vertebralis (VA), 4-26% in der Arteria basilaris (BA) und 2-6% in der Arteria cerebri anterior (ACA) (Homburg, Plas et al. 2011; Ovesen, Abild et al. 2013; Baracchini, Anzola et al. 2016; Weitzel-Mudersbach, Johnsen et al. 2012; Mazighi, Tanasescu et al. 2006).

Zusammenfassend sind die MCA, gefolgt von der VA, BA und ICA die am häufigsten betroffenen Gefäße (Caplan, Gorelick et al. 1986; Wong, Ng et al. 2007). Dabei sind multiple Stenosen häufig (67,3%) (Hass, Fields et al. 1968). Prädilektionsstellen arteriosklerotischer IS innerhalb der einzelnen Gefäße sind z.B. das cavernöse Segment der ICA (C3-C4), der Übergang des M1- zu den M2-Segmenten (Bi- oder Trifurkation), der Übergang vom P1- zum proximalen P2-Segment der PCA, das V4-Segment der VA und das mittlere Segment der BA (Hass, Fields et al. 1968; Alkan, Kizilkilic et al. 2009), siehe Abbildung 2.1.

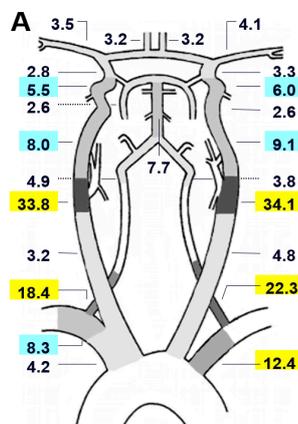


Abbildung 2.1: Prädilektionsstellen von chronischen Stenosen > 50% detektiert durch die DSA bei Patienten mit cerebraler Ischämie (adaptiert von Hass, Fields et al. (1968))

### 2.1.3. Ätiologie

Etwa 90% der IS sind arteriosklerotischer Natur. In den übrigen Fällen handelt es sich um Vaskulitiden, Vasospasmen, Dissektionen, Moya-Moya-Erkrankungen, Sichelzellanämien und andere seltene Ursachen (Roubec, Kuliha et al. 2011; Berkefeld, Hamann et al. 2006). Es werden nicht modifizierbare und modifizierbare Risikofaktoren (RF) für IS unterschieden (Sacco 1995; Ritz, Denswil et al. 2014):

Unmodifizierbare RF sind:

i) Alter: Mit steigendem Alter steigt die Prävalenz und der Schweregrad der IS (Ritz, Denswil et al. 2014; Suri and Johnston 2009).

ii) Ethnizität: Die Prävalenz IS ist stark von der Ethnizität beeinflusst, so kommen IS häufiger in der asiatischen Population (54%), bei Afroamerikanern (11%) und Hispanics (6%) als bei Kaukasiern vor (De Silva, Woon et al. 2007; Inzitari, Hachinski et al. 1990; Sacco, Kargman et al. 1995; Rincon, Sacco et al. 2009; Wong 2006; Gorelick, Caplan et al. 1985; Mazighi, Labreuche et al. 2008; Kim, Choi et al. 2010; Suwanwela and Chutinetr 2003). Lokale geographische Unterschiede sind auch vorhanden: IS sind eher in Nordchina als in Südchina symptomatisch (Pu, Liu et al. 2013); in der afrikanischen Population häufiger vorkommend bei Afroamerikaner, Ugander und Senegalesen als bei Nigerianern (Solberg and McGarry 1972; Owor, Resch et al. 1976).

iii) Geschlecht: IS sind bei Männern häufiger als bei Frauen (Suri and Johnston 2009; Solberg, McGarry et al. 1968; Solberg and McGarry 1972; Uehara, Tabuchi et al. 1996; Wityk, Lehman et al. 1996). IS treten bei Männern früher (40-50. Lebensjahr) auf als bei Frauen (ab dem 60. Lebensjahr) (Ritz, Denswil et al. 2014), die Prävalenz gleicht sich jedoch bis zum Senium an (Resch and Baker 1964).

Folgende Risikofaktoren sind modifizierbar:

i) Arterielle Hypertonie: Es besteht eine Korrelation zwischen dem Hypertonus und asymptomatischen sowie symptomatischen IS (Kim, Nah et al. 2012; Bae, Lee et al. 2007; Lopez-Cancio, Galan et al. 2012; Wong, Ng et al. 2007). Möglicherweise ist dies auch einer der Gründe für die höhere Prävalenz IS bei Asiaten und Afrikanern (Ritz, Denswil et al. 2014; Inzitari, Hachinski et al. 1990; Solberg and McGarry 1972; Gorelick, Caplan et al. 1985).

ii) Diabetes mellitus: In zahlreichen Studien konnte Diabetes mellitus als ein unabhängiger RF für IS identifiziert werden (Bos, van der Rijk et al. 2012; Mazighi,

Labreuche et al. 2008; Bae, Lee et al. 2007; Lopez-Cancio, Dorado et al. 2012; Rincon, Sacco et al. 2009).

iii) Metabolisches Syndrom: Das metabolische Syndrom stellt ebenfalls einen unabhängigen RF für IS dar (Rincon, Sacco et al. 2009; Kim, Nah et al. 2012; Ovbiagele, Saver et al. 2006; Park, Kwon et al. 2007; Bang, Kim et al. 2005; Lopez-Cancio, Galan et al. 2012).

iiii) Dyslipidämie: Erhöhte LDL-Werte stellen wahrscheinlich ebenfalls einen unabhängigen RF für IS dar (Waddy, Cotsonis et al. 2009; Homburg, Plas et al. 2011), auch wenn der Effekt geringer zu sein scheint als bei der extrakraniellen bzw. der koronaren Atherosklerose (Sacco, Kargman et al. 1995; Caplan, Gorelick et al. 1986; Sato, Uehara et al. 2013).

#### **2.1.4. Klinische Relevanz**

IS sind ein wichtiger unabhängiger RF für den ischämischen Schlaganfall. Sehr wahrscheinlich korreliert das Schlaganfallrisiko mit dem Stenosegrad (Kasner, Chimowitz et al. 2006). Das Rezidivrisiko bei symptomatischen IS ist hoch und liegt bei der MCA bei 12%/Jahr (Kern, Steinke et al. 2005), einzelnen Studien zufolge sogar bei bis zu 40% innerhalb von 2 Jahren (Mazighi, Tanasescu et al. 2006). Bei symptomatischen IS der BA und der ICA scheint es häufiger als bei IS anderer Gefäße zu Re-Ischämien (35% bzw. 29%) zu kommen (Mazighi, Tanasescu et al. 2006). Es hat sich gezeigt, dass Schlaganfallpatienten mit IS gehäuft atherosklerotische Läsionen an anderen Stellen haben, wie z.B. an der Aorta und der extrakraniellen ICA (Chatzikonstantinou, Ebert et al. 2015; Ghosh, Ghosh et al. 2015; Kappelle, Eliasziw et al. 1999).

Zum Schlaganfall kann es bei IS im Wesentlichen durch drei unterschiedliche Mechanismen führen: 1. durch arterio-arterielle Embolien bei instabiler Plaquebildung und -ruptur, 2. durch den Verschluss wichtiger Perforatoren und 3. durch eine kritische Minderperfusion im abhängigen Stromgebiet bei hämodynamisch relevanten hochgradigen Stenosen (Qureshi and Caplan 2014; Chen, Hong et al. 2011; Mull, Schwarz et al. 1997; Naritomi, Sawada et al. 1985).

Die Sekundärprophylaxe besteht grundsätzlich in der dauerhaften Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern wie Aspirin oder Clopidogrel sowie einem Statin. Kommt es zu Rezidiven, so wird bei fehlenden Kontraindikationen eine zeitweise oder auch dauerhafte doppelte Plättchenhemmung empfohlen (Wong, Chen et al. 2010).

Die interventionelle Behandlung (Angioplastie, Stent) bleibt aufgrund der negativen Datenlage (SAMMPRIS- und VISSIT-Studie) eine Einzelfallentscheidung in therapieresistenten Fällen oder bei hämodynamisch kritischen Situationen (Chimowitz, Lynn et al. 2011; Zaidat, Fitzsimmons et al. 2015).

## **2.2. Anatomie der intrakraniellen Arterien**

### **2.2.1. Circulus willisi**

Die einzelnen hirnersorgenden Arterien sind an der Schädelbasis über den Circulus Willisii (CW) miteinander verbunden. Die Arteria communicans anterior (ACoA) verbindet die ACA beider Seiten, über die paarige Arteria communicans posterior (PCoA) besteht eine Verbindung zwischen der PCA und ICA jeder Seite. Verschlüsse einzelner oder auch mehrerer extrakranieller hirnersorgender Arterien können bei vollständig angelegtem CW oft ohne cerebrale Hypoperfusion kompensiert werden. Kritischer wird die Situation, wenn Teile des CW hypoplastisch angelegt sind. Hypoplasien sind häufig im Bereich der PCoA, ACoA, P1-PCA und A1-ACA.

### **2.2.2. Hirnbasisarterien**

#### **2.2.2.1. Arteria carotis interna (ICA)**

Der Ursprung liegt in der Arteria carotis communis (CCA), die sich am Bulbus caroticus in die Arteria carotis externa (ECA) und Arteria carotis interna (ICA) verzweigt. Die ECA verzweigt sich in neun Endäste und versorgt die Halsweichteile, die Kopfhaut, den knöchernen Schädel, Kopfweichteile und die Dura mater.

Die ICA führt zunächst als Pars cervicalis meist laterodorsal der ECA zur Schädelbasis. Ab dem Canalis caroticus verläuft die ICA intrakraniell und teilt sich in drei Abschnitte und sechs Segmente:

**Pars petrosa (C6-Segment):** vertikaler, anschließend horizontaler Verlauf durch das Os temporale bis zum Foramen lacerum, Gesamtlänge 25-35 mm.

**Pars cavernosa (C5-C3-Segment):** vertikaler Verlauf im Sinus cavernosum an der Seitenfläche des Os sphenoidale (C5-Segment) und anschließend im Carotissiphon (C4- und C3-Segment), Gesamtlänge 30-50 mm.

**Pars cisternalis (C2 und C1-Segment):** Übergang in den Subarachnoidalraum (C2-Segment) und anschließend terminales C1-Segment bis zum Karotis-T, an dem sich die

ICA in die ACA und MCA aufzweigt. Der Durchmesser des Karotisendabschnittes beträgt in der Regel 3-5 mm (Vogl, Reith et al. 2011).

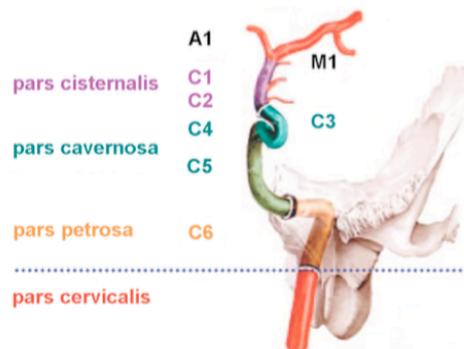


Abbildung 2.2: Schematische Darstellung der intrakraniellen ICA (adaptiert von Schünke, Schulte et al. (2006), gezeichnet von Karl Wesker)

Wichtige Abgänge von kaudal nach kranial sind die Arteria ophthalmica (OA) in der Höhe des C3-Segments, die PCoA im C2-Segment und die Arteria choroidea anterior (AchA) in Höhe der C1-C2-Segmente. Über das Karotisstromgebiet werden die Frontal- und Parietallappen, Teile des Temporallappens und des Zwischenhirns, das Auge und die Hypophyse versorgt (Trepel 2003).

Es sind altersabhängige Varianten des Verlaufs möglich, insbesondere in Höhe des Siphons (Huber 1982). Die ICA ist fast immer streng symmetrisch angelegt und alle sechs Segmente sind prinzipiell der TCCS-Untersuchung zugänglich.

#### 2.2.2.2. Arteria cerebri media (MCA)

Die MCA versorgt die Inselrinde und die äußeren lateralen Frontal-, Parietal- und Temporallappen (Trepel 2003).

Der Hauptstamm der MCA verläuft als Pars sphenoidales (M1-Segment) horizontal an der Hirnbasis bis zur Fossa lateralis. Das M1-Segment ist 1-3 cm lang und gibt gelegentlich einen kräftigen frühen temporalen Ast ab (5-10% der Fälle). An der Bi- oder Trifurkation kommt es zur Aufteilung in die M2-Segmente (Pars insularis), die zunehmend vertikal durch die Insel ziehen. Operkulär erfolgen weitere Gabelungen in die M3-Segmente (Pars opercularis) und kortikal schließlich in die M4-Segmente (Pars corticalis).

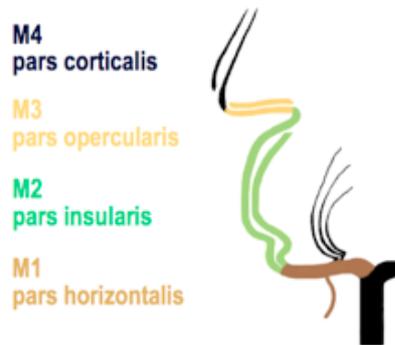


Abbildung 2.3: Schematische Darstellung der MCA-Segmente (adaptiert von Huber (1982))

Die Aufteilung in die M2-Segmente unterliegt anatomischen Varianten. Am häufigsten findet sich eine Bifurkation (48%), gefolgt von einer Trifurkation (25%) bzw. Pseudotrifurkation (18%) (Huber 1982). Seltener finden sich ein kräftiger temporaler Ast des M1-Segments (6%) und eine frühe M1-Aufteilung (3%) (Huber 1982).

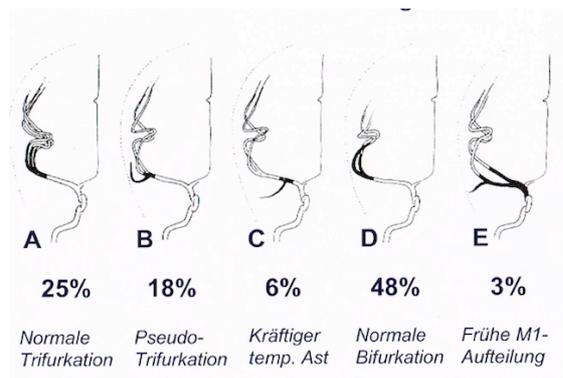


Abbildung 2.4: Varianten der M1-Aufteilung (adaptiert von Huber (1982))

Die Anatomie der MCA ist grundsätzlich streng symmetrisch, Hypoplasien sind eine Rarität (3% der Fälle) (Huber 1982; Lang 2001). Die M1- und M2-Segmente lassen sich mittels TCCS sehr gut untersuchen, bei guter Schallqualität auch einzelne M3-Segmente (Rogge, Doepp et al. 2015).

### 2.2.2.3. Arteria cerebri anterior (ACA)

Die ACA zieht nach medial und rostral. Über die ACoA besteht eine Verbindung beider ACAs. Der Abschnitt vor der ACoA bildet das A1-Segment (Pars precommunicalis), distal davon liegt das A2-Segment (Pars infracallosa). Mit dem Verlauf der ACA um das Corpus callosum folgen das A3-Segment (Pars precallosa) und das A4-Segment (Pars supracallosa).

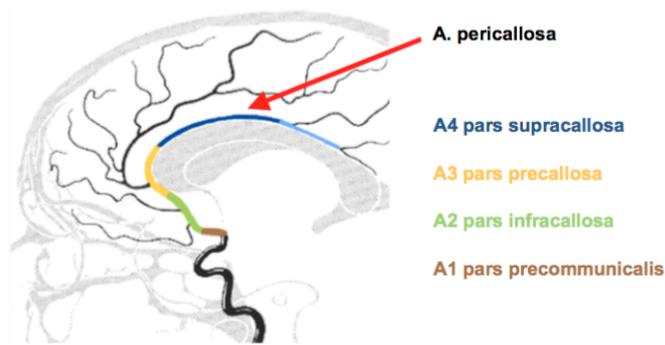


Abbildung 2.5: Schematische Darstellung der ACA-Segmente (adaptiert von Huber (1982))

Asymmetrien des A1-Segments finden sich häufig, echte Hypoplasien in ca. 4% und Aplasien in 1-3% der Fälle (Malte and Kopp 2016; Lang 2001). Die TCCS ermöglicht die Untersuchung des A1- und proximalen A2-Segmentes, selten auch des A3- oder A4-Segmentes (Valdueza, Schreiber et al. 2016).

#### 2.2.2.4. Arteria cerebri posterior (PCA)

Die PCA entspringt i.d.R. aus der BA, in 10-15% aus der ICA (embryonaler Versorgungstyp) (Malte and Kopp 2016). Sie versorgt v.a. den Occipitallappen, Teile des Temporallappens, des Hippocampus, Thalamus und des Balkens (Schiebler and Korf 2007).

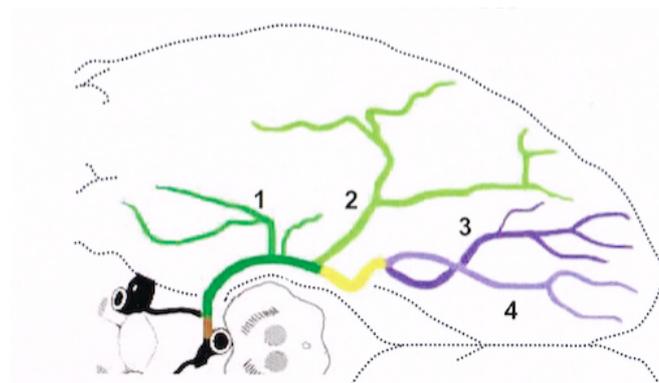


Abbildung 2.6: Schematische Darstellung der PCA und der kortikalen Hauptäste, 1= Arteria temporalis anterior (ATA), 2= Arteria occipitotemporalis (OTA), 3= Arteria parietooccipitalis (POA), 4= Arteria calcarina (CA) (adaptiert von Huber (1982))

Die Pars interpeduncularis (P1-Segment) vor Abgang der PCoA ist sehr kurz, und ist im Falle eines (in-)kompletten embryonalen Versorgungstypes hypoplastisch oder aplastisch angelegt (Malte and Kopp 2016). Distal der PCoA folgt das P2-Segment

(Pars ambiens), welches sich um das Mittelhirn windet. Relevante Äste sind die Arteria temporalis anterior (ATA) und Arteria occipitotemporalis (OTA). Distal der OTA in Höhe der Vierhügelplatte beginnt das P3-Segment (Pars quadrigeminalis), welches sich in die Arteria parietooccipitalis (POA) und Arteria calcarina (CA) aufteilt (P4-Segmente: Pars corticalis).

#### **2.2.2.5. Arteria vertebralis (VA)**

Die VA verläuft beidseits lateral durch das Foramen magnum nach intrakraniell und bildet hier das V4-Segment bis zum Zusammenfluss zur BA. Die Arteria cerebelli inferior posterior (PICA) entspringt in aller Regel aus dem V4-Segment. Das Kaliber der VA ist häufig seitendifferent. Die BA wird dann überwiegend von einer dominanten VA (häufiger linksseitig) versorgt, während die kontralaterale hypoplastische VA vorwiegend oder ausschließlich die PICA versorgt (Malte and Kopp 2016).

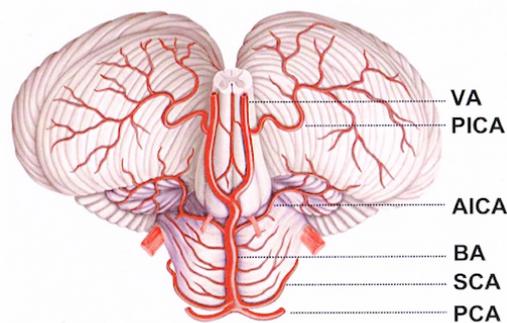


Abbildung 2.7: Schematische Darstellung des posterioren Kreislaufs (adaptiert von Schünke, Schulte et al. (2006), gezeichnet von Markus Voll)

#### **2.2.2.6. Arteria basilaris (BA)**

Die BA verläuft auf dem Clivus präpontin auf einer Länge von 1,3-3,5 cm nach kranial (Lang 2001; Vogl, Reith et al. 2011). Neben den zahlreichen Rami ad pontem gehen die Arteria cerebelli inferior anterior (AICA) und die Arteria cerebelli superior (SCA) aus der BA hervor, bevor sie sich am BA-Kopf in beide PCA aufteilt.

## **2.3. Untersuchungsmethoden intrakranieller Stenosen**

### **2.3.1. Transkranielle farbkodierte Duplexsonographie (TCCS)**

Mit der transkraniellen gepulsten Dopplersonographie (TCD) wurde 1982 die Untersuchung der Blutflussgeschwindigkeit in den Hirnbasisarterien möglich (Aaslid, Markwalder et al. 1982). Mit der Weiterentwicklung zur TCCS wurde zusätzlich die farbkodierte und damit richtungskodierte Darstellung des Gefäßverlaufes möglich. Neben einem zweidimensionalen B-Bild des Hirnparenchyms lassen sich dadurch auch die Hirnbasisarterien morphologisch darstellen, wodurch sich die diagnostische Sicherheit deutlich erhöht (Bogdahn, Becker et al. 1990; Bogdahn, Becker et al. 1993; Baumgartner, Schmid et al. 1996).

