

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

**Prävalenz und Zeitverlauf von “Mikroembolischen Signalen”  
bei Patienten mit elektivem Herzklappenersatz  
Eine prospektive Studie**

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

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

von Andreas Lühmann  
geb. am 03. Dezember 1970 in Suhl  
Betreuer: Prof. Dr. med. A. Lindner

Gutachter:

In dieser Studie wurden Patienten, die elektiv einem Klappenersatz durch eine künstliche Herzklappe zugeführt wurden, hinsichtlich des Auftretens von „mikroembolischen Signalen“ (MES) prä- und postoperativ untersucht. Sowohl deren Ursache, deren klinische Relevanz als auch das Material, durch welches MES hervorgerufen werden, sind bis jetzt noch nicht eindeutig geklärt.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist, zur Klärung noch offener Fragen beizutragen. Insbesondere interessierte uns das Verhalten der Signalprävalenz über einen längeren Zeitraum.

Untersucht wurden 33 Patienten mittels Ableitung beider Arteriae cerebri mediae über ein temporales Schallfenster zu fünf verschiedenen Terminen (präoperativ sowie am ersten und siebten Tag, drei Monate und sechs Monate postoperativ mit einer Untersuchungsdauer von einer Stunde pro Sitzung). Jeder Patient wurde zu jedem Termin einer ausführlichen neurologischen Untersuchung unterzogen.

Die Ergebnisse der Studie legen die Herzklappen als zugrunde liegende Ursache der MES nahe. Die Signalfrequenz scheint konstant und unabhängig von der Dauer der Klappenimplantation zu sein. Es konnten keine Zusammenhänge zwischen Vorerkrankungen, Art der Klappe oder dem Ausmaß der Antikoagulation und der Häufigkeit des Auftretens der Signale aufgezeigt werden.

Zwar lassen sich hinsichtlich des relativ kleinen Studienkollektives keine allgemeingültigen Aussagen bezüglich der klinischen Relevanz der Signale treffen, die Ergebnisse sprechen jedoch dafür, daß bei Patienten mit künstlichen Herzklappen auftretende MES keine neurologischen Ausfälle verursachen.

Weitere Studien zu dieser Frage mit größeren Patientenzahlen sind zur genaueren Klärung nötig.

Lühmann, Andreas: Prävalenz und Zeitverlauf von „mikroembolischen Signalen“ bei Patienten mit elektivem Herzklappenersatz. Eine prospektive Studie.

Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 52 Seiten, 2006

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1. Einleitung</b>	
1.1. Die transkranielle Dopplersonographie	1
1.2. "High Intensity Transient Signals"	2
1.3. Klinische Studien	5
1.3.1. Patienten mit Karotisstenose	5
1.3.2. Patienten mit Stenose der A. cerebri media	8
1.3.3. Patienten mit potentiell kardioembolischen Quellen	10
1.3.4. Schlaganfallpatienten	11
1.3.5. Herzklappenpatienten	12
1.3.5.1. Klinische Relevanz der Signale	15
1.3.5.2. Korrelation des Signalverhaltens zu Veränderungen im Gerinnungssystem	18
1.3.5.3. Material der mikroembolischen Signale	20
1.4. Ziel der Arbeit	24
<b>2. Patienten und Methoden</b>	
2.1. Patienten	25
2.1.1. Demographische Daten	25
2.1.2. Klappentypen und Klappenposition	25
2.2. Methoden	26
2.2.1. Zusatzuntersuchungen	26
2.2.2. Neurologischer Status	26
2.2.3. Transkranielle Dopplersonographie und mikroembolische Signale	27
2.2.3.1. Ableitung der Signale	27
2.2.3.2. Identifizierung der Signale	29
2.2.4. Zeitplan	33
2.3. Statistische Auswertung	34