Als nebenwirkungsfreie bedside-Methode hat die TCCS Eingang in die klinische Routine bei zahlreichen vaskulären Fragestellungen gefunden. Dazu zählen die Beurteilung von IS und Okklusionen, Vasospasmen, Kollateralen, der cerebralen Perfusion, arteriovenösen Malformationen (Fisteln, Angiome) sowie der venösen Hämodynamik. Wesentliche Nachteile der Methode sind die Abhängigkeit von einem suffizienten temporalen und suboccipitalen Schallfenster sowie die begrenzte räumliche Auflösung, wodurch die Darstellung kleiner Gefäße mit langsamem Blutfluss begrenzt ist (Nabavi, Droste et al. 1998).

### **2.3.2. CT-Angiographie (CTA)**

Die CTA ist ein minimalinvasives Untersuchungsverfahren, bei der durch eine kontinuierliche, spiralförmige Datenakquisition und intravenöser jodhaltiger Kontrastmittel (KM) - gabe Gefäße dargestellt werden können. Die zahlreichen Vor- und Nachteile der Methode sind in der Tabelle 2.1 zusammengefasst (Nguyen-Huynh, Wintermark et al. 2008).

Tabelle 2.1: Vor-und Nachteile der CTA

<b>Vorteile</b>	<b>Nachteile</b>
+ Gute regionale Verfügbarkeit	- Jodhaltige KM-gabe
+ Kurze Untersuchungszeit und eher weniger Bewegungsartefakte als MRA	- Kontraindikationen (Allergische Unverträglichkeit, Akutes Nierenversagen, TSH- oder Kreatinin-Entgleisungen)
+ Gute räumliche Auflösung und periphere Gefäßdarstellung	- Nicht geeignet für unruhige und klaustrophobische Patienten
+ Geringer Mehraufwand nach Durchführung eines nativ-CT in der akuten Schlaganfalldiagnostik	- Mögliche Beeinträchtigungen der Qualität durch falsches Zeitintervall zwischen Kontrastmittelinjektion und Erstellung der Bildsequenz
	- Kein Bedside-Verfahren, größerer Aufwand im Vergleich zu TCCS
	- Hohe Strahlenexposition

### **2.3.3. TOF-MR-Angiographie (TOF-MRA)**

Ein weiteres nichtinvasives Verfahren ist die nicht kontrastmittelgestützte MRA, die auf der Sensitivität des MR-Signals gegenüber Flussphänomenen beruht. Die TOF-MRA ist eine Technik, die den Einstrom des Blutes in die Bildschicht nutzt (Uhlenbrock, Forsting et al. 2007) und der dabei entstandene Kontrast besteht aus der Differenz der Magnetisierungssättigung des statischen Gewebe und des fließenden Blutes (Boos, Scheffler et al. 1997). Vor- und Nachteile der TOF-MRA sind in der folgenden Tabelle 2.2 erläutert.

Tabelle 2.2: Vor-und Nachteile der TOF-MRA

<b>Vorteile</b>	<b>Nachteile</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>+ Keine KM-Gabe</li> <li>+ Fehlende Strahlenbelastung</li> <li>+ Gute Kontrastdarstellung</li> <li>+ Kein Mehraufwand, da Routineprogramm bei Durchführung eines cranialen MRT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Absolute Kontraindikation: Metallimplantate</li> <li>- Lange Untersuchungszeit, nicht geeignet für unruhige und klaustrophobische Patienten</li> <li>- Flow-void Phänomen mit dem Signalverlust bei langsamem Blutfluss und bei einem Gefäßverlauf in Schnittebene (z.B. periphere Gefäße, Tandemstenosen)</li> <li>- Überschätzung des Stenosegrades, va. hochgradige Stenosen als Okklusionen</li> <li>- Keine Bedside-Technik</li> </ul>

#### **2.3.4. Die Untersuchungsmethoden im Vergleich**

Die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) gilt als der Goldstandard für die Untersuchung IS. Direkte Vergleichsstudien mit anderen Methoden existieren für die TCCS/TCD, CTA und MRA (de Bray, Missoum et al. 1997; Demchuk, Christou et al. 2000; Dagirmanjian, Ross et al. 1995; Alexandrov, Demchuk et al. 1999; Korogi, Takahashi et al. 1994; Ley-Pozo and Ringelstein 1990; Oelerich, Lentschig et al. 1998; Rorick, Nichols et al. 1994; Wentz, Rother et al. 1994; Stock, Radue et al. 1995; Bash, Villablanca et al. 2005; Roubec, Kuliha et al. 2011; Nguyen-Huynh, Wintermark et al. 2008; Hirai, Korogi et al. 2002; Klotzsch, Popescu et al. 2000; Kimura, Minematsu et al. 2000; Skutta, Furst et al. 1999).

Sensitivität und Spezifität für IS im Vergleich zur DSA liegen bei ca. 69-89% bzw. 83-98% für die TCCS/TCD, 81-100% bzw. 99-99,5% für die CTA und 70-97% bzw. 91% für die MRA. In der Literatur findet sich zwischen TCCS und DSA eine Korrelation (Cohens

Kappa) von 76% bis 94% (Klotzsch, Popescu et al. 2000; Roubec, Kuliha et al. 2011) und Detektionsraten der IS von 80% bis 98% (Baumgartner, Mattle et al. 1999; Baumgartner, Baumgartner et al. 1997; Seidel, Kaps et al. 1995; Martin, Evans et al. 1994; Schoning and Walter 1992). Wesentliche Nachteile dieser Studien stellen die geringe Studienpopulationen, geringe Anzahl an untersuchten Gefäßsegmenten, der retrospektive Charakter und Selektionbias in den Studien dar (Feldmann, Wilterdink et al. 2007).

Direkte Vergleichsstudien zwischen TCCS und CTA gibt es nur wenige. Wird die CTA als Goldstandard betrachtet, fand sich dabei für die TCCS eine Sensitivität von 79-92%, eine Spezifität von 94-94%, ein positiver prädiktiver Wert (PPW) von 87-92% und ein negativer prädiktiver Wert (NPW) von 90-94% (Tsvigoulis, Sharma et al. 2007; Bar, Skoloudik et al. 2010). Logallo, Lind et al. (2012) fanden zwischen TCCS und CTA einen Gesamt-Korrelationskoeffizient von 85% vor, bei Stenosen > 50% von 94%, bei Bar, Skoloudik et al. (2010) fand sich eine Übereinstimmung von 87%.

In einer Vergleichsstudie zwischen TCD, MRA und der Goldstandardmethode DSA, der Stroke Outcomes and Neuroimaging of Intracranial Atherosclerosis (SONIA) Studie, zeigte sich sowohl für die TCD als auch die MRA sowohl ein niedriger PPW (TCD: 36%, MRA: 59%) als auch ein NPW (TCD: 86%, MRA: 91%) (Feldmann, Wilterdink et al. 2007).

## **2.4. Fragestellung und Zielsetzung**

Wie aus Kapitel 2.3. erkennbar, existieren kaum aussagekräftige Studien, bei denen die TCCS im Hinblick auf IS direkt mit der CTA oder TOF-MRA verglichen wurde. Insofern ist die für den Kliniker wichtige Frage, ob die drei Verfahren problemlos alternativ eingesetzt werden können oder eher als komplementäre Methoden mit spezifischen Stärken und Schwächen anzusehen sind, bisher nicht beantwortet. Dementsprechend ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, die TCCS im Hinblick auf IS mit CTA und TOF-MRA im klinischen Alltag direkt miteinander zu vergleichen. Dabei werden bei Patienten mit akutem Schlaganfall alle Hirnbasisarterien systematisch auf IS untersucht.

Das primäre Ziel ist es, die Detektionsrate und die Quantifizierung IS mittels TCCS zu ermitteln. Dabei wird neben der bisherigen dichotomen Stenosegrad-Klassifizierung (< 50%/> 50%) von Baumgartner, Mattle et al. (1999) noch eine weitere Unterteilung der > 50%-igen Stenosen in moderat (50-70%) und hochgradig (> 70%) verwendet. Da bei den Kriterien von Baumgartner und Mitarbeiter die ICA nicht berücksichtigt wird, ist eine Beurteilung der intrakraniellen ICA mittels TCCS bisher nur eingeschränkt möglich. In der hier vorgelegten Arbeit wird daher die intrakranielle ICA anhand den vorgeschlagenen TCCS-Kriterien von Valdueza, Schreiber et al. (2016) untersucht (siehe Methoden).

Sekundäres Ziel ist es, die TCCS-Ergebnisse aller Hirnbasisarterien mit den zeitnah durchgeführten CTA und TOF-MRA unter Alltagsbedingungen zu vergleichen, mit der Frage wie gut TCCS in der Detektion und Graduierung IS mit der CTA und TOF-MRA korreliert.

Desweiteren wird die CTA zweifach untersucht, um die Untersucherabhängigkeit dieser radiologischen Methode einzuschätzen. Daher basiert die erste Auswertung auf der Beurteilung des Akut-Befunders in der klinischen Routine, die zweite Auswertung erfolgt auf der Grundlage einer späteren sowohl für die Ergebnisse der ersten Beurteilung als auch der TCCS geblindeten Analyse durch neuroradiologische Fachärzte.

## **3. Methoden**

### **3.1. Patienten**

In die prospektive Studie werden Patienten eingeschlossen, die sich mit dem Verdacht auf einen ischämischen Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) in der Notaufnahme des Charité Virchow Klinikums vorstellen.

Einschlusskriterien sind (1) die Durchführung einer CTA oder TOF-MRA der hirnversorgenden Arterien im Rahmen der Notfalldiagnostik, (2) eine Ultraschall (US)-untersuchung der hirnversorgenden Arterien mittels TCCS im Rahmen der sich anschließenden Stroke Unit Behandlung und (3) die Detektion einer intrakraniellen Stenose in einer oder mehreren der folgenden Hirnbasisarterien: MCA, ACA, intrakranielle ICA, PCA, VA und BA. Ausschlusskriterien sind (1) unzureichende Untersuchungsbedingungen der TCCS (Unruhe, fehlendes transtemporales oder transnuchales Schallfenster) , (2) hämodynamisch relevante extrakranielle Stenosen (> 50%) im Bereich der CCA, ICA oder VA und (3) nicht ausreichende Qualität der CTA oder MRA. Hämodynamisch relevante extrakranielle Stenosen werden mittels Farbduplexsonographie, die der TCCS-Untersuchung unmittelbar vorausgeht, ausgeschlossen.

### **3.2. Untersuchungsmethoden intrakranieller Stenosen**

#### **3.2.1. Transkranielle farbkodierte Duplexsonographie (TCCS)**

##### **3.2.1.1. Methode**

Alle TCCS-Untersuchungen werden von einem erfahrenen Neurosonologen (DEGUM-Stufe III) mit dem Ultraschallgerät Siemens-ANTARES-US01 unter Verwendung eines Trapez-Schallkopfes mit niedriger US-frequenz (2,5 MHz) durchgeführt. Die Patienten befinden sich in bequemer Rückenlage. Es werden folgende Hirnbasisarterien untersucht: Transtemporal jeweils die MCA (M1- und M2-Segment), die ACA (A1- und A2-Segment), die PCA (P1- und P2-Segment) und die intrakranielle ICA (C1-C6-Segment), transnuchal beide VA (V4-Segment) sowie die BA.

Die transtemporale Untersuchung zur Darstellung der MCA, ACA, ICA und PCA wird in der mesencephalen Ebene bei axialer Schnittführung begonnen (siehe Abbildung 3.1). Im Verlauf der Untersuchung wird die Sondenposition zur optimalen Darstellung der

einzelnen Gefäßsegmente kontinuierlich angepasst. Dies bedeutet sowohl eine Kippung der Sonde nach kranial in die thalamische und ggf. sogar in die Cella media Ebene als auch nach kaudal in die obere und untere pontine Ebene. Sondenbewegungen nach kranial dienen v.a. der Darstellung peripherer Gefäßsegmente (M2, A2, distale P2), während solche nach kaudal für die Untersuchung der einzelnen ICA-Segmente (C1-C6) genutzt werden. Je nach individuellem Gefäßverlauf kann auch die axiale Sondenposition in Richtung einer coronaren Schnittführung angepasst werden. Die Untersuchung erfolgt jeweils von ipsilateral.

VA und BA werden über den suboccipitalen Zugangsweg zwischen Atlas und Occipitalschuppe bei maximaler Inklination und gleichzeitiger Wendung des Kopfes nach rechts bzw. links in liegender Position untersucht. Zunächst werden beide V4-Segmente dargestellt, dabei wird die Sonde in Richtung Nasenwurzel ausgerichtet. Die Untersuchung der BA gelingt anschließend durch zunehmende Steilstellung der Sonde (Ausrichtung in Richtung Stirn) (Abbildung 3.1). Bewegungen der Sonde nach lateral dienen der weiteren Optimierung der Beschallung.

Die Identifizierung der Gefäße und ihrer Segmente erfolgt entsprechend ihrer anatomischen Definition anhand der Darstellung im Farbduplex-Modus sowie der Flussrichtung (siehe Abbildung 3.3).

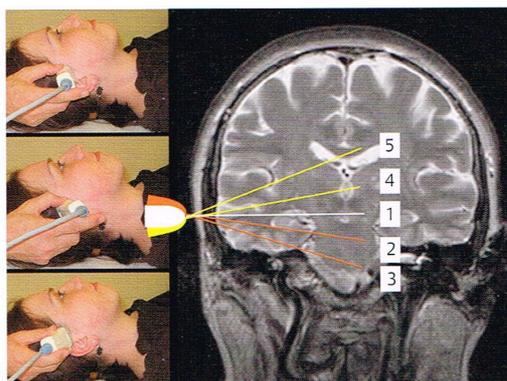


Abbildung 3.1: Transtemporaler Zugangsweg mit fünf axialen Untersuchungsebenen: 1: Mittelhirnebene, 2: Höhere pontine Ebene; 3: Untere pontine Ebene, 4: Thalamische Ebene, 5: Cella Media Ebene (aus Valdueza, Schreiber et al. 2016))

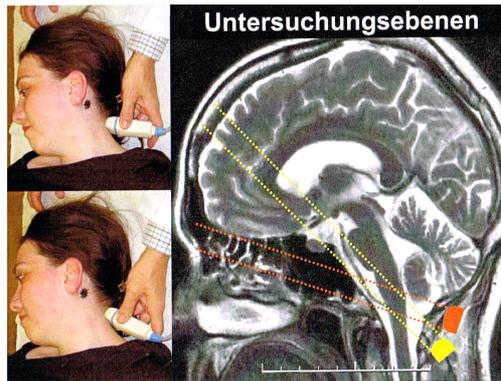


Abbildung 3.2: Transforaminaler Zugangsweg. Oberes Bild/orange Markierung: Stellung des US-Transducers für die untere transforaminale Untersuchungsebene. Unteres Bild/gelbe Markierung: Stellung des US-Transducers für die obere transforaminale Untersuchungsebene (aus Valdueza, Schreiber et al. 2016))

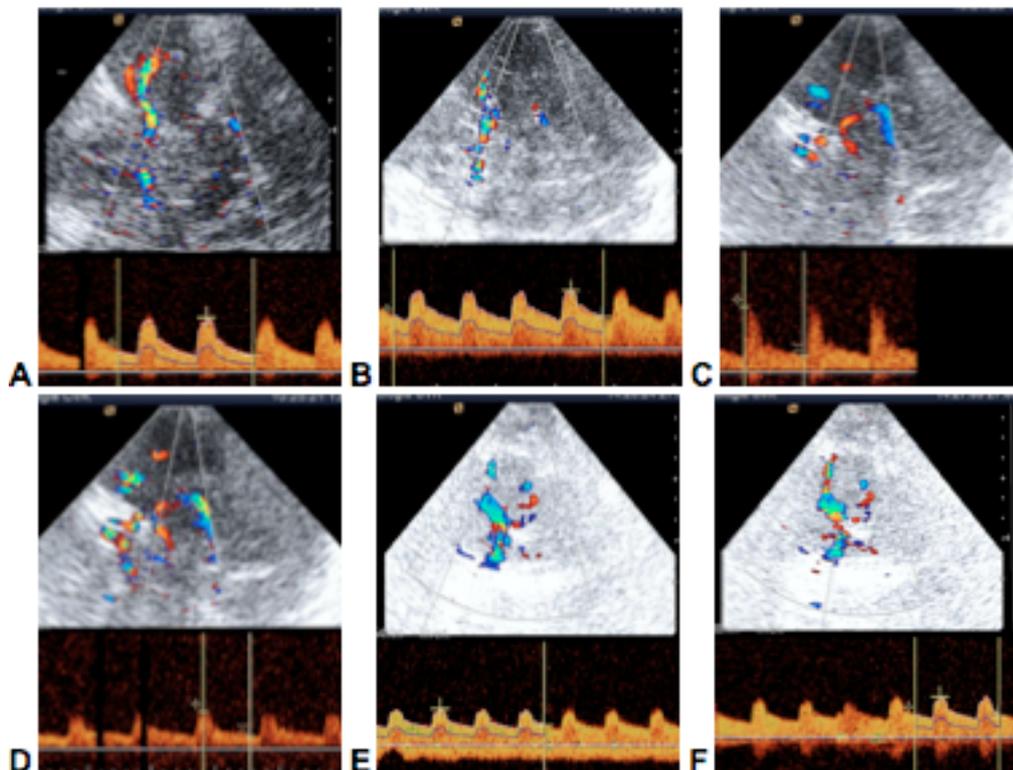


Abbildung 3.3: TCCS-Übersichtsaufnahmen von intrakraniellen Gefäßsegmenten. A: M1-MCA, Vsyst 108 cm/s, B: A1-ACA, Vsyst 75 cm/s, C: C3-ICA, Vsyst 17 cm/s, D: P1-PCA, Vsyst 10 cm/s, E: V4-VA, Vsyst 45 cm/s, F: BA, Vsyst 52 cm/s

Stenosen im Bereich der untersuchten intrakraniellen Arterien werden in mild ( $< 50\%$ ), moderat ( $50\text{-}70\%$ ) und hochgradig ( $\geq 70\%$ ) unterteilt. Dies erfolgte einzeln für jedes Gefäß anhand definierter hämodynamischer Parameter. Für milde und moderate Stenosen der MCA, ACA, PCA, VA und BA werden dabei die Definitionskriterien von

Baumgartner, Mattle et al. 1999) berücksichtigt. Die Kriterien für Stenosen der ICA sowie generell für hochgradige Stenosen wurden von der neurosonologischen Arbeitsgruppe der Charité Universitätsmedizin Berlin entwickelt und publiziert (Eggers, Pade et al. 2009; Valdueza, Schreiber et al. 2016). Einen Überblick der TCCS-Kriterien für milde, moderate und hochgradige IS der einzelnen Arterien liefert der Kapitelabschnitt 3.2.1.4. auf Seite 24 mit Tabelle 3.2.

Bei der Beurteilung des Dopplerspektrums wird das Signal-Rausch-Verhältnis durch Anpassung des „Gain“ soweit optimiert, dass nach Möglichkeit eine Hüllkurve über die Strömungskurve gelegt werden kann (siehe Abbildung 3.4). Dadurch lassen sich folgende hämodynamische Parameter unmittelbar ablesen: die systolische maximale Flussgeschwindigkeit ( $V_{syst}$ ), die enddiastolische Flussgeschwindigkeit ( $V_{dias}$ ), der Mittelwert der jeweiligen maximalen Flussgeschwindigkeiten über den Herzzyklus ( $V_{max}$ ), die intensitätsbasierte mittlere Flussgeschwindigkeit über den Herzzyklus ( $V_{mean}$ ) und der Pulsatilitätsindex (PI). Die Flussgeschwindigkeiten werden in cm/s angegeben, der PI besitzt keine Einheit. Lässt sich das Dopplerspektrum nicht soweit optimieren, dass eine artefaktfreie Hüllkurve angelegt werden kann, wird  $V_{syst}$  manuell mit dem Cursor abgelesen.

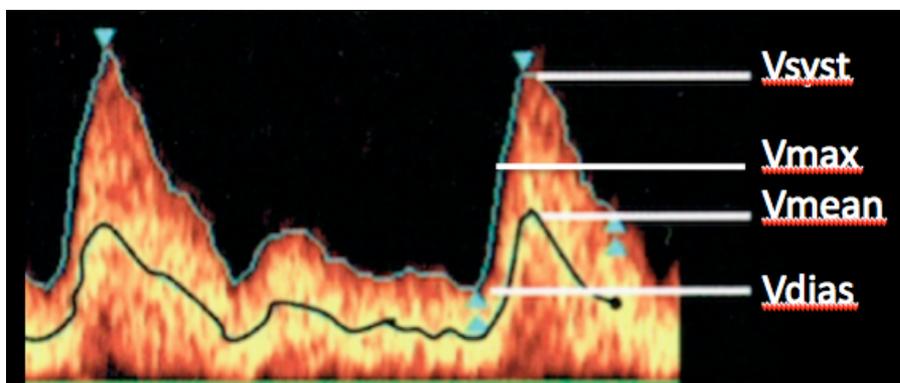


Abbildung 3.4: Hämodynamische Parameter abgeleitet aus der Dopplerspektralanalyse.  $V_{syst}$ : systolische maximale Flussgeschwindigkeit.,  $V_{max}$ : maximale Flussgeschwindigkeit über den Herzzyklus,  $V_{mean}$ : mittlere Flussgeschwindigkeit über den Herzzyklus,  $V_{dias}$ : enddiastolische Flussgeschwindigkeit, (aus Valdueza, Schreiber et al. (2016))

Eine poststenotische Strömungsstörung definiert sich sowohl über die verminderte Anstiegssteilheit des Dopplerspektrums in der Systole als auch über den Abfall der Blutflussgeschwindigkeit (BFG). Dies wird visuell durch den Vergleich der prä-, intra, und poststenotischen Strömungskurven sowie den Vergleich zur kontralateralen Seite

erfasst. Entspricht der visuelle Eindruck einem poststenotischen Profil, so wird zusätzlich die systolische Anstiegssteilheit (systolic acceleration time: AT in ms) und der PI bestimmt (siehe Abbildung 3.5). Der PI errechnet sich nach der folgenden Formel:  $(V_{\text{syst}} - V_{\text{dias}}) / V_{\text{mean}}$ . Liegt die AT  $> 50$  ms und/oder der PI unter 0,5 wird dies als Bestätigung eines poststenotischen Strömungsprofils betrachtet. Allgemein akzeptierte Definitionskriterien einer poststenotischen Strömungsstörung existieren nicht.

Eine prästenotische Strömungsstörung ist durch eine Zunahme des PI mit verminderter Vdias gekennzeichnet. Dies ist ein Charakteristikum hochgradiger Stenosen. Zur Beurteilung wird der Seitenvergleich herangezogen. In der vorliegenden Arbeit werden prästenotische Flussalterationen in die Einschätzung des Stenosegrades miteinbezogen, jedoch nicht als obligates Kriterium angesehen, da eine allgemein gültige Definition mit zuverlässigen Grenzwerten nicht existiert.

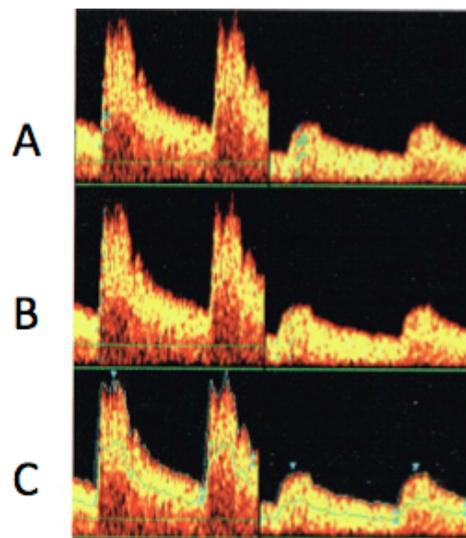


Abbildung 3.5: TCCS-Dopplerspektralanalyse mit PI und AT. Dopplerspektralanalyse einer unauffälligen M1-MCA (links) und einer pathologischen M1-MCA bei einem Patienten mit ipsilateraler ICA-Okklusion mit poststenotischen hämodynamischen Veränderungen (rechts); A: Reduzierte BFG (42/24 cm/s vs. 137/44 cm/s). B: AT verlängert (120 ms vs. 56 ms); C: PI reduziert (0,59 vs. 0,88), (aus Valdueza, Schreiber et al. (2016))

### 3.2.1.2. Charakteristika von Stenosen

Der Blutfluss in einem Gefäß ist i.d.R. laminär. Dabei gilt das Hagen-Poiseuille-Gesetz, demnach der Volumenfluss im Gefäß auch bei Veränderungen des Durchmessers (der Querschnittsfläche) durch entsprechende Modifikation der BFG konstant gehalten wird. Mit zunehmendem Stenosegrad (Reduktion der Querschnittsfläche) steigt demnach

die BFG, um den Volumenfluss konstant zu halten. Diese lineare Abhängigkeit von arterieller Flussgeschwindigkeit, Blutfluss und Lumenreduktion gilt bis zu einem bestimmten Grad der Verengung (Spencer 1981). Bei stark hochgradigen bis hin zu subtotalen Stenosen nimmt jedoch der Widerstand im Gefäß zu, sodass es zu keinem weiteren Anstieg der BFG in der Stenose kommen kann, im Gegenteil dieses fällt genauso wie der Volumenfluss wieder ab (siehe Abbildung 3.6).

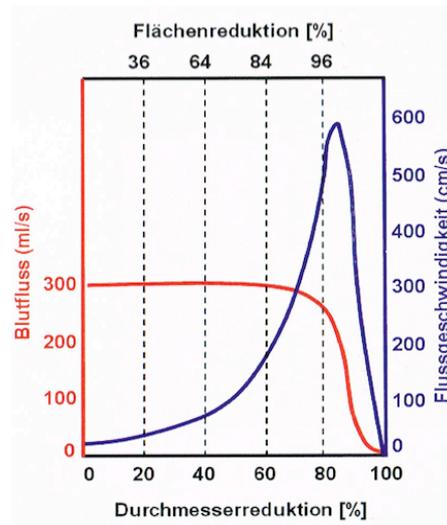


Abbildung 3.6: Spencer's Kurve. Mathematisches Flussmodell einer ICA-Stenose (adaptiert von Spencer and Reid (1979))

Daraus ergibt sich, dass der Anstieg der BFG in der Stenose über einen definierten Grenzwert hinaus nur bei milden und moderaten Stenosen ein obligates Kriterium darstellt (Grolimund, Seiler et al. 1987), bei hochgradigen Stenosen jedoch variabel ist. Dies wird bei den angewendeten Definitionskriterien für die Graduierung der Stenosen berücksichtigt (siehe Tabelle 3.2).

Als weiteres indirektes Kriterium einer Stenose können Kollaterale sein, die bei einem kritischen Abfall des Perfusionsdrucks durch die Stenose beobachtet werden. Somit sind sie ein weiteres Kennzeichen hochgradiger Stenosen. Dabei unterscheidet man leptomeningeale Kollaterale, die über Anastomosen der Endäste benachbarter Strombahngebiete entstehen, von den Kollateralen über den CW. Erstere zeichnen sich durch eine Hyperperfusion (Anstieg der BFG in allen Gefäßabschnitten, hohe  $V_{dias}$ , tendenziell niedriger PI) in den beschallbaren proximalen Abschnitten des Kollateralengefäßes aus, z.B. im P1- und P2-Segment bei hochgradiger MCA-Stenose, letztere durch eine „funktionelle Stenose“ (Turbulenzen, hohe BFG) in den

Communicantes, z.B. in der ACoA bei hochgradiger ICA-Stenose. Folglich stellen Kollateralen auch in der vorliegenden Arbeit ein Kriterium für hochgradige Stenosen dar. Zusammengefasst gelten folgende Haupt- und Nebenkriterien für die Beurteilung der IS.

Tabelle 3.1: Haupt-und Nebenkriterien einer IS (Kaps, Stolz et al. 2008; Alexandrov 2007; Grolimund, Seiler et al. 1987)

Hauptkriterien	Nebenkriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fokal erhöhte Flussgeschwindigkeit</li> <li>• Poststenotische Strömungsstörung</li> <li>• Prästenotische Flussprofile</li> <li>• Kollaterale leptomeningeal und/oder über die ACoA bzw. PCoA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fokale Turbulenzen</li> <li>• Fokaler Geschwindigkeitssprung</li> <li>• Seitenunterschiede über &gt; 30 cm/s in der M1-MCA und P2-PCA</li> </ul>

### 3.2.1.4. Graduierung von IS

Die IS werden in drei Gruppen eingeteilt: mild (< 50%), moderat (50-70%) und hochgradig ( $\geq 70\%$ ). Für jede Arterie gelten eigene Definitionskriterien. Die Definition milder und moderater Stenosen erfolgt alleine anhand der maximal detektierten systolischen BFG in der Stenose. Die jeweiligen Grenzwerte basieren auf den Ergebnissen von Baumgartner, Mattle et al. (1999) für IS < 50% und  $\geq 50\%$ . Baumgartner und Mitarbeiter validierten bisher als Einzige die bei IS der MCA, ACA, PCA, VA und BA mittels TCCS detektierten BFG mit der DSA (Baumgartner, Mattle et al. 1999). Für die ICA und allgemein hochgradigen Stenosen ( $\geq 70\%$ ) werden in Ermangelung besser validierten Grenzwerte die von der Arbeitsgruppe Neurosonologie der Charité Universitätsmedizin Berlin publizierten Werte verwendet (Valdueva, Schreiber et al. 2016). Einen Überblick über die Gradeinteilung einzelner Hirnbasisarterien bietet die folgende Tabelle 3.2:

Tabelle 3.2: TCCS-Kriterien für milde, moderate und hochgradige IS einzelner Hirnbasisarterien (adaptiert von Baumgartner, Mattle et al. (1999) und Valdueza, Schreiber et al. (2016))

<b>Stenose</b>	<b>Mild &lt; 50%</b>	<b>Moderat ≥ 50%</b>	<b>Hochgradig ≥ 70%</b>
M1-MCA	≥ 135 cm/s	≥ 220 cm/s	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BFG ≥ 220 cm/s oder variabel</li> <li>• Poststenotisches FP in der distalen M1/2</li> <li>• Erhöhte BFG in der ipsilateralen A1 und/oder PCA</li> </ul>
A1-ACA	≥ 120 cm/s	≥ 155 cm/s	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BFG ≥ 155 cm/s oder variabel</li> <li>• Poststenotisches FP in der A2</li> <li>• Erhöhte BFG in der ipsilateralen M1 und/oder kontralateralen A1</li> </ul>
P1-P3 PCA	≥ 100 cm/s	≥ 145 cm/s	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BFG ≥ 145 cm/s oder variabel</li> <li>• Poststenotisches FP in der distalen PCA</li> <li>• Erhöhte BFG in der ipsilateralen MCA und/oder A1</li> </ul>
BA	≥ 100 cm/s	≥ 140 cm/s	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BFG ≥ 140 cm/s oder variabel</li> <li>• Poststenotisches FP in der distalen BA oder PCA</li> <li>• Prästenotisches FP in der proximalen BA</li> </ul>
V4-VA	≥ 90 cm/s	≥ 120 cm/s	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BFG ≥ 120 cm/s oder variabel</li> <li>• Poststenotisches FP in der distalen VA oder BA</li> <li>• Prästenotisches FP in der ipsilateralen proximalen VA</li> </ul>
C1-C6 ICA	≥ 140 cm/s	≥ 200 cm/s	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BFG ≥ 200 cm/s oder variabel</li> <li>• Poststenotisches FP in der MCA/ACA und/oder erhöhte BFG in der ACoA und/oder ipsilaterale PCoA</li> </ul>

Angaben in Vsyst (cm/s), BFG: Blutflussgeschwindigkeit, FP: Flussprofil

### 3.2.2. CT-Angiographie (CTA)

#### 3.2.2.1. Methode

Im Rahmen der Notfalldiagnostik in der Notaufnahme wird bei allen eingeschlossenen Patienten neben der nativen kranialen CT-Untersuchung anschließend bei fehlenden Kontraindikationen eine CTA durchgeführt. Der Scanner ist ein GE-Revolution 64 Zeilen-CT. Als Kontrastmittel wird 80 ml Ultravist mit einer Flussrate von 4 ml/s eingesetzt. Die Untersuchungsbilder werden mittels AGFA IMPAX 4.5. im System gespeichert und sind jederzeit verwendbar. Es erfolgt eine zweifache Befundung der CTA. Die erste Auswertung erfolgt unmittelbar nach Durchführung der Untersuchung

durch den diensthabenden Radiologen (außerhalb der Regelarbeitszeiten) bzw. Neuroradiologen (innerhalb der Kernarbeitszeit) mit oberärztlicher Supervision. Die zweite Auswertung findet zeitverzögert durch einen Facharzt für Neuroradiologie in Unkenntnis der TCCS-Befunde statt.

### **3.2.2.2. Definition/Graduierung von Stenosen**

Die Graduierung der Stenosen erfolgt nach der WASID-Methode. Der Stenosegrad errechnet sich aus dem Verhältnis des Gefäßdurchmessers im Bereich des Stenosemaximums (D Stenose) im Vergleich zum normalen Gefäßdurchmesser unmittelbar distal bzw. proximal der Stenose (D Normal) (Logallo, Lind et al. 2012; Samuels, Joseph et al. 2000). Die Berechnung des Stenosengrades erfolgt demnach nach der folgenden Formel (Samuels, Joseph et al. 2000):

$$(1-(D \text{ Stenose}/D \text{ Normal})) \times 100 = \% \text{ Stenose}$$

Die Stenosen werden graduiert in mild (< 50%), moderat (50-70%) und hochgradig ( $\geq$  70%).

### **3.2.3. TOF-MR-Angiographie (TOF-MRA)**

#### **3.2.3.1. Methode**

Die MRT-Bildgebung erfolgt in einem Siemens Area 1,5-Tesla-Gerät und erhält standardisierte Sequenzen wie T1, T2, SE, EPI-Diffusion und TOF-Technik in axialer Schichtführung. Die MR-Angiographie wird in der TOF-Technik durchgeführt. Die MRT-Bilder werden anschließend mittels Analyse der Einzelschichten und Maximum Intensity Projections (MIPs) ausgewertet.

#### **3.2.3.2. Definition/Graduierung von Stenosen**

Die Graduierung erfolgt wie bei der CTA nach der WASID-Methode. Die Stenosen werden gleichfalls in drei Kategorien untergeteilt: mild (< 50%), moderat (50-70%) und hochgradig ( $\geq$  70%).

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patienten

Insgesamt wurden 137 Patienten (99 Männer, 38 Frauen; Alter:  $68 \pm 14$  Jahre, Altersspanne 11-90 Jahre) mit akutem ischämischen Schlaganfall und beidseits suffizientem temporalem sowie suboccipitalem Schallfenster eingeschlossen. Hämodynamisch relevante extrakranielle Stenosen der CCA, ICA oder VA konnten mittels Farbduplexsonographie bei allen Patienten ausgeschlossen werden. Von diesen Patienten erhielten 106 eine CTA und 75 eine TOF-MRA. Beide Verfahren wurden bei 44 Patienten durchgeführt. Insgesamt wurden 244 IS mittels TCCS detektiert. Tabelle 4.1 gibt einen Überblick über die Verteilung als auch Graduierung der in der TCCS diagnostizierten IS bezogen auf die einzelnen intrakraniellen Arterien.

Tabelle 4.1: Anzahl und Graduierung der mittels TCCS detektierten IS

	Stenosen			Gesamt
	Mild < 50%	Moderat 50-70%	Hochgradig ≥ 70%	
<b>MCA</b>	47	23	19	<b>89</b>
<b>ACA</b>	18	9	2	<b>29</b>
<b>ICA</b>	9	5	7	<b>21</b>
<b>PCA</b>	32	23	6	<b>61</b>
<b>BA</b>	12	11	3	<b>26</b>
<b>VA</b>	3	7	8	<b>18</b>
<b>Gesamt</b>	<b>121</b>	<b>78</b>	<b>45</b>	<b>244</b>

In Tabelle 4.2 sind die Ergebnisse der beiden unabhängigen CTA-Befundungen im Hinblick auf die Anzahl der diagnostizierten IS und ihrer Graduierung vergleichend zusammengefasst.

Tabelle 4.2: Vergleich der Ergebnisse der ersten und zweiten CTA-Befundung

<b>Befundung</b>	<b>1.CTA</b>	<b>2.CTA</b>
Stenosen (alle)	94	237
Mild	7	124
Moderat	13	47
Hochgradig	31	42
Okklusion	6	24
Nicht graduiert	37	0

In Tabelle 4.3 sind die Ergebnisse der zweiten CTA Befundung durch Fachärzte der Neuroradiologie detailliert für jedes Gefäß mit entsprechender Graduierung der IS aufgeschlüsselt.

Tabelle 4.3: Anzahl und Graduierung der mittels CTA detektierten IS (nur 2. CTA-Auswertung durch Fachärzte der Neuroradiologie)

<b>Stenosen</b>					
	<b>Mild &lt; 50%</b>	<b>Moderat 50-70%</b>	<b>Hochgradig ≥ 70%</b>	<b>Okklusion</b>	<b>Gesamt</b>
<b>MCA</b>	31	14	11	3	<b>59</b>
<b>ACA</b>	8	0	0	1	<b>9</b>
<b>ICA</b>	36	12	3	1	<b>52</b>
<b>PCA</b>	24	8	5	10	<b>47</b>
<b>VA</b>	7	4	8	1	<b>20</b>
<b>BA</b>	19	9	15	7	<b>50</b>
<b>Gesamt</b>	<b>125</b>	<b>47</b>	<b>42</b>	<b>23</b>	<b>237</b>

Die Ergebnisse der TOF-MRA im Hinblick auf die Anzahl der diagnostizierten IS in den einzelnen Gefäßen sowie deren Graduierung sind in der folgenden Tabelle 4.4 zusammengefasst.

Tabelle 4.4: Anzahl und Graduierung der mittels MRA detektierten IS

	<b>Stenosen</b>					<b>Gesamt</b>
	<b>Mild &lt; 50%</b>	<b>Moderat 50-70%</b>	<b>Hochgradig ≥ 70%</b>	<b>Okk.</b>	<b>n.g.</b>	
<b>MCA</b>	0	5	10	0	7	<b>22</b>
<b>ACA</b>	1	2	2	1	1	<b>7</b>
<b>ICA</b>	1	0	5	0	2	<b>8</b>
<b>PCA</b>	0	7	2	0	5	<b>14</b>
<b>BA</b>	0	1	5	0	0	<b>6</b>
<b>VA</b>	0	1	8	0	2	<b>11</b>
<b>Gesamt</b>	<b>2</b>	<b>16</b>	<b>32</b>	<b>1</b>	<b>17</b>	<b>68</b>

Okk.: Okklusion, n.g.: nicht graduiert

Im Folgenden werden die Ergebnisse der TCCS mit denen der CTA und der TOF-MRA im Detail verglichen. Dabei werden für die CTA ausschließlich die Befunde der zweiten neuroradiologisch fachärztlichen Auswertung herangezogen.

#### 4.2. A. cerebri media

In der Tabelle 4.5 werden die Ergebnisse der TCCS und CTA unterteilt für die einzelnen Stenosegrade direkt gegenübergestellt.

Tabelle 4.5: Vergleich zwischen TCCS und CTA der detektierten MCA-Stenosen

		<b>CTA n=56</b>			
		<b>Nein</b>	<b>&lt; 50%</b>	<b>50-70%</b>	<b>&gt; 70%</b>
<b>TCCS n=54</b>	<b>Nein</b>		23	3	2
	<b>&lt; 50%</b>	19	<b>5</b>	4	2
	<b>50-70%</b>	7	3	<b>6</b>	0
	<b>&gt; 70%</b>	0	0	1	<b>7</b>

n: Anzahl der IS

In der folgenden Tabelle 4.6 sind in gleicher Weise die Ergebnisse der TCCS im Vergleich zur TOF-MRA dargestellt.