<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	
3.1.	Studienumfang	35
3.2.	Herzrhythmus	35
3.3.	Zusatzuntersuchungen und Signalprävalenz	35
3.4.	Einfluß der Antikoagulation auf die Signalprävalenz	36
3.5.	Zeitverlauf der mikroembolischen Signale	36
3.6.	Abhängigkeit der mikroembolischen Signale vom Klappentyp	37
3.7.	Seitenprävalenz der mikroembolischen Signale	37
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	
4.1.	Methodik der Studie	39
4.2.	Zeitverlauf der mikroembolischen Signale	40
4.3.	Klinische Relevanz	41
4.4.	Einfluß der Antikoagulation	41
4.5.	Material der mikroembolischen Signale	42
4.6.	Abhängigkeit vom Klappentyp	43
<b>5.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	44
	Thesen	53
	Lebenslauf	
	Selbstständigkeitserklärung	
	Erklärung über frühere Promotionsversuche	
	Danksagung	

## Verzeichnis der Abkürzungen

A.	-	Arteria
Aa.	-	Arteriae
ASS	-	Azetylsalizylsäure
AT III	-	Antithrombin III
BTG	-	$\beta$ - Thromboglobulin
bzw.	-	beziehungsweise
ca.	-	circa
cw – (Doppler)	-	continious wave (Doppler)
HITS	-	High Intensity Transient Signals
INR	-	International Normalized Ratio
MES	-	Mikroembolische Signale
mg	-	Milligramm
MHz	-	Megahertz
ml	-	Milliliter
mm	-	Millimeter
ms	-	Millisekunden
TCD	-	Transkranielle Dopplersonographie
TIA	-	Transitorische Ischämische Attacke
z. B.	-	zum Beispiel

## 1. Einleitung

### 1.1. Die transkranielle Dopplersonographie

Der österreichische Physiker Christian Doppler beschrieb im Jahr 1842 das nach ihm benannte Dopplerprinzip und legte damit den Grundstein der modernen Ultraschalldiagnostik.<sup>1</sup> Etwas weniger als 40 Jahre später, im Jahr 1880, entdeckten die Gebrüder Curie den piezoelektrischen Effekt und den umgekehrten piezoelektrischen Effekt. Sie fanden heraus, daß Kristalle, werden sie mechanisch komprimiert, elektrische Impulse produzieren können. Umgekehrt kann ein Kristall zu mechanischen Schwingungen angeregt werden, die sich in die Umgebung als Schallwelle fortleiten, wenn es einem elektrischem Wechselfeld ausgesetzt wird. Damit waren die technischen Grundlagen zur Entwicklung von Ultraschallgeräten gelegt. Anwendung fanden diese erstmalig zum Aufspüren von U – Booten. Im 2. Weltkrieg wurde diese Technik weiterentwickelt, so daß 1940 bzw. 1949 die ersten transkraniellen bzw. extrakraniellen Ultraschallgeräte gebaut werden konnten.<sup>2</sup> Hierdurch setzte eine rasante Entwicklung ein, in deren Verlauf sich die apparative Ultraschalldiagnostik, bis hin zu den heute hochmodernen Duplex- und Farb- Duplexgeräten, einen festen Platz in der medizinischen Routinediagnostik gesichert hat.

Die transkranielle Dopplersonographie stellt ein vergleichsweise junges Verfahren dar und dient der nicht invasiven Untersuchung der Strömungsgeschwindigkeiten der Hirnbasisarterien.

Aaslid beschrieb als Erster die genaue Technik der Untersuchung und ermittelte mit Hilfe dieser Methode die Blutflußgeschwindigkeiten einiger intrakranieller Gefäße gesunder Menschen.<sup>3</sup> Er ermittelte die Flußgeschwindigkeiten der distalen A. carotis interna, der A. cerebri media und der A. cerebri posterior an 50 gesunden Individuen mit einem Alter zwischen 20 und 65 Jahren und einem Altersdurchschnitt von 36 Jahren. Gesund bedeutete, daß keine zerebrovaskulären Vorerkrankungen bestehen durften. Als transkranielles Schallfenster wurde die Temporalregion benutzt, da hier die Schädelknochen