Tabelle 4.6: Vergleich zwischen TCCS und MRA der detektierten MCA-Stenosen

		TOF-MRA n=22					
		Nein	< 50%	50-70%	> 70%	Okk.	n.g.
TCCS n=42	Nein		0	2	2	0	3
	< 50%	20	0	1	1	0	1
	50-70%	6	0	2	0	0	0
	> 70%	1	0	0	7	0	3

n: Anzahl der IS, Okk.: Okklusion, n.g.: nicht graduiert

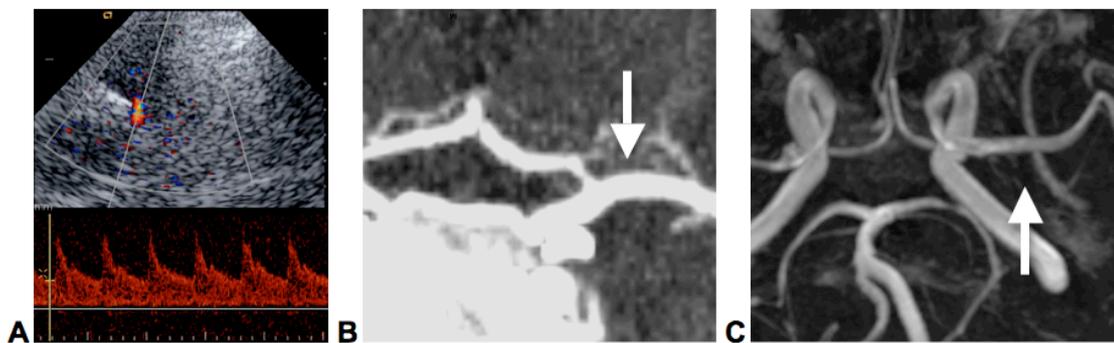


Abbildung 4.1: Detektion und Graduierung der M1-MCA links; A: TCCS, milde IS bei Vsyst 159 cm/s; B: CTA, ohne pathologischen Befund (opB); C: TOF-MRA, opB

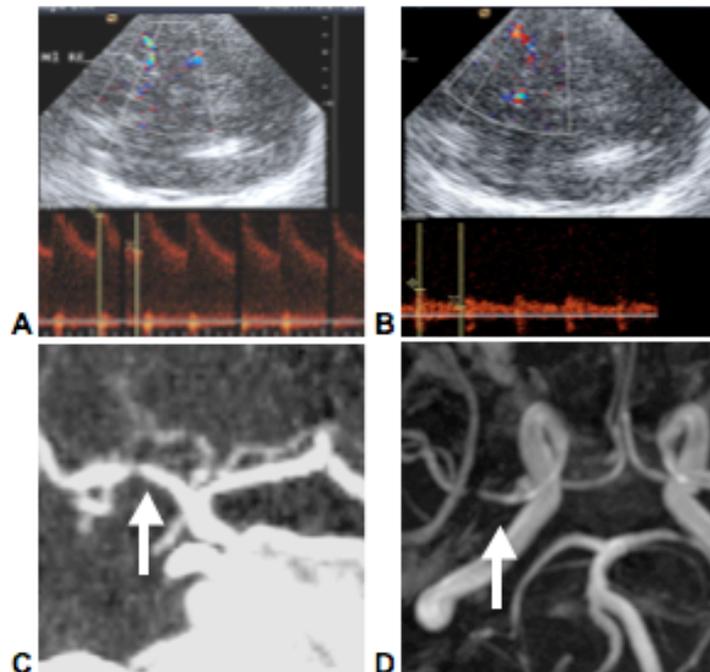


Abbildung 4.2: Detektion und Graduierung der M1-MCA rechts; A: TCCS, hochgradige IS bei Vsyst 342 cm/s; B: TCCS, poststenotisches Flussprofil in der M2-MCA mit Vsyst 77 cm/s; C: CTA, hochgradige IS; D: TOF-MRA, hochgradige IS

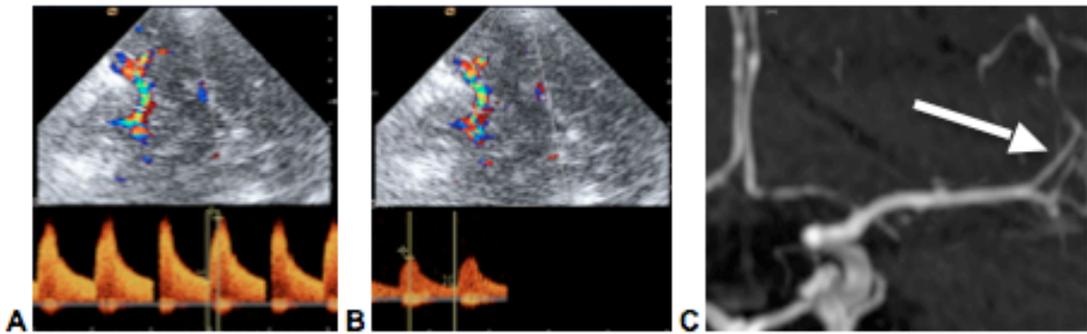


Abbildung 4.3: Detektion und Graduierung der M2-MCA links; A: TCCS, axiale Untersuchungsebene, milde IS bei Vsyst 166 cm/s; B: TCCS, frontale Untersuchungsebene, opB bei Vsyst 77 cm/s; C: TOF-MRA, opB

### 4.3. A. cerebri anterior

In der Tabelle 4.7 werden die Ergebnisse der TCCS und CTA unterteilt für die einzelnen Stenosegrade direkt gegenübergestellt.

Tabelle 4.7: Vergleich zwischen TCCS und CTA der detektierten ACA-Stenosen

		CTA n=8			
		Nein	< 50%	50-70%	> 70%
TCCS n=15	Nein		6	0	0
	< 50%	9	2	0	0
	50-70%	4	0	0	0
	> 70%	0	0	0	0

n: Anzahl der IS

In der folgenden Tabelle 4.8 sind in gleicher Weise die Ergebnisse der TCCS im Vergleich zur TOF-MRA dargestellt.

Tabelle 4.8: Vergleich zwischen TCCS und MRA der detektierten ACA-Stenosen

		TOF-MRA n=7					n.g.
		Nein	< 50%	50-70%	> 70%	Okk.	
TCCS n=12	Nein		0	2	2	0	1
	< 50%	7	0	0	0	0	0
	50-70%	3	0	0	0	0	0
	> 70%	0	1	0	0	1	0

n: Anzahl der IS, Okk.: Okklusion, n.g.: nicht graduiert

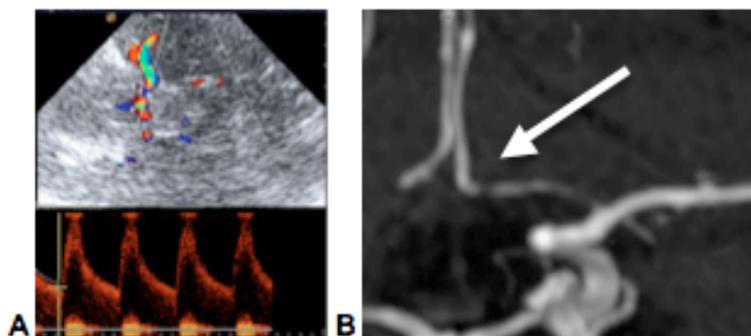


Abbildung 4.4: Detektion und Graduierung der A1-ACA links; A: TCCS, hochgradige IS bei Vsyst 288 cm/s; B: TOF-MRA, milde IS

#### 4.4. A. carotis interna

In der Tabelle 4.9 werden die Ergebnisse der TCCS und CTA unterteilt für die einzelnen Stenosegrade direkt gegenübergestellt.

Tabelle 4.9: Vergleich zwischen TCCS und CTA der detektierten ICA-Stenosen

		CTA n=51			
		Nein	< 50%	50-70%	> 70%
TCCS n=9	Nein		34	10	1
	< 50%	3	1	1	0
	50-70%	0	0	1	1
	> 70%	0	1	0	1

n: Anzahl der IS

In der folgenden Tabelle 4.10 sind in gleicher Weise die Ergebnisse der TCCS im Vergleich zur TOF-MRA dargestellt.

Tabelle 4.10: Vergleich zwischen TCCS und MRA der detektierten ICA-Stenosen

		<b>TOF-MRA n=8</b>					
		<b>Nein</b>	<b>&lt; 50%</b>	<b>50-70%</b>	<b>&gt; 70%</b>	<b>Okk.</b>	<b>n.g.</b>
<b>TCCS</b> <b>n=15</b>	<b>Nein</b>		0	0	0	0	1
	<b>&lt; 50%</b>	4	1	0	0	0	1
	<b>50-70%</b>	4	0	0	1	0	0
	<b>&gt; 70%</b>	0	0	0	4	0	0

n: Anzahl der IS, Okk.: Okklusion, n.g.: nicht graduiert

#### 4.5. A. cerebri posterior

In der Tabelle 4.11 werden die Ergebnisse der TCCS und CTA unterteilt für die einzelnen Stenosegrade direkt gegenübergestellt.

Tabelle 4.11: Vergleich zwischen TCCS und CTA der detektierten PCA-Stenosen

		<b>CTA n=37</b>			
		<b>Nein</b>	<b>&lt; 50%</b>	<b>50-70%</b>	<b>&gt; 70%</b>
<b>TCCS</b> <b>n=39</b>	<b>Nein</b>		17	6	2
	<b>&lt; 50%</b>	19	5	0	1
	<b>50-70%</b>	7	2	2	1
	<b>&gt; 70%</b>	1	0	0	1

n: Anzahl der IS

In der folgenden Tabelle 4.12 sind in gleicher Weise die Ergebnisse der TCCS im Vergleich zur TOF-MRA dargestellt.

Tabelle 4.12: Vergleich zwischen TCCS und MRA der detektierten PCA-Stenosen

		TOF-MRA n=14					
		Nein	< 50%	50-70%	> 70%	Okk.	n.g.
TCCS n=38	Nein		0	3	0	0	3
	< 50%	18	0	1	2	0	1
	50-70%	8	0	3	0	0	0
	> 70%	4	0	0	0	0	1

n: Anzahl der IS, Okk.: Okklusion, n.g.: nicht graduiert

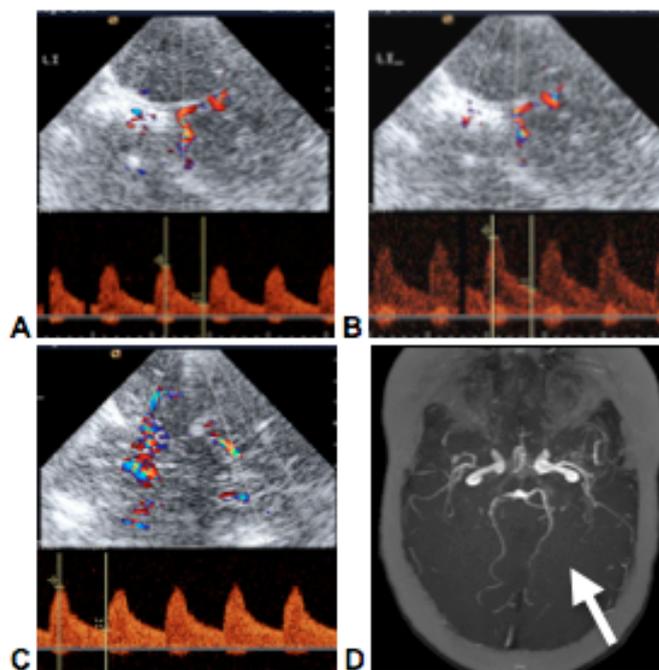


Abbildung 4.5: Detektion und Graduierung der PCA links; A: TCCS, P1-PCA, milde IS bei Vsyst 112 cm/s; B: TCCS, P1/P2-Übergang, moderate IS bei Vsyst 177 cm/s, C: TCCS, P2-PCA, milde IS bei Vsyst 116 cm/s; D: TOF-MRA, opB

#### 4.6. A. vertebralis

In der Tabelle 4.13 werden die Ergebnisse der TCCS und CTA unterteilt für die einzelnen Stenosegrade direkt gegenübergestellt.

Tabelle 4.13: Vergleich zwischen TCCS und CTA der detektierten VA-Stenosen

		CTA n=43			
		Nein	< 50%	50-70%	> 70%
TCCS n=11	Nein		18	8	11
	< 50%	2	0	0	0
	50-70%	3	1	1	0
	> 70%	0	0	0	4

n: Anzahl der IS

In der folgenden Tabelle 4.14 sind in gleicher Weise die Ergebnisse der TCCS im Vergleich zur TOF-MRA dargestellt.

Tabelle 4.14: Vergleich zwischen TCCS und MRA der detektierten VA-Stenosen

		TOF-MRA n=11					Okk.	n.g.
		Nein	< 50%	50-70%	> 70%			
TCCS n=8	Nein		0	1	4	0	1	
	< 50%	0	0	0	0	0	0	
	50-70%	2	0	0	1	0	0	
	> 70%	1	0	0	3	0	1	

n: Anzahl der IS, Okk.: Okklusion, n.g.: nicht graduiert

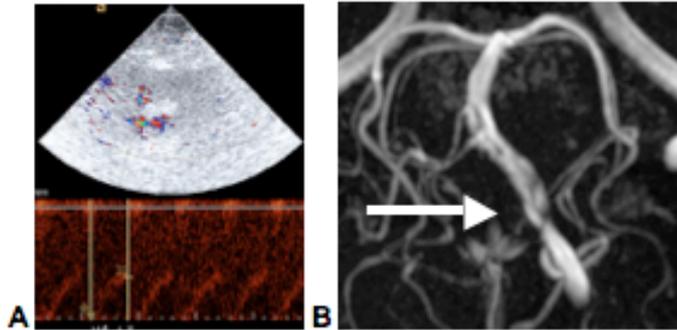


Abbildung 4.6: Detektion und Graduierung der V4-VA links; A: TCCS, hochgradige IS bei Vsyst 268 cm/s, B: TOF-MRA: keine Graduierung erfolgt

#### 4.7. A. basilaris

In der Tabelle 4.15 werden die Ergebnisse der TCCS und CTA unterteilt für die einzelnen Stenosegrade direkt gegenübergestellt.

Tabelle 4.15: Vergleich zwischen TCCS und CTA der detektierten BA-Stenose

		CTA n=19			
		Nein	< 50%	50-70%	> 70%
TCCS n=19	Nein		3	2	2
	< 50%	4	2	1	0
	50-70%	3	2	1	3
	> 70%	0	0	0	3

n: Anzahl der IS

In der folgenden Tabelle 4.16 sind in gleicher Weise die Ergebnisse der TCCS im Vergleich zur TOF-MRA dargestellt.

Tabelle 4.16: Vergleich zwischen TCCS und MRA der detektierten BA-Stenosen

		TOF-MRA n=6					
		Nein	< 50%	50-70%	> 70%	Okk.	n.g.
TCCS n=13	Nein		0	1	0	0	0
	< 50%	5	0	0	1	0	0
	50-70%	3	0	0	2	0	0
	> 70%	0	0	0	2	0	0

n: Anzahl der IS, Okk.: Okklusion, n.g.: nicht graduiert

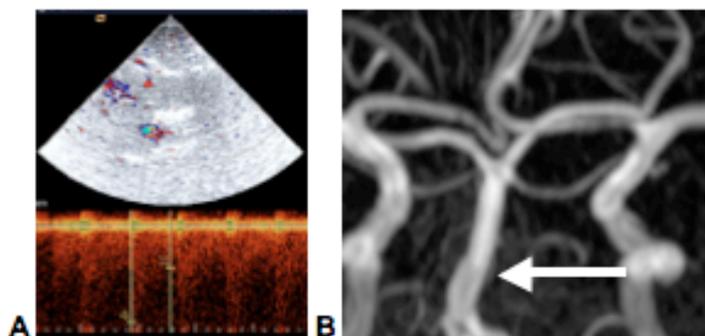


Abbildung 4.7: Detektion und Graduierung der BA; A: TCCS, transforaminaler Zugang, moderate IS bei Vsyst 169 cm/s, B: TOF-MRA, opB

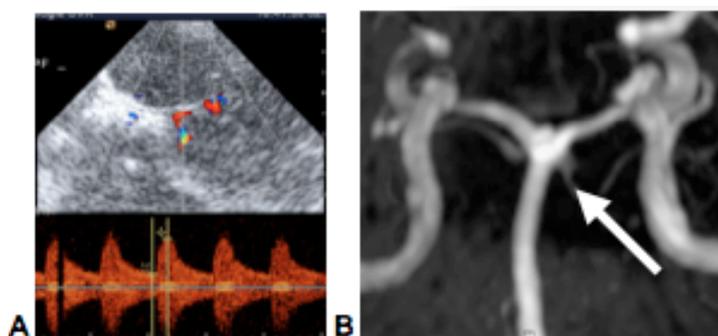


Abbildung 4.8: Detektion und Graduierung des BA-Kopfes; A: TCCS, transtemporaler Zugang, milde IS bei Vsyst 107 cm/s; B: TOF-MRA, opB

#### 4.8. Zusammenfassung der Ergebnisse

In der folgenden Tabelle 4.17 werden die Ergebnisse der TCCS und CTA im Hinblick auf die Anzahl der detektierten Stenosen sowie deren Graduierung für alle untersuchten Gefäße zusammenfassend verglichen.

Tabelle 4.17: Vergleich zwischen TCCS und CTA aller detektierten IS

		CTA n=214			
		Nein	< 50%	50-70%	> 70%
	<b>Nein</b>		101	29	18
<b>TCCS</b>	<b>&lt; 50%</b>	56	<b>15</b>	6	3
<b>n=147</b>	<b>50-70%</b>	24	8	<b>11</b>	5
	<b>&gt; 70%</b>	1	1	1	<b>16</b>

n: Anzahl der IS

In der folgenden Tabelle 4.18 sind in gleicher Weise die Ergebnisse der TCCS im Vergleich zur TOF-MRA dargestellt.

Tabelle 4.18: Vergleich zwischen TCCS und MRA aller detektierten IS

		TOF-MRA n=68					
		Nein	< 50%	50-70%	> 70%	Okk.	n.g.
<b>TCCS</b> <b>n=128</b>	<b>Nein</b>		0	9	8	0	9
	<b>&lt; 50%</b>	54	1	2	4	0	3
	<b>50-70%</b>	26	0	5	4	0	0
	<b>&gt; 70%</b>	6	1	0	16	1	5

n: Anzahl der IS, Okk.: Okklusion, n.g.: nicht graduiert

Insgesamt wurden mit der TCCS 80 milde, 48 moderate und 19 hochgradige Stenosen befundet. Im selben Patientenkollektiv wurden anhand der CTA 125 milde, 47 moderate und 42 hochgradige Stenosen detektiert.

Absolut gesehen war die Anzahl der detektierten milden Stenosen in der MCA, ACA, PCA und BA zwischen der TCCS und CTA vergleichbar (MCA: 31/32, ACA: 11/8, PCA: 25/24, BA: 7/7). Allerdings bezieht sich diese Übereinstimmung nur zu einem geringeren Teil auf dieselben Patienten. Auffallend war die Diskrepanz an diagnostizierten milden Stenosen in der ICA (36 vs. 5) und VA (19 vs. 2) mit wesentlich mehr milden IS in der CTA.

Die Anzahl an hochgradigen IS war demgegenüber bei beiden Methoden (TCCS, CTA) deutlich geringer. Hier fanden sich absolut gesehen auffallend mehr hochgradige VA-Stenosen in der CTA als in der TCCS, während die Unterschiede in den anderen Arterien geringer waren (MCA: 8/11, ACA: 0/0, PCA: 2/5, ICA: 2/3, BA: 3/8).

Übereinstimmungen des diagnostizierten Stenosegrades zwischen TCCS und CTA bei ein und demselben Patienten waren in allen Gefäßen selten. In absteigender Häufigkeit fand sich in absoluten Zahlen diese Übereinstimmung in den einzelnen Arterien wie folgt: MCA (n=18), PCA (n=8), BA (n=6), VA (n=5), ICA (n=3), ACA (n=2). Prozentual ausgedrückt beträgt die Übereinstimmung in der BA 23%, MCA 22%, PCA 13%, VA 10%, ACA 10% und ICA 6%.

Die Übereinstimmung bei der Graduierung lag bei hochgradigen IS bei 36%, moderaten IS bei 13% und bei milden bei 8%. Aufgeschlüsselt für die einzelnen Arterien ergibt sich die folgende Tabelle 4.19.

Tabelle 4.19: Prozentuale Übereinstimmung in allen Hirnbasisarterien zwischen TCCS und CTA bei der Graduierung IS

<b>Stenosen</b>			
<b>Gefäß</b>	<b>Mild &gt; 50% [%]</b>	<b>Moderat 50-70% [%]</b>	<b>Hochgradig ≥ 70% [%]</b>
<b>MCA</b>	9	25	58
<b>ACA</b>	12	0	0
<b>ICA</b>	3	8	25
<b>PCA</b>	11	11	17
<b>VA</b>	0	8	27
<b>BA</b>	15	8	38
<b>Gesamt</b>	<b>8</b>	<b>13</b>	<b>36</b>

Bei 97 Patienten konnten die Ergebnisse der 1. und 2. CTA-Befundung miteinander verglichen werden. Die Anzahl der diagnostizierten IS war bei der zweiten neuroradiologisch fachärztlichen Befundung in allen Gefäßen höher: MCA 59 vs. 39, ACA 9 vs. 2, PCA 47 vs. 12, ICA 53 vs. 12, VA 50 vs. 19, BA 19 vs. 10.

Die Auswertung mit der TOF-MRA ergab insgesamt 68 IS bei 75 Patienten, im Vergleich dazu wurden 128 IS mittels TCCS bei gleichem Patientenkollektiv detektiert. Am häufigsten wurden dabei hochgradige IS detektiert und ein Teil der detektierten IS wurde mittels TOF-MRA nicht graduiert (25%).

Weiterhin wurden mit der TOF-MRA deutlich weniger milde IS in allen Gefäßen als in der TCCS detektiert (MCA: 0/23, ACA: 1/7, ICA: 1/6, PCA: 0/22, VA: 0/0/, BA: 0/6). Übereinstimmungen des diagnostizierten Stenosegrades zwischen TCCS und TOF-MRA bei ein und demselben Patienten fand sich in 22 Fällen, am häufigsten in der MCA (n=9) und in der ICA (n=5), und seltener in den restlichen Gefäßen PCA (n=3), VA (n=3), BA (n=2), ACA (n=0). Prozentual ausgedrückt beträgt die Übereinstimmung in der ICA 31%, PCA 21%, VA 21%, MCA 18%, BA 14% und ACA 0%. Abhängig vom Stenosegrad war die Übereinstimmung bei hochgradigen Stenosen (36%) deutlich besser als bei moderaten (11%) und milden Stenosen (2%). In der Tabelle 4.20 sind die

Übereinstimmungen abhängig vom Stenosegrad bei einzelnen Gefäßen zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4.20: Prozentuale Übereinstimmung in allen Hirnbasisarterien zwischen TCCS und TOF-MRA bei der Graduierung IS

<b>Stenosen</b>			
<b>Gefäß</b>	<b>Mild &gt; 50% [%]</b>	<b>Moderat 50-70% [%]</b>	<b>Hochgradig ≥ 70% [%]</b>
<b>MCA</b>	0	18	50
<b>ACA</b>	0	0	0
<b>ICA</b>	17	0	80
<b>PCA</b>	0	20	0
<b>VA</b>	0	0	30
<b>BA</b>	0	0	40
<b>Gesamt</b>	<b>2</b>	<b>11</b>	<b>36</b>

## 5. Diskussion

IS gehören global betrachtet zu den häufigsten Schlaganfallursachen (Suri and Johnston 2009). Dies liegt vor allem an der hohen Prävalenz der IS in der wachsenden asiatischen Bevölkerung (Gorelick, Wong et al. 2008). Etwa 40-60% der Schlaganfälle/TIA in Asien gehen schätzungsweise auf IS zurück (Kim, Yoo et al. 2006; Wong 2006), ihre Prävalenz bei Patienten mit Schlaganfall ist etwa doppelt so hoch, wie die extrakranieller Stenosen (Tang, Jeng et al. 2005). IS spielen jedoch auch unter Kaukasiern beim ischämischen Schlaganfall eine wichtige ätiologische Rolle, deren genaue diagnostische Zuordnung aufgrund zunehmender therapeutischer Implikationen an Bedeutung gewinnt. So findet sich in einer Autopsie-Studie in 43% der Patienten mit ischämischen Schlaganfall eine mindestens 30%-ige IS (Mazighi, Labreuche et al. 2008). In einer CTA-basierten Studie mit einer größeren Kohorte an Patienten mit ischämischen Schlaganfällen oder TIA wird eine Prävalenz von 23% für IS beschrieben (178/786 Patienten), in 8% handelt es sich dabei um symptomatische Stenosen (Homburg, Plas et al. 2011). Zudem weisen Schlaganfallpatienten mit IS ein besonders hohes Rezidivrisiko von bis zu 40% innerhalb von zwei Jahren auf (Kern, Steinke et al. 2005; Chimowitz, Lynn et al. 2005; Mazighi, Tanasescu et al. 2006), wobei das Schlaganfallrisiko mit dem Stenosegrad steigt (Chimowitz, Kokkinos et al. 1995; Kasner, Chimowitz et al. 2006). Vor diesem Hintergrund ist eine zuverlässige nach Möglichkeit einfache und nichtinvasive Diagnostik IS in der Behandlung des akuten Schlaganfalls von hoher Relevanz.

Die DSA stellt den Goldstandard in der Diagnostik IS dar. Die exzellente Darstellung der intrakraniellen Arterien erlaubt sehr sensitiv die Visualisierung auch geringer Stenosen, zudem lassen sich hämodynamische Kriterien wie eine verspätete KM-Füllung in poststenotischen Gefäßabschnitten und die Aktivierung von leptomeningealen Kollateralen für die Graduierung der IS nutzen. Die gebräuchliche und allgemein anerkannte Unterteilung der IS in mild (30-49%), moderat (50-69%) und hochgradig (70-99%), wie sie in der WASID-Studie benutzt wurde, basiert auf der DSA (Samuels, Joseph et al. 2000). Für den klinischen Alltag ist die DSA aufgrund ihrer Invasivität und dem damit verbundenen erhöhten Risiko für Komplikationen sowie des hohen personellen und zeitlichen Aufwandes nur bedingt geeignet. Mit der CTA, MRA und TCCS stehen alternativ drei etablierte Methoden zur Verfügung, die einer großen europaweiten Studie zufolge bei ca. 70%, 56% bzw. 40% der akuten

Schlaganfallpatienten zur Anwendung kommen (Balucani, Leys et al. 2009). Diese drei Verfahren wurden in der hier vorliegenden Arbeit im Hinblick auf die Detektion und Graduierung IS bei Patienten, die mit einem akuten ischämischen Schlaganfall auf der Stroke Unit der neurologischen Abteilung des Charité Campus Virchow Klinikums behandelt wurden, miteinander verglichen.

Obwohl TCCS, CTA und MRA seit Jahren zur Routinediagnostik beim akuten Schlaganfall gehören und sowohl alternativ als auch komplementär angewendet werden, existieren bis heute kaum vergleichende Untersuchungen. Bisherige Studien sind dadurch limitiert, dass nur einzelne intrakranielle Arterien (meist die MCA) berücksichtigt werden (Logallo, Lind et al. 2012; Tang, Jeng et al. 2005; Kenton, Martin et al. 1997; Lien, Chen et al. 2001; Nederkoorn, Elgersma et al. 2002), nicht zwischen verschiedenen Segmenten der Hirnbasisarterien differenziert wird, keine bzw. nur eine sehr grobe Graduierung der IS vorgenommen wird, oder sie nur sehr niedrige Fallzahlen aufweisen (Roubec, Kuliha et al. 2011; Klotzsch, Popescu et al. 2000; Nasr, Ssi-Yan-Kai et al. 2013).

Jeweils unterschiedliche Diagnosekriterien für die TCCS, CTA und MRA erlauben zumindest eine semiquantitative Graduierung der IS. Dabei findet die erwähnte WASID-Methode auch bei CTA und MRA breite Anwendung. Rechnerisch lassen sich sogar exakte Prozentangaben zu den Stenosen angeben, die aber aufgrund anatomischer Gegebenheiten (z.B. gewundener Gefäßverlauf, prä- bzw. poststenotische Veränderungen des Gefäßkalibers) und technischer Limitationen (z.B. Auflösungsgrad, Strahlendosis, verwendete Energie, Menge und Bolus-Kinetik des KM) immer nur eine Annäherung an den tatsächlichen Stenosegrad sein können. Insofern hat sich eine realistischere Einteilung in milde ( $< 50\%$ ), moderate (50-70%) und hochgradige ( $\geq 70\%$ ) Stenosen in der klinischen Praxis durchgesetzt.

Die TCCS, bei der die Beurteilung der intrakraniellen Gefäße auf hämodynamischen Kriterien beruht und damit vielen Einflussfaktoren unterliegt (siehe Kapitel Methoden), erlaubt grundsätzlich nur eine semiquantitative Einteilung der Stenosen. Bis heute existiert nur eine Arbeit, in der die TCCS direkt mit der DSA im Hinblick auf die Graduierung IS verglichen wurde. Zudem wurde in dieser Publikation lediglich eine Unterscheidung zwischen niedriggradigen ( $< 50\%$ ) und höhergradigen ( $\geq 50\%$ ) IS vorgenommen (Baumgartner, Mattle et al. 1999).

Die Reliabilität der drei Methoden (TCCS, CTA, MRA) ist durch vergleichende Untersuchungen mit der als Goldstandard angesehenen konventionellen Angiographie

nachgewiesen (Baumgartner, Mattle et al. 1999; Homburg, Plas et al. 2011; Nguyen-Huynh, Wintermark et al. 2008; Aizawa, Azuma et al. 2012; Hirai, Korogi et al. 2002; Bash, Villablanca et al. 2005).

Vor dem Hintergrund dieser Ausgangsbedingungen liefert die hier vorgelegte Arbeit in mehrererlei Hinsicht neue Aspekte:

1. Sämtliche Hirnbasisarterien, die von allen drei Methoden untersucht werden können, wurden berücksichtigt.
2. Verschiedene intrakranielle Segmente der einzelnen Hirnbasisarterien wurden soweit methodisch möglich gesondert betrachtet.
3. Für die TCCS wurde erstmalig eine weitere Unterteilung der  $\geq 50\%$ igen Stenosen in moderat (50-70%) und hochgradig ( $\geq 70\%$ ) vorgenommen und mit den Ergebnissen der CTA bzw. TOF-MRA verglichen.
4. Die Beurteilung IS der intrakraniellen ICA mittels TCCS ist bis dato aufgrund fehlender klarer Kriterien nur eingeschränkt möglich. In der vorliegenden Studie wurde die ICA gemäß den vorgeschlagenen Definitionen (siehe Methoden) einbezogen und die Ergebnisse mit den radiologischen Methoden verglichen.
5. Um die Untersucherabhängigkeit auch der radiologischen Methoden besser einschätzen zu können, wurde die CTA zweifach ausgewertet. Die erste Auswertung basierte auf der Beurteilung des Akut-Befunders in der klinischen Routine, die zweite Auswertung erfolgte auf der Grundlage einer späteren sowohl für die Ergebnisse der ersten Beurteilung als auch der TCCS geblindeten Analyse durch neuroradiologische Fachärzte.

Im Hinblick auf die Aussagekraft der hier vorgelegten Ergebnisse ist es zudem wichtig zu erwähnen, dass die unterschiedlichen Methoden (TCCS und CTA bzw. TCCS und MRA) in einem engen zeitlichen Abstand zueinander durchgeführt wurden, dass die Untersuchungen an modernen Geräten vonstatten ging und dass sowohl die Untersuchungen selbst als auch die Auswertung und Interpretation der Daten durch Spezialisten mit langjähriger Erfahrung auf diesem Gebiet durchgeführt wurden.

### **5.1. Vergleich der ersten mit der zweiten Auswertung der CTA**

Die Ergebnisse der Routine-Auswertung und der durch neuroradiologische Fachärzte vorgenommenen Befundung der CTA wiesen erhebliche Diskrepanzen auf. Insgesamt konnte durch die spezialisierte fachärztliche Untersuchung mehr als doppelt so viele IS detektiert werden. Dieser Unterschied zeigte sich bei allen Stenosegraden in allen untersuchten Gefäßen, wobei die Diskrepanz bei den milden Stenosen am größten und bei den hochgradigen Stenosen am geringsten ausfiel. Dies verdeutlicht, dass höhergradige Einengungen leichter zu erkennen sind, während bei niedriggradigen Stenosen eine sichere Unterscheidung von regelmäßig zu beobachtenden Kaliberunregelmäßigkeiten der meist generalisiert arteriosklerotisch veränderten Gefäßwände einer größeren Expertise bedarf. Hinzu kommen oft erhebliche exzentrische Kalkspangen insbesondere im Karotissiphon und der V4-VA, die die Beurteilung erschweren. Die Tatsache, dass in der Routine-Auswertung in 35 Fällen keine Graduierung vorgenommen wurde, während durch spezialisiertes Personal in allen Gefäßen eine Einteilung vorgenommen wurde, spricht für die erwähnten Schwierigkeiten der Beurteilung. Der hohe Anspruch an die Expertise des Befunders scheint dabei unabhängig vom Stenosegrad zu sein, da die initial nicht quantifizierten Stenosen im Nachhinein gleichermaßen als mild, moderat oder hochgradig klassifiziert wurden. Interessanterweise wurde bei der fachkompetenteren zweiten Auswertung der CTA 5% der Untersuchungen mit einer zu schlechten Qualität belegt, als dass sie eine aussagekräftige Befundung erlauben würden.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der zweifachen CTA-Befundung eindrücklich, wie abhängig die Methode einerseits von der Expertise des jeweiligen Befunders, andererseits aber auch von der Erfahrung und Kompetenz des durchführenden medizinischen Fachpersonals ist.

### **5.2. Vergleich TCCS und CTA**

Die vergleichende Analyse der TCCS mit der CTA in dieser Arbeit besitzt gegenüber dem Vergleich der TCCS mit der TOF-MRA eine größere Aussagekraft, da die MRA im Gegensatz zur CTA nicht ausschließlich durch neuroradiologisches Fachpersonal beurteilt wurde, sondern lediglich im Kontext der klinischen Routine z. T. durch Ärzte der Radiologie.

Die TCCS-Untersuchungen zeigen, dass die Diagnosekriterien nicht nur für eine Unterscheidung zwischen  $< 50\%$ igen vs.  $\geq 50\%$ igen Stenosen sondern auch für eine weitere Unterteilung in moderat (50-70%) und hoch ( $> 70\%$ ) so eindeutig sind, sodass in allen Fällen eine klare Zuordnung getroffen werden konnte. Allerdings erlauben unsere Ergebnisse mangels eines direkten Vergleichs zum Goldstandard DSA keine abschließende Beurteilung der Reliabilität der Diagnosekriterien für hochgradige IS. Die mittels TCCS und CTA erhobenen Befunde waren in weiten Teilen diskrepant. Diese Diskrepanz fiel jedoch in den einzelnen Gefäßsegmenten unterschiedlich aus und hing auch erkennbar vom jeweiligen Stenosegrad ab.

Im Folgenden werden die unterschiedlichen Ergebnisse der TCCS und CTA für die jeweiligen Hirnbasisarterien einzeln diskutiert:

### **5.2.1. A. cerebri media**

Die Gesamtzahl der detektierten IS war bei beiden Methoden nahezu identisch (TCCS: 57, CTA: 58). Neun Stenosen wurden in der TCCS als hochgradig klassifiziert, von denen acht IS auch in der CTA als hochgradig und nur eine IS als moderat eingeordnet wurde. Dies kann als Indiz für eine hohe Spezifität der TCCS für hochgradige IS angesehen werden, d.h. falsch positive Befunde sind wahrscheinlich sehr selten. Die von uns angewendeten und bisher nicht von unabhängigen Untersuchern validierten TCCS-Diagnosekriterien für hochgradige Stenosen erscheinen somit reliabel für die klinische Anwendung zu sein. Allerdings ist die Anzahl der detektierten hochgradigen IS für eine abschließende Bewertung deutlich zu klein. Demgegenüber wurden immerhin vier IS in der CTA als hochgradig gewertet, die mittels TCCS entweder nicht erkannt ( $n=2$ ) oder als mild ( $n=2$ ) angesehen wurden. Dies kann dafür sprechen, dass die Sensitivität der TCCS geringer ist. Eine Schwierigkeit könnte hierbei das hämodynamische Phänomen darstellen, dass bei sehr hochgradigen Stenosen die Flussgeschwindigkeit in der Stenose wieder abnimmt, wodurch die IS möglicherweise fälschlicherweise als zu niedrig eingeschätzt wird, insbesondere wenn sich distal der Stenose gelegene Gefäßsegmente, nicht so weit in der Peripherie darstellen lassen, sodass eine poststenotische Strömungsverlangsamung nicht eindeutig erkannt werden kann. Dies ist insbesondere bei langstreckigen MCA-Stenosen und bei Stenosen im distalen M1-Segment bzw. in den M2-Segmenten ein mögliches Problem, während sich bei kurzstreckigen Stenosen im proximalen M1-Segment leichter ein poststenotisches Strömungsprofil detektieren lässt. Insofern sollte bei hochgradigen MCA-Stenosen als

Kriterium neben der maximalen Flussgeschwindigkeit in der Stenose nicht nur auf eine poststenotische Strömungsstörung geachtet werden, sondern auch auf etwaige Kollateralen, d.h. insbesondere auf einen kompensatorischen Flussanstieg in der ipsilateralen ACA und/oder PCA.

Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, dass es im Gegensatz zum M1-Segment für physiologische Flussgeschwindigkeiten in den M2-Ästen keine validierten Normwerte gibt. Hier existieren nur wenige Fallsammlungen (Rogge, Doepp et al. 2015; Mursch, Bransi et al. 2000). Die physiologischen Flussgeschwindigkeiten in den M2-Ästen hängen von den individuellen anatomischen Gegebenheiten mit einer unterschiedlichen Anzahl an M2-Segmenten und somit deren verschieden großen Gefäßterritorien ab. Zudem ist der Gefäßverlauf in den M2-Ästen variabler als im M1-Segment, wodurch eine exakte Bestimmung der Flussgeschwindigkeit weiter erschwert wird. Die MCA stellt für die TCCS-Diagnostik das Gefäß dar, in welchem sich Stenosen am zuverlässigsten beurteilen lassen. Dies wurde durch zahlreiche Untersuchungen beispielsweise im Rahmen der Diagnostik von Vasospasmen nach SAB wiederholt gezeigt (Proust, Callonec et al. 1999; Krejza, Kochanowicz et al. 2005; Mariak, Krejza et al. 2002; Swiat, Weigele et al. 2009). Die Gründe dafür liegen in der geringen interindividuellen anatomischen Variabilität der MCA insbesondere im M1-Segment, der Symmetrie im Seitenvergleich, der nur ausgesprochen selten vorkommenden Hypoplasie und dem sehr geraden Gefäßverlauf mit nur geringem Winkel in Bezug auf die Richtung des US.

### **5.1.2. A. cerebri anterior**

Die Gesamtzahl der detektierten IS war bei beiden Methoden sehr gering (TCCS: 15, CTA: 8). Dieses Ergebnis passt zu zahlreichen Befunden aus der Literatur, nach denen arteriosklerotische ACA-Stenosen im Vergleich zu MCA-Stenosen in Kollektiven mit akutem Schlaganfall wesentlich seltener beschrieben wurden (Baracchini, Anzola et al. 2016; Ovesen, Abild et al. 2013; Weitzel-Mudersbach, Johnsen et al. 2012). In Übereinstimmung damit kommen ischämische Schlaganfälle im ACA-Strombahngebiet auch wesentlich seltener vor als im MCA-Territorium (Arboix, Garcia-Eroles et al. 2009; Moulin, Tatu et al. 2000; Vemmos, Takis et al. 2000; Bogousslavsky and Regli 1990). Embolien aus dem Karotisstrombahngebiet gelangen aufgrund der Anatomie des Karotis-T und des wesentlich größeren Kalibers der MCA im Vergleich zur ACA auch wesentlich häufiger in die MCA. Andererseits ist die zuverlässige

Diagnose von Stenosen im A1-Segment der ACA durch die nicht seltene einseitige Hypoplasie dieses Segmentes erschwert (Malte and Kopp 2016; Lang 2001).

Eine einseitige Hypo- oder Aplasie der A1-ACA führt zu einer physiologischen Flussbeschleunigung der kontralateralen ACA, die als funktionell „dopperversorgende“ ACA fungiert, da sie über die AcoA beide ACA versorgt (Baumgartner, Mattle et al. 1999). Dies ist wahrscheinlich der Hauptgrund dafür, dass von elf milden und vier moderaten mittels TCCS detektierten Stenosen 13 in der CTA nicht beschrieben wurden. Ohne eine kritische Würdigung der kontralateralen Seite besteht für die TCCS zumindest die Gefahr einer falsch-positiven Befundung einer Stenose in der ACA.

Allerdings wurden auch in der CTA sechs milde IS detektiert, die durch die TCCS nicht bestätigt wurden. Ein Grund dafür könnte die oben erwähnte schwierige Differenzialdiagnose zur Hypoplasie sein, bei der die in der TCCS gemessene Flussgeschwindigkeit niedrig ist. In diesem Fall würde es sich um falsch-positive Befunde der CTA handeln. Falsch-negative TCCS Befunde lassen sich durch mehrere Ursachen erklären: 1. Ein oft deutlich nach ventral gerichteter Verlauf des A1-Segments verschlechtert den Beschallungswinkel und führt bei fehlender Winkelkorrektur zu falsch niedrigen Flussgeschwindigkeiten. 2. Eine Stenose im A1-Segment führt bei einer patenten AcoA nicht unbedingt zu einer intrastenotischen Flussbeschleunigung, da durch den möglichen cross-flow von der Gegenseite kein poststenotischer intravasaler Druckabfall entsteht, durch den es erst zum Flussanstieg in der Stenose kommt.

Allerdings wurden in dem relativ kleinen Kollektiv an ACA-Stenosen weder in der TCCS noch in der CTA hochgradige IS und nur in der TCCS vier moderate IS gefunden. Weitaus höhere Fallzahlen sind erforderlich, um die hier diskutierten potenziellen Ursachen diskrepanter Befunde zwischen TCCS und CTA zu untermauern.

### **5.1.3. A. carotis interna**

In der CTA wurden wesentlich mehr milde und moderate IS beschrieben als in der TCCS (48 vs. 7). Weitaus die meisten Stenosen wurden dabei wie auch aus der Literatur bekannt im Siphon festgestellt (Hass, Fields et al. 1968; Akins, Pilgram et al. 1998). Die Anzahl an hochgradigen IS war bei beiden Untersuchungsverfahren so gering, dass sich hier kaum Rückschlüsse ziehen lassen. Aufgrund eines fehlenden Goldstandards bei unseren Untersuchungen, mit dem die Ergebnisse der TCCS und CTA verglichen werden könnten, lässt sich die Frage, ob die CTA viele falsch-positive (d.h. niedrige Spezifität) oder die TCCS zahlreiche falsch-negative (d.h. niedrige

Sensitivität) Befunde liefert, nicht abschließend beantworten. Erschwerend kommt hinzu, dass die hier verwendeten TCCS-Kriterien nie zuvor anhand der DSA (Goldstandard) validiert wurden. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass der Vergleich zur CTA nicht ausreicht, um die TCCS-Kriterien zu validieren. Möglicherweise sind die hier verwendeten cut-off Werte der BFG für die einzelnen Stenosegrade zu hoch angesetzt. Da Siphonstenosen zu den häufigsten IS bei Patienten mit Schlaganfall zählen (Hass, Fields et al. 1968), sind reliable TCCS-Kriterien sehr zu begrüßen.

Es ist allerdings zu vermuten, dass der individuell sehr unterschiedliche anatomische Verlauf der intrakraniellen ICA, insbesondere im Bereich des Karotis-Siphons, in dem IS am häufigsten anzutreffen sind, die Festlegung allgemeingültiger TCCS-Kriterien für einzelne Stenosegrade deutlich erschweren kann. Die Beschallungswinkel sind häufig sehr groß und können zudem deutlich innerhalb der einzelnen kurzstreckigen Segmente variieren, wodurch wiederum eine verlässliche Winkelkorrektur verhindert wird. Gerade im Karotis-Siphon kann der Winkel zwischen dem Gefäßverlauf und dem Ultraschallstrahl nahe 90° liegen. Ohne eine Winkelkorrektur werden hier u.U. deutlich zu niedrige BFG gemessen, wodurch sich viele falsch unauffällige Befunde erklären lassen. Eine weitere theoretische Fehlerquelle, die ein Übersehen von IS in der TCCS begünstigen kann, sind gleichzeitige hochgradige extrakranielle ICA-Stenosen. Im Falle von sog. Tandemstenosen kommt es aufgrund des geringeren Perfusionsdrucks distal der proximalen Stenose zu einem verminderten Anstieg der BFG in der distalen IS (Valdueza, Schreiber et al. 2016). In unserem Patientenkollektiv wurden relevante extrakranielle ICA-Stenosen allerdings ausgeschlossen.