entsprechend dünn sind und so kein unüberwindbares Hindernis für die Ableitung mehr darstellen. Er untersuchte außerdem den Einfluß eines Verschlusses einer der beiden Aa. carotides internae auf die Flußgeschwindigkeiten in der A. cerebri media, A. cerebri anterior und A. cerebri posterior, was durch Kompression der ipsilateralen sowie der kontralateralen A. carotis communis simuliert wurde. Auf diese Art und Weise stellte er fest, daß die Kollateralkapazität des Circulus arteriosus Willisii mit Hilfe der transkraniellen Dopplersonographie ebenfalls untersucht werden kann. Die systolischen Flußgeschwindigkeiten in der A. cerebri anterior und der A. cerebri media betragen bei 50 % der von ihm untersuchten Patienten ungefähr 1 m/sec., was in etwa dem systolischen Fluß in der Aorta entspricht. Aaslid stellte fest, daß dies für Arterien mit einem Durchmesser von nur 2 – 4 mm ungewöhnlich ist und wies in diesem Zusammenhang auf die dort bevorzugt auftretenden Aneurysmen hin. Durch seine Untersuchungen legte er den Grundstein zum diagnostischen Einsatz der trans-kraniellen Dopplersonographie.

Diese wurde zunächst zur Überwachung von Patienten mit Subarachnoidalblutung<sup>4</sup>, Gehirnverletzungen<sup>5</sup>, erhöhtem intrakraniellen Druck<sup>6</sup> sowie Patienten mit arterio - venösen Malformationen<sup>8</sup> und Erkrankungen der Hirngefäße<sup>7,9,10</sup> benutzt.

## **1.2. "High Intensity Transient Signals"**

Die Möglichkeit, Signale, die auf Mikroemboli hinweisen, mit dieser Technik zu registrieren, wurde erstmals an Patienten, welche Operationen am Herzen<sup>11,12</sup> sowie an den Karotiden<sup>13,14</sup> unterzogen wurden, festgestellt. Lange bildete die Terminologie dieser Signale einen Streitpunkt. Sie wurden einerseits als "High Intensity Transient Signals" oder kurz HITS bezeichnet, weil sie sich durch einen kurzzeitigen Anstieg der Intensität der abgeleiteten Signale von der Hintergrundaktivität auszeichneten und andererseits als „mikroembolische Signale“ (MES), weil sie für im Blutstrom schwimmende Mikroemboli gehalten wurden.

Obwohl eine Reihe von Argumenten für erstere Terminologie spricht, hat sich der Begriff „mikroembolisches Signal“ durchgesetzt. In der Folgezeit waren diese Signale

Gegenstand intensiver Forschung, da man sich mögliche prognostische Aussagen im Zusammenhang mit ihrem Auftreten erhoffte. Bei Trägern künstlicher Herzklappen bestehen nach wie vor kontroverse Meinungen dahingehend, ob diese MES solider Zusammensetzung sind, also von thrombotischem Material herrühren oder ob es sich um kleine Gasbläschen handelt, die an der künstlichen Herzklappe entstehen. Des Weiteren wird der Ursprung der Signale kontrovers diskutiert. Die meisten Ergebnisse veröffentlichter Studien sprechen für die Hypothese, daß es sich bei MES um Signale gasförmigen Ursprungs handelt.

Dauzat et al. äußerten sich dahingehend, daß Gasemboli die wahrscheinlichste Ursache für MES sind.<sup>15</sup> Diese Aussage unterstützen Ergebnisse verschiedener Studien, nach denen die Anzahl der zu registrierenden MES nicht durch die Anwendung unterschiedlicher Antikoagulantien zu senken seien.<sup>16,17,18,19,20</sup> Die Antikoagulation zeigt hingegen Wirkung bei Patienten mit bekannten Emboliequellen wie z. B. Karotisstenose.<sup>21</sup>

Ungeachtet dessen existieren auch Untersuchungen nach denen MES durch korpuskuläre Emboli hervorgerufen werden könnten.<sup>22,23,62</sup>