Der insbesondere bei älteren Patienten oft elongierte Gefäßverlauf im Bereich des Karotissiphons (Huber 1982), kann zusammen mit ausgedehnten oft exzentrisch liegenden kalkhaltigen Plaques die Graduierung einer lokalen Lumenreduktion nach der WASID-Methode in der CTA erschweren. Insofern können vermeintliche Siphonstenosen in der CTA sicher auch leicht überschätzt werden.

#### **5.1.4. A. cerebri posterior**

Die Anzahl milder und moderater Stenosen waren bei beiden Methoden sehr ähnlich, allerdings fand sich nur selten eine intraindividuelle Übereinstimmung zwischen TCCS und CTA. Hochgradige Stenosen wurden dagegen fast ausschließlich mittels CTA detektiert (10 vs. 1).

Eine häufiger vorkommende unilaterale Hypoplasie des P1-Segmentes beim (in-)kompletten embryonalen Versorgungstyp der PCA ist eine potenzielle Fehlerquelle für falsch positive Befunde in der CTA (Hoksbergen, Legemate et al. 2000; Malte and Kopp 2016). Fälschlicherweise unauffällige Befunde in der TCCS ließen sich einerseits durch eine mögliche Verwechslung mit der in räumlicher Nähe und identischer Flussrichtung verlaufenden SCA erklären (Pade, Schreiber et al. 2010). Andererseits könnte eine kräftige PcoA (ähnlich wie die AcoA in der ACA) eine Flussbeschleunigung in der stenosierten P1-PCA verhindern.

Generell muss bei erhöhten BFG in der PCA differentialdiagnostisch eine Hyperperfusion im Rahmen leptomeningealer Kollateralen bei hochgradigen Verschlussprozessen der ipsilateralen Karotis ausgeschlossen werden. Diese Fehlerquelle spielte in unserem Kollektiv keine Rolle.

Die meisten in der CTA als hochgradig klassifizierten Stenosen wurden in der TCCS gar nicht als Stenosen beschrieben. Erklären ließe sich das z.B. durch einen fehlenden Anstieg (bzw. erneuten Abfall) der BFG bei kritischen Stenosen gemäß der Spencer-Kurve. Bei distalen P2-Stenosen können poststenotische Strömungsstörungen bei nicht ausreichend guter Darstellung peripherer P3- und P4-Segmente auch dem Nachweis entgehen. Die genaue Lokalisation der Stenose ist für den TCCS-Befund sehr wichtig, da sich der Beschallungswinkel im Verlauf der PCA, die sich in der Cisterna ambiens halbkreisförmig um das Mesenzephalon zieht, ständig ändert. Gerade Stenosen am Scheitelpunkt des Gefäßes sind mittels TCCS nur schwer zu erkennen und noch schlechter zu graduieren, da sich der Winkel an dieser Stelle dem Maximum nähert. Am sichersten sind mittels TCCS distale P2-Stenosen zu detektieren, da der Gefäßverlauf hier gerade bei nur geringem Beschallungswinkel verläuft und Hypoplasien so gut wie nie vorkommen.

#### **5.1.5. A. vertebralis**

Es wurden unabhängig vom Stenosegrad deutlich mehr Stenosen durch die CTA als die TCCS detektiert (CTA: 43, TCCS: 11). Lediglich fünf Stenosen (zwei milde und drei moderate IS) wurden nur anhand der TCCS beschrieben.

Asymmetrien des Kalibers der VA bis hin zu ausgeprägten Hypoplasien einer Seite stellen eine häufige Normvariante mit einer Häufigkeit bis zu 10% dar (Katsanos, Kosmidou et al. 2013; Hu, Li et al. 2013; Chuang, Chan et al. 2012; Malte and Kopp 2016). In solchen Fällen endet die hypoplastische VA ggf. sogar als PICA und besitzt

keine oder nur rudimentäre Verbindung zur BA (Valdueza, Schreiber et al. 2016; Yasargil 1984). Die rechte VA ist häufiger von einer Hypoplasie betroffen als die linke VA. Diese anatomische Besonderheit ist im Falle der VA hämodynamisch von besonderer Bedeutung, da sich beide Gefäße zur BA vereinigen. Asymmetrien führen physiologisch zu niedrigeren BFG der schwächeren und kompensatorisch höheren BFG der kräftigeren VA. Dadurch ist die Definition normaler BFG bzw. von cut-off Werten für die Graduierung von Stenosen erschwert. Es ist demnach denkbar, dass bei der strikten Anwendung der sog. Baumgartner-Kriterien in der dominanten VA mittels TCCS falsch positive Befunde erhoben werden. Im Fall erhöhter BFG in einem V4-Segment soll demnach immer die kontralaterale VA in die Beurteilung mit eingezogen werden und falls vorhanden auch ein Abgleich mit der CTA/MRA erfolgen. Wie bereits am Beispiel der A1-ACA und P1-PCA erläutert, können Hypoplasien der V4-VA in der CTA irrtümlicherweise als Stenosen fehldiagnostiziert werden, wenn das Kaliber der Gegenseite nicht ausreichend berücksichtigt wird. Begleitende kalzifizierte Plaques, die in der distalen VA insbesondere bei Patienten mit Schlaganfall sehr häufig vorhanden sind (Kurre, Berkefeld et al. 2010), können die genaue Quantifizierung der Lumenreduktion in der CTA weiter erschweren. Starke Kalzifikationen der VA verschlechtern u.U. durch Auslöschungsphänomene auch die Untersuchungsbedingungen der TCCS, so wie es kürzlich für den ICA-Siphon erstmalig beschrieben wurde (Roehl, Connolly et al. 2017). Dadurch können kurzstreckige Stenosen dem TCCS-Nachweis entgehen. Der oft elongierte Verlauf des V4-Segmentes verhindert eine zuverlässige Winkelkorrektur und führt wie oben bereits erläutert bei hohen Beschallungswinkeln zu falsch niedrig gemessenen BFG, wodurch Stenosen übersehen werden können. Eine weitere potenzielle Fehlerquelle stellt die bei Hypertonikern gehäuft insbesondere im hinteren Strombahngebiet anzutreffende dilatative Arteriopathie dar, die zu sehr niedrigen Flussgeschwindigkeiten im Gefäß führt (Lou and Caplan 2010).

Interessant ist dennoch, dass alle mittels TCCS als hochgradig klassifizierte Stenosen in der CTA genauso eingeschätzt wurden. Offensichtlich sind die indirekten TCCS-Kriterien (z.B. poststenotisches Flussprofil) relativ spezifisch, allerdings ist die Anzahl hochgradiger VA-Stenosen viel zu gering, um diesbezüglich verlässliche Aussagen zu treffen.

### **5.1.6. A. basilaris**

Durch TCCS und CTA wurden insgesamt ähnlich viele Stenosen beschrieben, wobei sich in der TCCS mehr moderate und in der CTA mehr hochgradige Stenosen fanden. Arteriosklerotische Stenosen finden sich in der BA vorwiegend im proximalen bis mittleren Drittel, während embolische Verschlussprozesse häufiger die distale BA betreffen. Hypoplasien der BA sind äußerst selten, können z.B. bei bilateral vollständigem embryonalen Versorgungstyp der PCA oder im Falle einer Arteria trigemina primitiva vorkommen (Menshawi, Mohr et al. 2015; Eluvathingal Muttikkal, Varghese et al. 2007). Das im Regelfall kräftige Kaliber und die seltener vorkommenden Kalkspangen der BA sind tendenziell vorteilhaft für die Beurteilung durch die CTA und TCCS, wobei auch hier erhebliche Elongationen und auch Dilatationen (Megadolichobasilaris) die Befundung insbesondere in der TCCS wie oben beschrieben erschweren können und insbesondere falsch-negative Resultate begünstigen.

Der distale Abschnitt der BA ist über den klassischen transforaminalen Zugangsweg für die TCCS oft schlecht oder nicht einsehbar, da die BA kranial in ca. 90% der Fälle einen nach dorsal gerichteten Verlauf in der Cisterna interpeduncularis aufweist, der auch bei maximaler Inklination des Kopfes aufgrund des beschränkten Schallfensters durch Korrektur der Sondenposition oft nicht ausgeglichen werden kann (Valdueza, Schreiber et al. 2016). Die alternative Beschallung der distalen BA und des BA-Kopfes von transtemporal ist prinzipiell möglich (Valdueza, Schreiber et al. 2016), jedoch aufgrund des sehr schlechten Beschallungswinkels (fast 90°) oft eingeschränkt. Distale Stenosen können auf diese Weise dem Nachweis in der TCCS entgehen. Durch die zahlreichen kleineren und größeren Äste der BA, insbesondere der paarigen AICA und SCA führen auch hochgradige distale Stenosen nicht zwangsläufig zu prästenotischen Strömungsstörungen, da der periphere Widerstand nur unwesentlich erhöht ist. Dies sind potenzielle Gründe, dass auch im hier untersuchten Patientenkollektiv zwei der acht in der CTA als hochgradig beschriebenen Stenosen in der TCCS gar nicht detektiert wurden.

### **5.3. Vergleich TCCS und TOF-MRA**

Die mittels TCCS und TOF-MRA erhobenen Befunde waren erneut größtenteils diskrepanz. Ähnlich wie im Kapitel 5.2. fiel auf, dass die Diskrepanz in den einzelnen Gefäßsegmenten unterschiedlich war und vor allem bei milden und moderaten Stenosen auftrat. Generell war aber die Anzahl der detektierten IS vor allem in der MRA zu gering, um letztendlich verlässliche Aussagen zu den TCCS-Kriterien zu treffen. Im Folgenden werden die unterschiedlichen Ergebnisse der TCCS und MRA für die jeweiligen Hirnbasisarterien einzeln diskutiert:

#### **5.3.1 A. cerebri media**

Mittels TCCS wurden mehr IS detektiert als mit der MRA (39 vs. 22), dabei handelte es sich vorwiegend um milde und moderate Stenosen. Insgesamt wurden 20 milde und sechs moderate in der TCCS detektierten Stenosen in der MRA nicht beschrieben. Ein Grund für die hohe Anzahl an falsch negativen MRA-Befunden könnte die Flussabhängigkeit der TOF-MRA sein (Furst, Hofer et al. 1995). Da bei milden Stenosen die Flussalterationen gering sind, ist die Sensitivität der TOF-MRA für diese Stenosen geringer. Auf der anderen Seite fand sich bei hochgradigen Stenosen eine relativ gute Übereinstimmung zwischen den beiden Methoden. In der Literatur konnte eine relativ gute Sensitivität der TOF-MRA für hochgradige Stenosen gezeigt werden, sodass das Ergebnis für eine relativ gute Reliabilität der TCCS-Kriterien für hochgradige MCA-Stenosen spricht (Tang, Jeng et al. 2005; Bash, Villablanca et al. 2005; Hirai, Korogi et al. 2002).

#### **5.3.2. A. cerebri anterior**

Ähnlich wie beim Vergleich zur CTA war die Gesamtzahl der detektierten IS bei beiden Methoden sehr gering (TCCS: 11, MRA: 7). Zehn von elf Stenosen, die in der TCCS detektiert wurden (sieben milde, drei moderate), wurden in der MRA nicht bestätigt. Umgekehrt wurden vier von sieben MRA-Stenosen (zwei moderate, zwei hochgradige) in der TCCS nicht beschrieben. Auf der einen Seite sind falsch positive MRA-Befunde aufgrund einer ACA-Hypoplasie (siehe Kapitel 5.1.2.) möglich, auf der anderen Seite können geringe Flussalterationen in einer milden Stenose falsch negative MRA-Befunde verursachen. Weiterhin wurde eine hochgradige TCCS-Stenose in der TOF-MRA als Okklusion interpretiert. Obwohl die TOF-MRA hochgradige Stenosen mit deutlich hämodynamischen Veränderungen gut detektiert, sind Überschätzungen des

Stenosegrades zu Okklusionen möglich (Bash, Villablanca et al. 2005; Hirai, Korogi et al. 2002; Furst, Hofer et al. 1995).

### **5.3.3. A. carotis interna**

Die Gesamtzahl der detektierten IS war bei beiden Methoden gering, allerdings wurden in der TCCS deutlich mehr Stenosen detektiert als in der TOF-MRA (TCCS: 15, MRA: 8). Jeweils vier milde und vier moderate TCCS-Stenosen wurden in der TOF-MRA nicht detektiert. Erneut kann hier die Flussabhängigkeit der TOF-MRA bei milden Stenosen aufgezeigt werden. Des Weiteren ist der individuell sehr unterschiedlicher anatomischer Verlauf der intrakraniellen ICA eine mögliche Fehlerquelle sowohl für die TCCS (siehe Kapitel 5.2.) als auch für die MRA (Hirai, Korogi et al. 2002; Ozsarlak, Van Goethem et al. 2004). Bei hochgradigen Stenosen fand sich eine gute Übereinstimmung. Alle mittels TCCS als hochgradig klassifizierten IS wurden auch in der MRA als solche eingestuft, während umgekehrt eine Stenose in der MRA zusätzlich als hochgradig und in der TCCS als moderat graduiert wurde. Hier lässt sich eine relativ hohe Spezifität für hochgradige IS beider Methoden vermuten, allerdings ist die Anzahl der IS zu gering, um verlässliche Aussagen zu treffen.

### **5.3.4. A. cerebri posterior**

Es wurden deutlich mehr Stenosen in der TCCS als in der TOF-MRA detektiert (39 vs. 14). Dabei handelte es sich v.a. um milde und moderate TCCS-Stenosen, die in der MRA nicht gesehen wurden (18 milde, acht moderate). Die Anzahl hochgradiger IS war sehr gering, allerdings wurden auch diese (n=4) in der MRA nicht erkannt, während die wenigen in der MRA als hochgradig eingeschätzten IS (n=2) in der TCCS immerhin als mild klassifiziert wurden. Diese Daten lassen zumindest vermuten, dass sich mittels TOF-MRA Stenosen der PCA schlechter beurteilen lassen als Stenosen der MCA und ICA. Der geringere Blutfluss in der PCA beeinflusst möglicherweise die Darstellbarkeit des Gefäßes und erschwert somit die Beurteilbarkeit.

### **5.3.5. A. vertebralis**

Die Gesamtzahl der detektierten IS war gering (TCCS: 8 MRA: 11), wobei im Gegensatz zu den anderen Gefäßen mehr Stenosen in der TOF-MRA als in der TCCS beschrieben wurden. Potenziell falsch negative TCCS-Befunde können durch die bereits oben erläuterten Einflussfaktoren entstehen (Elongation, Dilatation und starke

Verkalkung des Gefäßes). Andererseits sind falsch positive Befunde in der MRA auf der kaliberschwächeren Seite auch hier nicht auszuschließen.

#### **5.3.6. A. basilaris**

Die Anzahl detektierter IS war auch in diesem Gefäß verhältnismäßig gering (TCCS: 13, MRA: 6), so dass Zurückhaltung bei der Interpretation der Ergebnisse geboten ist. Tendenziell scheint auch hier bei hochgradigen Stenosen eine bessere Übereinstimmung beider Methoden zu bestehen, während bei milden IS die TCCS u. U. eine höhere Sensitivität besitzt. Hochgradige IS, die auch klinisch die meiste Bedeutung haben, können vermutlich mit hoher Sensitivität mittels TCCS erfasst werden, obwohl nicht ausgeschlossen werden kann, dass diese in der vorliegenden Untersuchung mit beiden Methoden übersehen wurden.

#### **5.4. Limitationen der Arbeit**

Die Anzahl der untersuchten Patienten und damit auch die Anzahl der insgesamt detektierten Stenosen war relativ gering. Zudem handelt es sich um ein stark vorselektioniertes Untersuchungskollektiv. Insofern lassen sich die Ergebnisse nicht auf die Allgemeinbevölkerung übertragen. Insbesondere die Anzahl an mutmaßlich hochgradigen IS, die im Hinblick auf das Schlaganfallrisiko die größte Relevanz besitzen, ist in der vorliegenden Untersuchung begrenzt. Dadurch wird die Beurteilbarkeit der Validität der US-kriterien für hochgradige Stenosen weiter eingeschränkt.

Das angewendete Studiendesign der Arbeit erlaubt einen Vergleich der drei Methoden untereinander. Allerdings kann die Wertigkeit jeder Methode in der Diagnostik IS nur bedingt beurteilt werden, da der Vergleich zur konventionellen Angiographie, die den Goldstandard darstellt, fehlt. Insofern können keine Aussagen zu Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW der einzelnen Methoden getroffen werden. Dennoch reflektiert die Arbeit sehr gut die Situation des klinischen Alltags in der Behandlung von Schlaganfallpatienten, bei der eine konventionelle Angiographie nur in Ausnahmefällen erfolgt, viel häufiger jedoch CTA, MRA und TCCS in unterschiedlichen Kombinationen durchgeführt werden.

#### **5.4.1. Methodische Limitationen der TCCS**

Die Untersuchung kann bei einzelnen Patienten durch ein insuffizientes transtemporales und seltener auch suboccipitales Schallfenster eingeschränkt oder sogar unmöglich sein. Dieses Problem nimmt mit dem Alter zu und ist bei Frauen häufiger anzutreffen als bei Männern. Die Temporalschuppe ist einerseits konstitutionell bedingt individuell unterschiedlich breit und unterliegt zudem altersbedingten Veränderungen, welche die Penetration des US auch bei Anwendung sehr niedriger Schallfrequenzen behindern (Markwalder, Grolimund et al. 1984). In der Literatur wird berichtet, dass bei bis zu 20% der Fälle eine transkranielle Duplexuntersuchung aus diesem Grund nicht möglich ist (Seidel, Kaps et al. 1995; Gerriets, Postert et al. 2000; Gerriets, Goertler et al. 2002). Bezogen auf den suboccipitalen Zugangsweg sind es vorwiegend altersbedingte muskuloskelettale Veränderungen mit konsekutiven Einschränkungen der Halsbeweglichkeit, die sich negativ auf die Untersuchung des vertebrobasilären Systems auswirken können.

Die Notwendigkeit sehr niedrige US-frequenzen benutzen zu müssen, um überhaupt durch knöcherne Strukturen zu kommen, geht zu Lasten des Auflösungsvermögens in der Darstellung unterschiedlicher intrakranieller Strukturen. Dadurch bleibt die Untersuchung auf die größeren intrakraniellen Arterien beschränkt, periphere Segmente bzw. Gefäße mit einem Durchmesser  $< 1$  mm können kaum oder gar nicht beurteilt werden.

Durch das Fehlen einer Winkelkorrektur zwischen Schallstrahl und Gefäßverlauf entsteht ein systematischer Fehler in der Berechnung der BFG, der mit Zunahme des Winkels größer wird. Die tatsächliche BFG liegt also in der Regel höher als die gemessene BFG. Dieser Fehler ist unterhalb eines Winkels von 60 Grad relativ klein, nimmt bei größeren Schallwinkeln jedoch deutlich zu. Während dieses Problem in bestimmten Gefäßsegmenten wie der M1-MCA, P1-PCA oder distalen P2-PCA aufgrund des anatomischen Gefäßverlaufes zu vernachlässigen ist, spielt es bei der Beurteilung der intrakraniellen ICA, ACA und VA u.U. eine wichtige Rolle, die im Falle einer erheblichen Elongation des Gefäßes auch weitere Segmente betreffen kann. Gefäßelongationen, Hypoplasien, Veränderungen des intrakraniellen Druckes, eine ausgeprägte zerebrale Mikroangiopathie, Veränderungen des systemischen Blutdruckes bei eingeschränkter zerebraler Autoregulation sowie Kollateralfunktionen sind weitere im Einzelfall zu berücksichtigende Faktoren, die Einfluss auf die BFG

haben und zu falsch negativen oder auch falsch positiven Ergebnissen führen können (Schoning and Walter 1992; Rajamani and Gorman 2001; Aaslid 1986).

#### **5.4.2. Methodische Limitationen der CT-Angiographie**

Relevante Limitationen sind inadäquate Fenster- und Programmeinstellungen durch das MTA-Personal, die zu einem sog. „blooming effect“ führen können (Bash, Villablanca et al. 2005). Die Folge ist eine geringere Qualität der CTA-Bilder, sodass Stenosen über- oder unterschätzt werden können oder eine Auswertung bei sehr schlechter Qualität nicht mehr möglich ist. Desgleichen können eine niedrig eingestellte Röhrenspannung (kV) bzw. Röhrenstrom (mA), um das Bestrahlungsrisiko zu mindern, den Nachteil hervorbringen, dass CTA-Bilder mit geringerer Qualität entstehen. Eine suboptimale zeitliche Gabe des KM durch das Personal kann ebenso Opazifikationen in den CTA-Bildern verursachen und die Qualität des Bildern verringern (Bash, Villablanca et al. 2005). Dazu kommt noch das Erlernen dieser technischen Fähigkeiten für die optimale Nutzung der CTA sowohl bei dem ärztlichen als auch bei dem MTA-Personal, das Zeit und Erfahrung erfordert (Bash, Villablanca et al. 2005).

Desweiteren ist die Anwendung der WASID-Methode zur Quantifizierung der IS bei stark elongierten, poststenotisch dilatierten oder hypoplastischen Gefäßen fehlerbehaftet. So kann beispielsweise eine poststenotische Gefäßdilatation den tatsächlichen Stenosegrad überschätzen.

#### **5.4.3. Methodische Limitationen der TOF-MR-Angiographie**

Die Darstellung der Gefäße in der TOF-MRA hängt stark von der BFG bzw. Intensität des Blutflusses ab. Gefäßsegmente mit kleinem Lumen bzw. geringem Blutfluss werden dadurch kaum oder nicht visualisiert. Bei milden Stenosen, Phänomenen wie Turbulenzen oder Veränderungen der Flussgeschwindigkeit entstehen nicht selten Signalauslöschungen durch die Dephasierung der Protonenpräzession, sodass IS falsch interpretiert werden können (Oelerich, Lentschig et al. 1998; Korogi, Takahashi et al. 1994; Bash, Villablanca et al. 2005). Ein erhebliche Limitation der TOF-MRA ist auch die geringe räumliche Resolution im Vergleich zu der CTA und DSA, sodass Stenosen in den distalen kleinkalibrigen Gefäßen nicht akkurat detektiert werden (Bash, Villablanca et al. 2005).

## **5.5. Schlussfolgerung**

Zusammengefasst fiel in der vorliegenden Arbeit eine deutliche Diskrepanz zwischen den drei Methoden sowohl in der Detektion als auch in der Graduierung IS auf. Der Vergleich zwischen den Methoden stellte sich für die einzelnen Gefäßen unterschiedlich dar. Auffällig war die etwas schwierige Detektion von IS der intrakraniellen ICA und der V4-VA mittels TCCS als in anderen Hirnbasisarterien. Dies galt vor allem für milde und moderate Stenosen.

Weiterhin fiel auf, dass bei hochgradigen IS eine bessere Übereinstimmung zwischen den drei Methoden vorlag. Allerdings erlaubt das Studiendesign keine echte Validierung der TCCS-Kriterien für hochgradige IS. Nichtsdestotrotz lässt die relativ gute Übereinstimmung zwischen der TCCS und CTA gerade bei den hochgradigen IS vermuten, dass die angewendeten Diagnosekriterien reliabel sind. Da der direkte Vergleich zum Goldstandard DSA fehlt, sind Aussagen zur Sensivität, Spezifität, PPW und NPW der einzelnen Methoden anhand der vorliegenden Untersuchung nicht möglich. Zusätzlich fiel auf, dass auch die CTA einer deutlichen Untersucherabhängigkeit unterliegt. Dies wurde durch die Diskrepanz der Ergebnisse in Abhängigkeit von der Expertise des Befunders deutlich.

Demzufolge ist eine für den klinischen Alltag wichtige Schlussfolgerung der vorgestellten Arbeit, die verschiedenen Verfahren komplementär zu betrachten und insbesondere bei uneindeutigen Ergebnissen einer Methode die Diagnostik durch ein zweites Verfahren zu ergänzen.

## Verzeichnisse

### 6.1. Literaturverzeichnis

Aaslid R. Transcranial Doppler examination techniques. In: Transcranial Doppler Sonography. R Aaslid. Wien, Springer 1986: 39-59.

Aaslid R, Markwalder TM and Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982; 57: 769-774.

Aizawa H, Azuma N, Katayama T, Hasebe N, Inaba M, Sasajima T and Uchiyama S. Cerebrovascular disease and intracranial artery stenosis in patients with symptomatic peripheral artery disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21: 825-831.

Akins PT, Pilgram TK, Cross DT and Moran CJ. Natural history of stenosis from intracranial atherosclerosis by serial angiography. *Stroke* 1998; 29: 433-438.

Alexandrov AV. The Spencer's Curve: clinical implications of a classic hemodynamic model. *J Neuroimaging* 2007; 17: 6-10.

Alexandrov AV, Demchuk AM, Wein TH and Grotta JC. Yield of transcranial Doppler in acute cerebral ischemia. *Stroke* 1999; 30: 1604-1609.

Alkan O, Kizilkilic O, Yildirim T and Atalay H. Intracranial cerebral artery stenosis with associated coronary artery and extracranial carotid artery stenosis in Turkish patients. *Eur J Radiol* 2009; 71: 450-455.

Arboix A, Garcia-Eroles L, Sellares N, Raga A, Oliveres M and Massons J. Infarction in the territory of the anterior cerebral artery: clinical study of 51 patients. *BMC Neurol* 2009; 9: 30.

Bae HJ, Lee J, Park JM, Kwon O, Koo JS, Kim BK and Pandey DK. Risk factors of intracranial cerebral atherosclerosis among asymptomatics. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24: 355-360.

Balucani C, Leys D, Ringelstein EB, Kaste M, Hacke W and Executive Committee of the European Stroke I. Detection of intracranial atherosclerosis: which imaging techniques are available in European hospitals? *Stroke* 2009; 40: 726-729.

Bang OY, Kim JW, Lee JH, Lee MA, Lee PH, Joo IS and Huh K. Association of the metabolic syndrome with intracranial atherosclerotic stroke. *Neurology* 2005; 65: 296-298.

Bar M, Skoloudik D, Roubec M, Hradilek P, Chmelova J, Czerny D, Prochazka V, Langova K and Herzig R. Transcranial duplex sonography and CT angiography in acute stroke patients. *J Neuroimaging* 2010; 20: 240-245.

Baracchini C, Anzola GP, Cenciarelli S, Diomedi M, Bella R, Tonon A, Braga M, Zedde ML, Zanferrari C, Del Sette M, Caliandro P, Gandolfo C, Ricci S and Meneghetti G. Italian symptomatic intracranial atherosclerosis study (ISIDE): A multicenter transcranial ultrasound evaluation. *Neurol Sci* 2016; 37: 1645-1651.

Bash S, Villablanca JP, Jahan R, Duckwiler G, Tillis M, Kidwell C, Saver J and Sayre J. Intracranial vascular stenosis and occlusive disease: evaluation with CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1012-1021.

Baumgartner RW, Baumgartner I, Mattle HP and Schroth G. Transcranial color-coded duplex sonography in the evaluation of collateral flow through the circle of Willis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18: 127-133.

Baumgartner RW, Mattle HP and Schroth G. Assessment of  $\geq 50\%$  and  $< 50\%$  intracranial stenoses by transcranial color-coded duplex sonography. *Stroke* 1999; 30: 87-92.

Baumgartner RW, Schmid C and Baumgartner I. Comparative study of power-based versus mean frequency-based transcranial color-coded duplex sonography in normal adults. *Stroke* 1996; 27: 101-104.

Berkefeld J, Hamann GF, du Mesnil R, Kurre W, Steinmetz H, Zanella FE und Sitzer M. Endovaskuläre Behandlung intrakranieller Stenosen: Eine gemeinsame Stellungnahme von Neurologen und Neuroradiologen. *Der Nervenarzt* 2006; 77: 1444-1455.

Bogdahn U, Becker G, Schlieff R, Reddig J and Hassel W. Contrast-enhanced transcranial color-coded real-time sonography. Results of a phase-two study. *Stroke* 1993; 24: 676-684.

Bogdahn U, Becker G, Winkler J, Greiner K, Perez J and Meurers B. Transcranial color-coded real-time sonography in adults. *Stroke* 1990; 21: 1680-1688.

Bogouslavsky J and Regli F. Anterior cerebral artery territory infarction in the Lausanne Stroke Registry. Clinical and etiologic patterns. *Arch Neurol* 1990; 47: 144-150.

Boos M, Scheffler K, Ott HW, Radue EW and Bongartz G. Conventional MRA and contrast-enhanced MRA of extracranial vessel segments. *Der Radiologe* 1997; 37: 515-528.

Bos D, van der Rijk MJ, Geeraedts TE, Hofman A, Krestin GP, Witteman JC, van der Lugt A, Ikram MA and Vernooij MW. Intracranial carotid artery atherosclerosis: prevalence and risk factors in the general population. *Stroke* 2012; 43: 1878-1884.

Caplan LR, Gorelick PB and Hier DB. Race, sex and occlusive cerebrovascular disease: a review. *Stroke* 1986; 17: 648-655.

Chatzikonstantinou A, Ebert AD, Schoenberg SO, Hennerici MG and Henzler T. Atherosclerosis in intracranial, extracranial, and coronary arteries with aortic plaques in patients with ischemic stroke of undetermined etiology. *Int J Neurosci* 2015; 125: 663-670.

Chen H, Hong H, Liu D, Xu G, Wang Y, Zeng J, Zhang R and Liu X. Lesion patterns and mechanism of cerebral infarction caused by severe atherosclerotic intracranial internal carotid artery stenosis. *J Neurol Sci* 2011; 307: 79-85.

Chimowitz MI, Kokkinos J, Strong J, Brown MB, Levine SR, Silliman S, Pessin MS, Weichel E, Sila CA, Furlan AJ, Kargman DE, Sacco RL, Wityk RJ, Ford G and Fayad PB. The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Study. *Neurology* 1995; 45: 1488-1493.

Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, Janis LS, Lutsep HL, Barnwell SL, Waters MF, Hoh BL, Hourihane JM, Levy EI, Alexandrov AV, Harrigan MR, Chiu D, Klucznik RP, Clark JM, McDougall CG, Johnson MD, Pride GL, Jr., Torbey MT, Zaidat OO, Rumboldt Z, Cloft HJ and SAMMPRIS Trial Investigators. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 993-1003.

Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Kasner SE, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG and Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1305-1316.

Chuang YM, Chan L, Wu HM, Lee SP and Chu YT. The clinical relevance of vertebral artery hypoplasia. *Acta Neurol Taiwan* 2012; 21: 1-7.

Dagirmanjian A, Ross JS, Obuchowski N, Lewin JS, Tkach JA, Ruggieri PM and Masaryk TJ. High resolution, magnetization transfer saturation, variable flip angle, time-of-flight MRA in the detection of intracranial vascular stenoses. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 700-706.

de Bray JM, Missoum A, Dubas F, Emile J and Lhoste P. Detection of vertebrobasilar intracranial stenoses: transcranial Doppler sonography versus angiography. *J Ultrasound Med* 1997; 16: 213-218.

De Silva DA, Woon FP, Lee MP, Chen CP, Chang HM and Wong MC. South Asian patients with ischemic stroke: intracranial large arteries are the predominant site of disease. *Stroke* 2007; 38: 2592-2594.

Demchuk AM, Christou I, Wein TH, Felberg RA, Malkoff M, Grotta JC and Alexandrov AV. Accuracy and criteria for localizing arterial occlusion with transcranial Doppler. *J Neuroimaging* 2000; 10: 1-12.

Eggers J, Pade O, Rogge A, Schreiber SJ and Valdueza JM. Transcranial color-coded sonography successfully visualizes all intracranial parts of the internal carotid artery using the combined transtemporal axial and coronal approach. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30: 1589-1593.

Eluvathingal Muttikkal TJ, Varghese SP and Chavan VN. Persistent trigeminal artery and associated vascular variations. *Australas Radiol* 2007; 51 Spec No.: B31-33.

Feldmann E, Wilterdink JL, Kosinski A, Lynn M, Chimowitz MI, Sarafin J, Smith HH, Nichols F, Rogg J, Cloft HJ, Wechsler L, Saver J, Levine SR, Tegeler C, Adams R and Sloan M. The Stroke Outcomes and Neuroimaging of Intracranial Atherosclerosis (SONIA) trial. *Neurology* 2007; 68: 2099-2106.

Furst G, Hofer M, Sitzler M, Kahn T, Muller E and Modder U. Factors influencing flow-induced signal loss in MR angiography: an in vitro study. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 692-699.

Gerriets T, Goertler M, Stolz E, Postert T, Sliwka U, Schlachetzki F, Seidel G, Weber S and Kaps M. Feasibility and validity of transcranial duplex sonography in patients with acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 17-20.

Gerriets T, Postert T, Goertler M, Stolz E, Schlachetzki F, Sliwka U, Seidel G, Weber S and Kaps M. DIAS I: duplex-sonographic assessment of the cerebrovascular status in acute stroke. A useful tool for future stroke trials. *Stroke* 2000; 31: 2342-2345.

Ghosh M, Ghosh K, Chatterjee A, Bhattacharya A, Acharya A, Chakraborty S and Ghosh B. Correlation of intracranial atherosclerosis with carotid stenosis in ischemic stroke patients. *Ann Indian Acad Neurol* 2015; 18: 412-414.

Gorelick PB, Caplan LR, Hier DB, Patel D, Langenberg P, Pessin MS, Biller J and Kornack D. Racial differences in the distribution of posterior circulation occlusive disease. *Stroke* 1985; 16: 785-790.

Gorelick PB, Wong KS, Bae HJ and Pandey DK. Large artery intracranial occlusive disease: a large worldwide burden but a relatively neglected frontier. *Stroke* 2008; 39: 2396-2399.

Grau AJ, Weimar C, Bugge F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W and Diener HC. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001; 32: 2559-2566.

Grolimund P, Seiler RW, Aaslid R, Huber P and Zurbrugg H. Evaluation of cerebrovascular disease by combined extracranial and transcranial Doppler sonography. Experience in 1,039 patients. *Stroke* 1987; 18: 1018-1024.

Hass WK, Fields WS, North RR, Kircheff, II, Chase NE and Bauer RB. Joint study of extracranial arterial occlusion. II. Arteriography, techniques, sites, and complications. *JAMA* 1968; 203: 961-968.

Heuschmann P, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Roether J, Kolominsky-Rabas P and Berger K. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol* 2010; 37: 333-340.

Hirai T, Korogi Y, Ono K, Nagano M, Maruoka K, Uemura S and Takahashi M. Prospective evaluation of suspected stenooclusive disease of the intracranial artery: combined MR angiography and CT angiography compared with digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 93-101.

Hoksbergen AW, Legemate DA, Ubbink DT and Jacobs MJ. Collateral variations in circle of willis in atherosclerotic population assessed by means of transcranial color-coded duplex ultrasonography. *Stroke* 2000; 31: 1656-1660.

Holmstedt CA, Turan TN and Chimowitz MI. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol* 2013; 12: 1106-1114.

Homburg PJ, Plas GJ, Rozie S, van der Lugt A and Dippel DW. Prevalence and calcification of intracranial arterial stenotic lesions as assessed with multidetector computed tomography angiography. *Stroke* 2011; 42: 1244-1250.

Hu XY, Li ZX, Liu HQ, Zhang M, Wei ML, Fang S, Chen W, Pan H, Huang JX, Zhu YM and Liu JR. Relationship between vertebral artery hypoplasia and posterior circulation stroke in Chinese patients. *Neuroradiology* 2013; 55: 291-295.

Huang HW, Guo MH and Lin RJ. Prevalence and risk factors of middle cerebral artery stenosis in asymptomatic residents in Rongqi County, Guangdong. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24: 355-360.

Huber P. *Cerebral angiography*, 2nd ed. Stuttgart-New York 1982 Thieme.

Inzitari D, Hachinski VC, Taylor DW and Barnett HJ. Racial differences in the anterior circulation in cerebrovascular disease. How much can be explained by risk factors? *Arch Neurol* 1990; 47: 1080-1084.

Kappelle LJ, Eliasziw M, Fox AJ, Sharpe BL and Barnett HJ. Importance of intracranial atherosclerotic disease in patients with symptomatic stenosis of the internal carotid artery. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trail. *Stroke* 1999; 30: 282-286.

Kaps M, Stolz E and Allendoerfer J. Prognostic value of transcranial sonography in acute stroke patients. *Eur Neurol* 2008; 59 Suppl 1: 9-16.

Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG, Cloft HJ and Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2006; 113: 555-563.

Katsanos AH, Kosmidou M, Kyritsis AP and Giannopoulos S. Is vertebral artery hypoplasia a predisposing factor for posterior circulation cerebral ischemic events? A comprehensive review. *Eur Neurol* 2013; 70: 78-83.

Kenton AR, Martin PJ, Abbott RJ and Moody AR. Comparison of transcranial color-coded sonography and magnetic resonance angiography in acute stroke. *Stroke* 1997; 28: 1601-1606.

Kern R, Steinke W, Daffertshofer M, Prager R and Hennerici M. Stroke recurrences in patients with symptomatic vs asymptomatic middle cerebral artery disease. *Neurology* 2005; 65: 859-864.

Kim JS, Nah HW, Park SM, Kim SK, Cho KH, Lee J, Lee YS, Kim J, Ha SW, Kim EG, Kim DE, Kang DW, Kwon SU, Yu KH and Lee BC. Risk factors and stroke mechanisms in atherosclerotic stroke: intracranial compared with extracranial and anterior compared with posterior circulation disease. *Stroke* 2012; 43: 3313-3318.

Kim JT, Yoo SH, Kwon JH, Kwon SU and Kim JS. Subtyping of ischemic stroke based on vascular imaging: analysis of 1,167 acute, consecutive patients. *J Clin Neurol* 2006; 2: 225-230.

Kim YD, Choi HY, Cho HJ, Cha MJ, Nam CM, Han SW, Nam HS and Heo JH. Increasing frequency and burden of cerebral artery atherosclerosis in Korean stroke patients. *Yonsei Med J* 2010; 51: 318-325.

Kimura K, Minematsu K, Yasaka M, Wada K and Yamaguchi T. Evaluation of posterior cerebral artery flow velocity by transcranial color-coded real-time sonography. *Ultrasound Med Biol* 2000; 26: 195-199.

Klotzsch C, Popescu O, Sliwka U, Mull M and Noth J. Detection of stenoses in the anterior circulation using frequency-based transcranial color-coded sonography. *Ultrasound Med Biol* 2000; 26: 579-584.

Kolominsky-Rabas P und Heuschmann P. Inzidenz, Ätiologie und Langzeitprognose des Schlaganfalls. *Fortschr Neurol Psychiat* 2002; 70: 657-662.

Korogi Y, Takahashi M, Mabuchi N, Miki H, Shiga H, Watabe T, O'Uchi T, Nakagawa T, Horikawa Y, Fujiwara S and et al. Intracranial vascular stenosis and occlusion: diagnostic accuracy of three-dimensional, Fourier transform, time-of-flight MR angiography. *Radiology* 1994; 193: 187-193.

Krejza J, Kochanowicz J, Mariak Z, Lewko J and Melhem ER. Middle cerebral artery spasm after subarachnoid hemorrhage: detection with transcranial color-coded duplex US. *Radiology* 2005; 236: 621-629.

Kurre W, Berkefeld J, Brassel F, Bruning R, Eckert B, Kamek S, Klein GE, Knauth M, Liebig T, Maskova J, Mucha D, Neumann-Haefelin T, Pilgram-Pastor S, Sitzer M, Sonnberger M, Tietke M, Trenkler J and Turowski B. In-hospital complication rates after stent treatment of 388 symptomatic intracranial stenoses: results from the INTRASTENT multicentric registry. *Stroke* 2010; 41: 494-498.

Lang J. *Skull Base and Related Structures: Atlas of Clinical Anatomy*. 2nd ed. Stuttgart 2001 Schattauer Verlag.

Ley-Pozo J and Ringelstein EB. Noninvasive detection of occlusive disease of the carotid siphon and middle cerebral artery. *Ann Neurol* 1990; 28: 640-647.

Lien LM, Chen WH, Chen JR, Chiu HC, Tsai YF, Choi WM, Reynolds PS and Tegeler CH. Comparison of transcranial color-coded sonography and magnetic resonance angiography in acute ischemic stroke. *J Neuroimaging* 2001; 11: 363-368.

Logallo N, Lind J, Naess H, Idicula T, Brogger J, Waje-Andreassen U and Thomassen L. Middle cerebral artery stenosis: transcranial color-coded sonography based on continuity equation versus CT-angiography. *Ultraschall Med* 2012; 33: E326-332.

Lopez-Cancio E, Dorado L, Millan M, Reverte S, Sunol A, Massuet A, Galan A, Alzamora MT, Pera G, Toran P, Davalos A and Arenillas JF. The Barcelona-Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis (AsIA) study: prevalence and risk factors. *Atherosclerosis* 2012; 221: 221-225.

Lopez-Cancio E, Galan A, Dorado L, Jimenez M, Hernandez M, Millan M, Reverte S, Sunol A, Barallat J, Massuet A, Alzamora MT, Davalos A and Arenillas JF. Biological signatures of asymptomatic extra- and intracranial atherosclerosis: the Barcelona-AsIA (Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis) study. *Stroke* 2012; 43: 2712-2719.

Lou M and Caplan LR. Vertebrobasilar dilatative arteriopathy (dolichoectasia). *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1184: 121-133.

Malte L und Kopp H. Checkliste Doppler- und Duplexsonografie. 5. Auflage. 2016 Thieme Verlag.

Mariak Z, Krejza J, Swiercz M, Kordecki K and Lewko J. Accuracy of transcranial color Doppler ultrasonography in the diagnosis of middle cerebral artery spasm determined by receiver operating characteristic analysis. *J Neurosurg* 2002; 96: 323-330.

Markwalder TM, Grolimund P, Seiler RW, Roth F and Aaslid R. Dependency of blood flow velocity in the middle cerebral artery on end-tidal carbon dioxide partial pressure--a transcranial ultrasound Doppler study. *J Cereb Blood Flow Metab* 1984; 4: 368-372.

Martin PJ, Evans DH and Naylor AR. Transcranial color-coded sonography of the basal cerebral circulation. Reference data from 115 volunteers. *Stroke* 1994; 25: 390-396.