Zum Verständnis eines der vermuteten Ursprünge der Signale ist es nötig, sich mit dem Phänomen der Kavitation etwas näher zu befassen. Kavitation ist das Entstehen von kleinen Gasbläschen in einer Flüssigkeit unter Energieeinwirkung. Diese Energieeinwirkung führt zur Überwindung der zwischenmolekular wirkenden Kräfte, was die Entstehung der Gasbläschen verursacht. Diese sind von kurzer Lebensdauer, da auf sie aufgrund ihres besonders kleinen Durchmessers ein extrem hoher Krümmungsdruck wirkt. Dieser bewegt sich in Größenordnungen von bis zu 10000 bar.<sup>32</sup> Veranschaulichen kann man sich dies mit einem einfachen Gedankenspiel. Stellt man sich vor, man möchte einen Luftballon aufblasen, so weiß jeder, daß hierfür anfangs mehr Kraft benötigt wird, als wenn der Ballon bereits etwas entfaltet ist, also einen größeren Durchmesser hat. Der gleiche Mechanismus wirkt an der Kavitationsblase. Durch ihren minimalen Durchmesser wirkt eine sehr große Kraft auf sie ein, was zum alsbaldigen Kollaps der Blase führt.



Allerdings wurden zwei unterschiedliche Mechanismen der Entstehung von Kavitationsblasen beschrieben.<sup>24</sup> Die erste Möglichkeit ist das Entstehen während Beschleunigungen und Abbremsung des Blutstromes bei Klappenöffnung bzw. Klappenschluß. Diese Kavitationsblasen werden als „hart“ bezeichnet und haben eine kurze Lebensdauer von ca. einer Millisekunde. Die zweite Möglichkeit der Entstehung sind Unebenheiten der Klappenoberfläche. Diese Blasen werden als „weich“ bezeichnet und haben eine längere Lebenszeit, was ihnen erlauben würde, das zerebrale Gefäßsystem zu erreichen. Auch von anderer Seite wurde ein Teil der Kavitationsblasen als größer und so energetisch stabiler beschrieben, was zu einer längeren Lebenszeit führt.<sup>25</sup> Außerdem ist es möglich, daß Wechselwirkungen mit Blutbestandteilen die Lebenszeit der Blasen verlängern könnten.

Das Entstehen von Kavitationsblasen an mechanischen Herzklappen ist abhängig vom Klappentyp, insbesondere dem Material des Klappenapparates, von der Größe der Klappe und deren Schlußgeschwindigkeit, das heißt also von der Herzfrequenz.<sup>26,27,63</sup>

Mackay et al. untersuchten unter anderem auch den Effekt einer Dämpfung des Klappenschlusses auf die Anzahl der entstehenden MES.<sup>29</sup> Um dies evaluieren zu können, wurde eine dünne Schicht einer Art weichen Klebebandes zwischen den äußeren Ring und den Klappenapparat gebracht. Die MES wurden hierbei in vitro in Abwesenheit von Blutelementen registriert, was für ihre gasförmige Genese spricht. Durch die erreichte Dämpfung des Klappenschlusses konnte die Anzahl der registrierten MES um 80 % gesenkt werden. Aus diesen Ergebnissen wurde geschlossen, daß die Anzahl der entstehenden Signale zu einem großen Teil von der Energiestreuung und den hierbei entstehenden Drücken und Unterdrücken beim Klappenschluß abhängt.

### **1.3. Klinische Studien**

Es existieren Untersuchungen über die Erfassung von mikroembolischen Signalen (MES) bei Patientengruppen, die für einen ischämischen Schlaganfall prädisponiert sind, wie zum Beispiel Patienten mit Karotisstenosen, Vorhofflimmern und künstlichen Herzklappen. Während Bypassoperationen konnten ebenfalls MES registriert werden.

Die registrierten Signale konnten in vitro sowie in Tierexperimenten reproduziert werden.<sup>30,31</sup> Die Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen es als sicher erscheinen, daß die klinisch aufgezeichneten Signale keine bloßen Artefakte, sondern durch die Passage von Mikroemboli durch das überwachte Meßvolumen erzeugt werden.

Russel und Bruchner schätzen die Größe der Emboli an künstlichen Herzklappen auf 5 µm für gasförmige und 40 µm für korpuskuläre.<sup>30</sup>

#### **1.3.1. Patienten mit Karotisstenose**

Patienten mit Karotisstenosen sind einem überdurchschnittlich hohen Risiko, an zerebralen Ischämien zu erkranken, ausgesetzt.

Um die Charakteristik der an der A. carotis auftretenden Signale, deren Auswirkungen und die klinischen Umstände unter denen sie auftreten näher beschreiben zu können, führten Spencer et al. eine Studie an Patienten durch, die einer Endarteriektomie unterzogen wurden.<sup>14</sup> Es wurden 196 Patienten mit hochgradiger Karotisstenose kontinuierlich mittels transkranieller Dopplersonographie der A. cerebri media, in einer Tiefe zwischen 4.5 – 5.5 cm, über den gesamten Zeitraum der Operation abgeleitet. Des weiteren wurden Ableitungen einen Tag vor der Operation, am Operationstag vor Beginn der Anästhesie, im Aufwachraum und während manueller Kompression der A. carotis communis direkt vor Operationsbeginn, zum Zwecke der Überprüfung der ausreichenden Kollateralkapazität des Circulus Willisii durchgeführt. Luftbläschen waren als

Ursache der MES am leichtesten zu erkennen und zwar durch ihre harmonische Klangqualität, ihr schmales Spektrum und hohe Signalamplituden. Außerdem konnten die Untersucher auf bereits vorhandene Erfahrungen aus Untersuchungen an Tauchern während der Dekompression zurückgreifen. In der Karotischirurgie waren Gasemboli immer in Verbindung mit der Öffnung des arteriellen Lumens aufgetreten. Insbesondere nach Wiedereröffnung der abgeklemmten A. carotis interna traten MES auf. Ihre größte Frequenz und Amplitude wurde hierbei unmittelbar nach Öffnung der Klemmen beobachtet. Sie verschwanden innerhalb von 2 Minuten vollständig.

Andere Ursachen für MES in der A. cerebri media können arteriosklerotische Plaques im Bereich der A. carotis sein. Diese können Emboli über zwei verschiedene Mechanismen auslösen. So kann zum einen die Ruptur eines arteriosklerotischen Plaques in den Blutstrom hinein zu Emboli führen. Eine andere Möglichkeit stellt der Abriß eines Thrombusteils von einer ulzerierten Arterienoberfläche dar.<sup>13</sup>

Korpuskuläre Emboli wurden von Spencer et al. an den selben harmonischen Klangqualitäten erkannt, hatten aber eine niedrigere Amplitude und traten unabhängig vom Ablauf der Operation entweder vor der Operation oder mehrere Stunden nach der Operation auf.<sup>14</sup> Sie traten immer einzeln und selten kurz hintereinander auf. Wurde präoperativ mehr als ein Signal aufgezeichnet, fand man immer Ulzerationen an der Karotisbifurkation. Traten Signale während der Manipulation an der geschlossenen A. carotis auf, sistierten diese, nachdem der Chirurg das Operieren eingestellt hatte. Von 11 Patienten konnten bereits vor der Operation MES abgeleitet werden. Von diesen Patienten hatten bereits 10 Symptome im Sinne einer transienten ischämischen Attacke (TIA) oder einen kompletten Schlaganfall der korrespondierenden Seite erlitten. Ein Patient litt an rezidivierend auftretenden Episoden einer Amaurosis fugax und zeigte sowohl am Tag vor der Operation als auch unmittelbar vor der Operation multiple Signale, die am ehesten korpuskulären Emboli entsprachen. Bei diesem Patienten war die ipsilaterale A. carotis interna verschlossen. Die Emboli müssen also über den vorhandenen retrograden Fluß über Äste der A. carotis externa und die A. ophthalmica in die Zirkulation der A. cerebri media der gleichen Seite gelangt sein. Beim Öffnen der A. carotis fanden sich zwei tiefe Ulzerationen, eine am Ende der A.

carotis communis, die andere am Beginn der A. carotis externa. Bei einem weiteren Patienten der selben Studie konnten während der postoperativen Überwachung mittels transkranieller Dopplersonographie gehäufte korpuskuläre Emboli festgestellt werden, so daß dieser erneut operiert wurde. Intraoperativ stellte man eine Dissektion der Arterienwand fest. Bei diesem Patienten konnte, obwohl der Patient bereits einen Schlaganfall erlitten hatte, durch die Ergebnisse der Dopplersonographie möglicherweise ein erneuter folgenschwerer Schlaganfall verhindert werden.