Mazighi M, Labreuche J, Gongora-Rivera F, Duyckaerts C, Hauw JJ and Amarenco P. Autopsy prevalence of intracranial atherosclerosis in patients with fatal stroke. *Stroke* 2008; 39: 1142-1147.

Mazighi M, Tanasescu R, Ducrocq X, Vicaut E, Bracard S, Houdart E and Woimant F. Prospective study of symptomatic atherothrombotic intracranial stenoses: the GESICA study. *Neurology* 2006; 66: 1187-1191.

Menshawi K, Mohr JP and Gutierrez J. A Functional Perspective on the Embryology and Anatomy of the Cerebral Blood Supply. *J Stroke* 2015; 17: 144-158.

Moulin T, Tatu L, Vuillier F, Berger E, Chavot D and Rumbach L. Role of a stroke data bank in evaluating cerebral infarction subtypes: patterns and outcome of 1,776 consecutive patients from the Besancon stroke registry. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 261-271.

Mull M, Schwarz M and Thron A. Cerebral hemispheric low-flow infarcts in arterial occlusive disease. Lesion patterns and angiomorphological conditions. *Stroke* 1997; 28: 118-123.

Mursch K, Bransi A, Vatter H, Herrendorf G, Behnke-Mursch J and Kolenda H. Blood flow velocities in middle cerebral artery branches after subarachnoid hemorrhage. *J Neuroimaging* 2000; 10: 157-161.

Nabavi DG, Droste DW, Kemeny V, Schulte-Altendorneburg G, Weber S and Ringelstein EB. Potential and limitations of echocontrast-enhanced ultrasonography in acute stroke patients: a pilot study. *Stroke* 1998; 29: 949-954.

Naritomi H, Sawada T, Kuriyama Y, Kinugawa H, Kaneko T and Takamiya M. Effect of chronic middle cerebral artery stenosis on the local cerebral hemodynamics. *Stroke* 1985; 16: 214-219.

Nasr N, Ssi-Yan-Kai G, Guidolin B, Bonneville F and Larrue V. Transcranial color-coded sonography to predict recurrent transient ischaemic attack/stroke. *Eur J Neurol* 2013; 20: 1212-1217.

Nederkoorn PJ, Elgersma OE, Mali WP, Eikelboom BC, Kappelle LJ and van der Graaf Y. Overestimation of carotid artery stenosis with magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography. *J Vasc Surg* 2002; 36: 806-813.

Nguyen-Huynh MN, Wintermark M, English J, Lam J, Vittinghoff E, Smith WS and Johnston SC. How accurate is CT Angiography in Evaluating Intracranial Atherosclerotic Disease? *Stroke* 2008; 29: 1184-1188.

Oelerich M, Lentschig MG, Zunker P, Reimer P, Rummeny EJ and Schuierer G. Intracranial vascular stenosis and occlusion: comparison of 3D time-of-flight and 3D phase-contrast MR angiography. *Neuroradiology* 1998; 40: 567-573.

Ovbiagele B, Saver JL, Lynn MJ and Chimowitz M. Impact of metabolic syndrome on prognosis of symptomatic intracranial atherostenosis. *Neurology* 2006; 66: 1344-1349.

Ovesen C, Abild A, Christensen AF, Rosenbaum S, Hansen CK, Havsteen I, Nielsen JK and Christensen H. Prevalence and long-term clinical significance of intracranial atherosclerosis after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a cohort study. *BMJ Open* 2013; 3: e003724.

Owor R, Resch JA and Loewenson RB. Cerebral atherosclerosis in Uganda. *Stroke* 1976; 7: 404-406.

Ozsarlak O, Van Goethem JW, Maes M and Parizel PM. MR angiography of the intracranial vessels: technical aspects and clinical applications. *Neuroradiology* 2004; 46: 955-972.

Pade O, Schreiber SJ, Eggers J and Valdueza J. Superior cerebellar artery - a potential pitfall in transcranial posterior cerebral artery insonation. *Ultraschall Med* 2010; 31: 401-404.

Park JH, Kwon HM and Roh JK. Metabolic syndrome is more associated with intracranial atherosclerosis than extracranial atherosclerosis. *Eur J Neurol* 2007; 14: 379-386.

Proust F, Callonec F, Clavier E, Lestrat JP, Hannequin D, Thiebot J and Freger P. Usefulness of transcranial color-coded sonography in the diagnosis of cerebral vasospasm. *Stroke* 1999; 30: 1091-1098.

Pu Y, Liu L, Wang Y, Zou X, Pan Y, Soo Y, Leung T, Zhao X, Wong KS and Wang Y. Geographic and sex difference in the distribution of intracranial atherosclerosis in China. *Stroke* 2013; 44: 2109-2114.

Qureshi AI and Caplan LR. Intracranial atherosclerosis. *Lancet* 2014; 383: 984-998.

Qureshi AI, Safdar K, Patel M, Janssen RS and Frankel MR. Stroke in young black patients. Risk factors, subtypes, and prognosis. *Stroke* 1995; 26: 1995-1998.

Rajamani K and Gorman M. Transcranial Doppler in stroke. *Biomed Pharmacother* 2001; 55: 247-257.

Resch JA and Baker AB. Etiologic Mechanisms in Cerebral Atherosclerosis. Preliminary Study of 3,839 Cases. *Arch Neurol* 1964; 10: 617-628.

Rincon F, Sacco RL, Kranwinkel G, Xu Q, Paik MC, Boden-Albala B and Elkind MS. Incidence and risk factors of intracranial atherosclerotic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Cerebrovasc Dis* 2009; 28: 65-71.

Ritz K, Denswil NP, Stam OC, van Lieshout JJ and Daemen MJ. Cause and mechanisms of intracranial atherosclerosis. *Circulation* 2014; 130: 1407-1414.

Roehl J, Connolly F, Marti A, Schreiber S and Valdueza J. Carotid siphon (CS) calcification influences the quality of TCCS insonation. *Int J Stroke* 2017; 12: 49.

Rogge A, Doepp F, Schreiber S and Valdueza JM. Transcranial color-coded duplex sonography of the middle cerebral artery: more than just the M1 segment. *J Ultrasound Med* 2015; 34: 267-273.

Rorick MB, Nichols FT and Adams RJ. Transcranial Doppler correlation with angiography in detection of intracranial stenosis. *Stroke* 1994; 25: 1931-1934.

Roubec M, Kuliha M, Jonszta T, Prochazka V, Fadrna T, Filip M, Kanovsky P, Langova K, Herzig R and Skoloudik D. Detection of intracranial arterial stenosis using transcranial color-coded duplex sonography, computed tomographic angiography, and digital subtraction angiography. *J Ultrasound Med* 2011; 30: 1069-1075.

Sacco RL. Risk factors and outcomes for ischemic stroke. *Neurology* 1995; 45: S10-14.

Sacco RL, Kargman DE, Gu Q and Zamanillo MC. Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 1995; 26: 14-20.

Samuels OB, Joseph GJ, Lynn MJ, Smith HA and Chimowitz MI. A standardized method for measuring intracranial arterial stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 643-646.

Sato S, Uehara T, Hayakawa M, Nagatsuka K, Minematsu K and Toyoda K. Intra- and extracranial atherosclerotic disease in acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci* 2013; 332: 116-120.

Savitz SI and Caplan LR. Vertebrobasilar disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 2618-2626.

Schiebler TH und Korf HW. *Anatomie*. 10. Auflage. 2007 Steinkopff bei Springer

Schoning M and Walter J. Evaluation of the vertebrobasilar-posterior system by transcranial color duplex sonography in adults. *Stroke* 1992; 23: 1280-1286.

Schünke M, Schulte E und Schuhmacher U. Prometheus. *Lernatlas der Anatomie. Kopf und Neuroanatomie*. Stuttgart 2006 Thieme.

Seidel G, Kaps M and Gerriets T. Potential and limitations of transcranial color-coded sonography in stroke patients. *Stroke* 1995; 26: 2061-2066.

Skutta B, Furst G, J E, Ferbert A and Kuhn FP. Intracranial steno-occlusive disease: double detector helical CTA versus digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 791-799.

Solberg LA and McGarry PA. Cerebral atherosclerosis in Negroes and Caucasians. *Atherosclerosis* 1972; 16: 141-154.

Solberg LA, McGarry PA, Moossy J, Tejada C, Loken AC, Robertson WB and Donoso S. Distribution of cerebral atherosclerosis by geographic location, race, and sex. *Lab Invest* 1968; 18: 604-612.

Spencer MP. Hemodynamics of carotid artery stenosis. In: *Cerebrovascular Evaluation with Doppler Ultrasound*. MP Spencer and JM Reid, The Hague: Martin Nijhoff 1981: 113-131.

Spencer MP and Reid JM. Quantitation of carotid stenosis with continuous-wave (C-W) Doppler ultrasound. *Stroke* 1979; 10: 326-330.

Stock KW, Radue EW, Jacob AL, Bao XS and Steinbrich W. Intracranial arteries: prospective blinded comparative study of MR angiography and DSA in 50 patients. *Radiology* 1995; 195: 451-456.

Suri MF and Johnston SC. Epidemiology of intracranial stenosis. *J Neuroimaging* 2009; 19 Suppl 1: 11S-16S.

Suwanwela NC and Chutinetr A. Risk factors for atherosclerosis of cervicocerebral arteries: intracranial versus extracranial. *Neuroepidemiology* 2003; 22: 37-40.

Swiat M, Weigele J, Hurst RW, Kasner SE, Pawlak M, Arkuszewski M, Al-Okaili RN, Swiercz M, Ustymowicz A, Opala G, Melhem ER and Krejza J. Middle cerebral artery vasospasm: transcranial color-coded duplex sonography versus conventional nonimaging transcranial Doppler sonography. *Crit Care Med* 2009; 37: 963-968.

Tang SC, Jeng JS, Yip PK, Lu CJ, Hwang BS, Lin WH and Liu HM. Transcranial color-coded sonography for the detection of middle cerebral artery stenosis. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 451-457; quiz 459-460.

Trepel M. Neuroanatomie. Struktur und Funktion. 3. Auflage. München 2003 Urban und Fischer.

Tsivgoulis G, Sharma VK, Lao AY, Malkoff MD and Alexandrov AV. Validation of transcranial Doppler with computed tomography angiography in acute cerebral ischemia. *Stroke* 2007; 38: 1245-1249.

Uehara T, Tabuchi M, Hayashi T, Kurogane H and Yamadori A. Asymptomatic occlusive lesions of carotid and intracranial arteries in Japanese patients with ischemic heart disease: evaluation by brain magnetic resonance angiography. *Stroke* 1996; 27: 393-397.

Uhlenbrock D, Forsting M und Engelbrecht V. MRT und MRA des Kopfes. Stuttgart New York 2007 Thieme Verlag.

Valdueza J, Schreiber SJ, Roehl J, Connolly F and Klingebiel R. Neurosonology and Neuroimaging of Stroke. Stuttgart 2016 Thieme Verlag.

Vemmos KN, Takis CE, Georgilis K, Zakopoulos NA, Lekakis JP, Papamichael CM, Zis VP and Stamatelopoulos S. The Athens stroke registry: results of a five-year hospital-based study. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 133-141.

Vogl T, Reith W und Rummeny EJ. Diagnostische und Interventionelle Radiologie. 1. Auflage. Berlin Heidelberg 2011 Springer-Verlag.

Waddy SP, Cotsonis G, Lynn MJ, Frankel MR, Chaturvedi S, Williams JE and Chimowitz M. Racial differences in vascular risk factors and outcomes of patients with intracranial atherosclerotic arterial stenosis. *Stroke* 2009; 40: 719-725.

Weisberg LA. Clinical characteristics of transient ischemic attacks in black patients. *Neurology* 1991; 41: 1410-1414.

Weitzel-Mudersbach Pv, Johnsen S and Andersen G. Intra-and extracranial stenosis in TIA. Findings from the Aarhus TIA-study: A prospective population-based study. In: *New Trends in Neurosonology and Cerebral Hemodynamics - an Update. Perspectives in Medicine.* Munich, Elsevier 2012: 207-210.

Wentz KU, Rother J, Schwartz A, Mattle HP, Suchalla R and Edelman RR. Intracranial vertebrobasilar system: MR angiography. *Radiology* 1994; 190: 105-110.

Wityk RJ, Lehman D, Klag M, Coresh J, Ahn H and Litt B. Race and sex differences in the distribution of cerebral atherosclerosis. *Stroke* 1996; 27: 1974-1980.

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 and Markus HS. 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: 489-497.

Wong KS, Huang HW and Yang HB. A door-to-door survey of intracranial atherosclerosis in Liangbei County, China. *Neurology* 2007; 68: 2031-2034.

Wong KS, Ng PW, Tang A, Liu R, Yeung V and Tomlinson B. Prevalence of asymptomatic intracranial atherosclerosis in high-risk patients. *Neurology* 2007; 68: 2035-2038.

Wong LK. Global burden of intracranial atherosclerosis. *Int J Stroke* 2006; 1: 158-159.

Yasargil M. *Microneurosurgery, Vol.1: Microsurgical Anatomy of the Basal Cisterns and Vessels of the Brain, Diagnostic Studies, General Operative Techniques and Pathological Considerations of the Intracranial Aneurysms. Vol. 2: Clinical Considerations, Surgery of the Intracranial Aneurysms and Results.* New York 1984 Thieme.

Zaidat OO, Fitzsimmons BF, Woodward BK, Wang Z, Killer-Oberpfalzer M, Wakhloo A, Gupta R, Kirshner H, Megerian JT, Lesko J, Pitzer P, Ramos J, Castonguay AC, Barnwell S, Smith WS, Gress DR and Investigators VT. Effect of a balloon-expandable intracranial stent vs medical therapy on risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis: the VISSIT randomized clinical trial. JAMA 2015; 313: 1240-1248.

## 6.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1: Prädilektionsstellen von chronischen Stenosen > 50% .....	5
Abbildung 2.2: Schematische Darstellung der intrakraniellen ICA .....	9
Abbildung 2.3: Schematische Darstellung der MCA-Segmente.....	10
Abbildung 2.4: Varianten der M1-Aufteilung .....	10
Abbildung 2.5: Schematische Darstellung der ACA-Segmente .....	11
Abbildung 2.6: Schematische Darstellung der PCA und der kortikalen Hauptäste .....	11
Abbildung 2.7: Schematische Darstellung des posterioren Kreislaufs .....	12
Abbildung 3.1: Transtemporaler Zugangsweg .....	19
Abbildung 3.2: Transforaminaler Zugangsweg .....	20
Abbildung 3.3: TCCS-Übersichtsaufnahmen von intrakraniellen Gefäßsegmenten .....	20
Abbildung 3.4: Hämodynamische Parameter aus der Dopplerspektralanalyse. ....	21
Abbildung 3.5: TCCS-Dopplerspektralanalyse mit PI und AT .....	22
Abbildung 3.6: Spencer´s Kurve .....	23
Abbildung 4.1: Detektion und Graduierung der M1-MCA links .....	30
Abbildung 4.2: Detektion und Graduierung der M1-MCA rechts .....	30
Abbildung 4.3: Detektion und Graduierung der M2-MCA links .....	31
Abbildung 4.4: Detektion und Graduierung der A1-ACA links .....	32
Abbildung 4.5: Detektion und Graduierung der PCA links .....	34
Abbildung 4.6: Detektion und Graduierung der V4-VA links .....	36
Abbildung 4.7: Detektion und Graduierung der BA.....	37
Abbildung 4.8: Detektion und Graduierung des BA-Kopfes.....	37

### 6.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1: Vor-und Nachteile der CTA.....	14
Tabelle 2.2: Vor-und Nachteile der TOF-MRA.....	15
Tabelle 3.1: Haupt-und Nebenkriterien einer IS .....	24
Tabelle 3.2: TCCS-Kriterien für milde, moderate und hochgradige IS einzelner Hirnbasisarterien.....	25
Tabelle 4.1: Anzahl und Graduierung der mittels TCCS detektierten IS .....	27
Tabelle 4.2: Vergleich der Ergebnisse der 1. und 2. CTA-Befundung.....	28
Tabelle 4.3: Anzahl und Graduierung der mittels CTA detektierten IS .....	28
Tabelle 4.4: Anzahl und Graduierung der mittels MRA detektierten IS .....	29
Tabelle 4.5: Vergleich zwischen TCCS und CTA der detektierten MCA-Stenosen .....	29
Tabelle 4.6: Vergleich zwischen TCCS und MRA der detektierten MCA-Stenosen .....	30
Tabelle 4.7: Vergleich zwischen TCCS und CTA der detektierten ACA-Stenosen .....	31
Tabelle 4.8: Vergleich zwischen TCCS und MRA der detektierten ACA-Stenosen.....	32
Tabelle 4.9: Vergleich zwischen TCCS und CTA der detektierten ICA-Stenosen .....	32
Tabelle 4.10: Vergleich zwischen TCCS und MRA der detektierten ICA-Stenosen .....	33
Tabelle 4.11: Vergleich zwischen TCCS und CTA der detektierten PCA-Stenosen .....	33
Tabelle 4.12: Vergleich zwischen TCCS und MRA der detektierten PCA-Stenosen.....	34
Tabelle 4.13: Vergleich zwischen TCCS und CTA der detektierten VA-Stenosen .....	35
Tabelle 4.14: Vergleich zwischen TCCS und MRA der detektierten VA-Stenosen .....	35
Tabelle 4.15: Vergleich zwischen TCCS und CTA der detektierten BA-Stenosen .....	36
Tabelle 4.16: Vergleich zwischen TCCS und MRA der detektierten BA-Stenosen .....	36
Tabelle 4.17: Vergleich zwischen TCCS und CTA aller detektierten IS .....	37
Tabelle 4.18: Vergleich zwischen TCCS und MRA aller detektierten IS .....	38
Tabelle 4.19: Prozentuale Übereinstimmung in allen Hirnbasisarterien zwischen TCCS und CTA bei der Graduierung IS .....	39
Tabelle 4.20: Prozentuale Übereinstimmung in allen Hirnbasisarterien zwischen TCCS und TOF-MRA bei der Graduierung IS .....	40

## 6.4. Abkürzungsverzeichnis

ACA	Arteria cerebri anterior
AchA	Arteria choroidea anterior
ACoA	Arteria communicans anterior
ACoP	Arteria communicans posterior
AICA	Arteria cerebelli inferior superior
ATA	Arteria temoralis anterior
AT	Acceleration time
BA	Arteria basilaris
BFG	Blutflussgeschwindigkeit
bzgl.	bezüglich
CA	Arteria calcarina
CCA	Arteria carotis communis
CT	Computertomographie
CTA, CT-A	CT-Angiographie
CW	Circulus Willisi
ECA	Arteria carotis externa
EPI-Diffusion	Echo Planar Imaging-Diffusion
FG	Flussgeschwindigkeit
FP	Flussprofil
ggf.	gegebenenfalls
ICA	Arteria carotis interna
i.d.R.	in der Regel
IS	Intrakranielle Stenose
KM	Kontrastmittel
MCA	Arteria cerebri media
MRT	Magnetresonanztomographie
MIPs	Maximum Intensity Projections
NPW	negativer prädiktiver Wert
OA	Arteria ophthalmica
opB	ohne pathologischen Befund
OTA	Arteria occiptotemporalis
PCA	Arteria cerebri posterior

PPW	positiver prädiktiver Wert
POA	Arteria parietooccipitalis
PICA	Arteria cerebelli inferior posterior
PI	Pulsatilitätsindex
RCVS	Reversibles cerebrales Vasokonstriktionssyndrom
RF	Risikofaktor
SAB	Subarachnoidalblutung
SAMMPRIS	Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis
SCA	Arteria cerebelli superior
SE	Spin-Echo
sog.	sogenannt
TCD	transkranielle gepulste Dopplersonographie
TCCS	transkranielle Farbduplexsonographie
TIA	transitorische ischämische Attacke
TOF	Time-of-Flight
TOF-MRA	time-of-flight Magnetresonanzangiographie
US	Ultraschall
u.U.	unter Umständen
VA	Arteria vertebralis
v.a.	vor allem
Vdias	minimale Flussgeschwindigkeit
Vmean	mittlere Maximalfrequenz
VISSIT	Vitesse Intracranial Stent Study for Ischemic Stroke Therapy
Vsyst	maximale Flussgeschwindigkeit
WASID	Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease
z. T.	zum Teil

## 6. Anhang

### 7.1. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sara Hadzibegovic, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „ Detektion und Graduierung intrakranieller Stenosen - eine vergleichende Analyse der transkraniellen Farbduplexsonographie, CT-Angiographie und time of flight-MR-Angiographie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Grafiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum:

Unterschrift:

## **7.2. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

### **7.3. Danksagung**

Mein größter Dank gilt Herrn PD Dr. med. Florian Connolly für die Überlassung dieses Themas, die Geduld und die hervorragende als auch intensive fachliche Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Dr. med. Anna Tietze und Dr. med. Simon Fuchs danke ich für die zweite fachliche Auswertung der CTA-Ergebnisse und konstruktive Anregungen für die neuroradiologischen Themen.

Ich bedanke mich herzlichst bei dem Personal der Neurologischen Ambulanz im Charité Virchow-Klinikum für die stetige und freundliche Bereitstellung des Doppler-Raumes bei Bedarf.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir das Studium und die Erstellung der Dissertation ermöglicht haben. Ebenso danke ich ihnen und meiner Schwester für die emotionale Unterstützung und die Bereicherung meines Lebens.