Padayachee et al. veröffentlichten eine Studie, bei der ursprünglich die Blutflußgeschwindigkeiten in der A. cerebri media während Endarteriektomie der ipsilateralen A. carotis interna überwacht werden sollten.<sup>13</sup> Zu diesem Zweck wurden bei 19 Patienten, 17 männlichen und 2 weiblichen, im Alter von 42 – 73 Jahren während der

Endarteriektomie kontinuierlich der Blutfluß der Arteria cerebri media mittels transkraniellem Doppler überwacht. Hierbei fiel auf, daß bei 17 der 19 Patienten Signale mit ungewöhnlich hoher Amplitude auftraten, die in unmittelbarem Zusammenhang mit der Insertion der Gefäßprothese standen. Sie waren mit einer Ausnahme nicht länger als 1 bis 4 Herzzyklen nachweisbar. Diese Signale wurden entweder auf Blutbubulen oder kleine Luftblasen zurückgeführt, die während der Operation ins Gefäßsystem gelangt sind.

Spencer et al. vertraten die Meinung, daß Gasemboli möglicherweise in der Lage sind, das Gefäßsystem des Hirns passieren zu können.<sup>14</sup> Hierfür spricht, daß Schlaganfälle ein extrem seltenes Ereignis waren, selbst wenn zahlreiche gasförmige Emboli registriert werden konnten. Selbst wenn MES in der A. ophthalmica ableitbar waren, traten keine Augensymptome auf.

Siebler et al. zeigten die Bedeutsamkeit der mit der transkraniellen Dopplersonographie aufgezeichneten Signale, als sie den Zusammenhang der Häufigkeit des Auftretens der Signale mit der gesteigerten Prävalenz neuropsychologischer Komplikationen an Patienten mit hochgradiger Stenose der A. carotis interna feststellten.<sup>33</sup> Sie wiesen darauf hin, daß mit der transkraniellen Dopplersonographie nachgewiesene zerebrale MES bei symptomatischen Patienten häufiger auftreten als bei asymptomatischen. Es wurden prospektiv 64 bisher asymptomatische Patienten mit hochgradiger einseitiger Karotisstenose von 70% -

90% über einen mittleren Zeitraum von 72 Wochen untersucht. Während jeder Sitzung wurde kontinuierlich über eine Stunde abgeleitet. Acht der 64 Patienten zeigten Signalfrequenzen von mehr als 2 pro Stunde, 5 dieser Patienten entwickelten Symptome einer zerebralen Ischämie, das heißt 2 Patienten entwickelten transiente ischämische Attacken und 3 Patienten einen Schlaganfall. Die statistische Auswertung ergab, daß Embolizahlen von mehr als zwei pro Stunde bei Personen mit hochgradigen Karotisstenosen hochsignifikant mit dem vermehrten Auftreten zerebraler Ischämien assoziiert sind.

Die aufgeführten Untersuchungen legen nahe, daß mit der transkraniellen Dopplersonographie ein wirksames Instrument zur Verfügung steht, um eine Subgruppe von besonders gefährdeten Personen erfassen zu können und diese so einer dringend nötigen Behandlung zugeführt werden können. Außerdem stellt die Überwachung des Operationserfolges von an der A. carotis operierten Patienten ein weiteres mögliches Einsatzgebiet der transkraniellen Dopplersonographie dar. Postoperativ weiterhin abzuleitende MES sollten zu einer Suche nach anderen Emboliequellen oder auch zu einer Reexploration der operierten A. carotis führen.<sup>34</sup>

### **1.3.2. Patienten mit Stenose der A. cerebri media**

Stenosen der A. cerebri media sind relativ selten. Das jährliche Risiko dieser Patienten-gruppe, einen Schlaganfall zu erleiden, beträgt 7% -8%.<sup>35, 37</sup> Hierbei ist jedoch bis zum jetzigen Zeitpunkt unklar, ob diese Schlaganfälle embolisch oder hämodynamisch bedingt sind.

Nabavi und Kollegen untersuchten 14 Patienten mit angiographisch nachgewiesener Stenose der A. cerebri media, von denen 10 Patienten symptomatisch und 4 Patienten asymptomatisch waren.<sup>35</sup> Das Ziel der Studie bestand darin, den Nutzen der transkraniellen Dopplersonographie in diesen Fällen zu evaluieren und die Prävalenz eventuell auftretender MES festzustellen. Hierzu wurde die A. cerebri media in zwei unterschiedlichen Tiefen auf der selben Seite, sowohl prä- als auch poststenotisch, abgeleitet. Dies diente zur Unterscheidung, ob die aufgezeichneten MES tatsächlich von dem stenotischen Gefäßbezirk herrühren oder ob andere MES

produzierende Ursachen, z.B. kardiale Quellen oder Karotisstenosen für die Signale verantwortlich sind. Es zeigte sich, daß tatsächlich MES ableitbar waren, daß man zwischen Sig-nalen, die sich von der Stenose ableiten und anderen unterscheiden kann und, daß MES, die durch die Stenose verursacht wurden, nur bei 2 akut symptomatischen Patienten aufgetreten waren.

In einer Studie von Kuhnen et al. wurde eine Stichprobe von 102 Patienten mit Stenose der A. cerebri media, von denen 70 asymptomatisch und 32 symptomatisch waren, auf deren Langzeitprognose untersucht.<sup>36</sup> Die Entwicklung der Stenosen wurde über eine Zeit von 76 Monaten mittels transkranieller Dopplersonographie, Magnetresonanz-angiographie und digitaler Subtraktionsangiographie verfolgt. Patienten mit asymptomatischen Stenosen hatten unter Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern eine gute Prognose und wiesen keine Veränderungen im Stenosierungsgrad auf, wogegen Patienten mit symptomatischen Stenosen einen relativ instabilen Zustand zeigten, das heißt, daß der Stenosierungsgrad sowohl zunehmen als auch abnehmen konnte.

In einer anderen Untersuchung an ausschließlich seit langem bestehenden Stenosen (> 12 Monate) fand man, daß diese keine signifikante Emboliequelle darstellen.<sup>37</sup> Da viele dieser Patienten zusätzlich unter kardialen oder Karotiserkrankungen leiden, können auch diese Ursprung embolischer Komplikationen sein. Die während dieser Studie auftretenden Schlaganfälle waren kernspintomographisch Grenzzoneninfarkte. Dies führte die Autoren zu der Annahme, daß diese Infarkte nicht durch Emboli, sondern vielmehr aus hämodynamischen Ursachen, wie zum Beispiel durch erschöpfte Kollateralkapazität des Circulus arteriosus Willisii und erschöpfte Vasomotorenreserve hervorgerufen werden. Ähnliche Infarkte können bei Patienten mit ausgedehntem Befall der Hirnbasisarterien und erschöpfter Kollateralversorgung bei der Moya-moyakrankheit auftreten.<sup>67</sup>

In der zuvor erwähnten Studie wurden 58 Patienten mit 78 Stenosen untersucht. Der Stenosierungsgrad wurden unterteilt in „low grade“ (Flußgeschwindigkeit von 140 – 180 cm/s), „moderate“ (Flußgeschwindigkeit von 181 bis 220 cm/s) und „severe“ (Flußgeschwindigkeit > 220 cm/s).<sup>37</sup>

Man fand, daß Patienten, die seit langem an Stenosen der A. cerebri media leiden, eine vergleichsweise gute Prognose haben, unabhängig vom Schweregrad dieser,

wohingegen akute Stenosen eine potentielle Emboliequelle darstellen können. Die transkranielle Dopplersonographie stellt somit ein geeignetes Mittel dar, um die Prognose der Patienten mit akuten Stenosen zu beurteilen.

### **1.3.3. Patienten mit potentiell kardioembolischen Quellen**

Es gibt immer mehr Patienten, die aufgrund des medizinischen Fortschritts bei der Behandlung von Herzerkrankungen ein höheres Alter erreichen. Unter ihnen befindet sich ein nicht unwesentlicher Prozentsatz von Patienten mit potentiellen kardialen Emboliequellen. Diese Patienten haben ein höheres Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden. Tatsächlich sind kardiale Emboliequellen zu 15 - 30 % die Ursache aller ischämischen Schlaganfälle.<sup>38</sup>

Im Jahre 1995 erschien eine Studie, in der Patienten mit potentiellen kardialen Emboliequellen hinsichtlich der Prävalenz von MES untersucht wurden.<sup>38</sup> Es wurden 100 Patienten anhand der transkraniellen Dopplersonographie der linken A. cerebri media über einen Zeitraum von jeweils 30 Minuten überwacht. Alle hatten kardiale Emboliequellen, was individuell mittels transthorakaler bzw. transösophagealer Echokardiographie festgestellt wurde. Eine Stenose der A. carotis interna wurde jeweils dopplersonographisch ausgeschlossen. Außerdem wurde eine Kontrollgruppe von 15 gesunden Personen abgeleitet. Die zu untersuchenden Patienten wurden in 8 Untergruppen aufgeteilt. Dies waren Patienten mit 1. Vorhofflimmern, 2. koronarer Herzkrankheit mit einer Ejektionsfraktion von mehr als 30 % und mindestens 3 Arealen mit Hypokinesie, 3. koronarer Herzkrankheit und einer Ejektionsfraktion von weniger als 30 %, 4. dilatativer Kardiomyopathie, 5. infektiöser Endokarditis, 6. Aortenstenose, 7. Mitralstenose und 8. Ventrikelseptumdefekt. Embolische Signale ließen sich bei 36 % der abgeleiteten Patienten nachweisen. In der Kontrollgruppe traten keine MES auf. Innerhalb der Patientengruppen konnten keine wesentlichen Unterschiede in der Prävalenz der Signale festgestellt werden. Lediglich Patienten mit infektiöser Endokarditis schienen

eine, allerdings statistisch nicht signifikante, Neigung zu höheren Signalzahlen zu haben.

Des Weiteren konnte keine Relation zwischen der Anzahl der Signale und dem Auftreten zerebraler Ischämien hergestellt werden, so daß diskutiert wurde, daß womöglich ein Risiko für zerebrale Ereignisse besteht, in dieser Studie aber kein Zusammenhang hergestellt werden konnte. Es wurde geschlußfolgert, daß MES in dieser Patientengruppe keinen unabhängigen Risikofaktor für rezidivierende Schlaganfälle darstellen, aber auch eingeräumt, daß es noch weiterer Untersuchungen bedarf.

Im Gegensatz hierzu fand man in einer zuvor veröffentlichten Studie, daß Emboli, die bei Patienten aufgezeichnet werden konnten, welche bereits einmal einen Schlaganfall bei bekannter kardialer Emboliequelle erlitten hatten, eine schlechtere Prognose bedingen.<sup>39</sup> Patienten mit künstlichen Herzklappen wurden im Rahmen dieser Studien nicht untersucht.

Die transkranielle Dopplersonographie der A. cerebri media ist somit in der Lage, kardioembolisch verursachte Emboli aufzuzeichnen. Über deren Bedeutung als Risikofaktor für zerebrale Ischämien kann jedoch gegenwärtig noch keine eindeutige Aussage getroffen werden.

#### **1.3.4. Schlaganfallpatienten**

Der ischämische Schlaganfall gehört zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen und stellt neben Herzinfarkt und Tumorleiden in der Bundesrepublik Deutschland die häufigsten Todesursache dar. Mit Hilfe der Dopplersonographie kann man verläßlich mikroembolische Signale dieser Patientengruppe registrieren, allerdings war und ist die prognostische Bedeutung dieser trotz vieler Studien immer noch nicht vollständig geklärt.<sup>39</sup>

Tegeler et al. untersuchten 155 Patienten mit akuten ischämischen Schlaganfällen hinsichtlich des Auftretens von MES.<sup>39</sup> Die Untersuchung wurde über einen Zeitraum von 15 - 60 Minuten durchgeführt. Aufgezeichnet wurden die Signale durch Ableitung der A. carotis communis mittels eines 5 MHz „Continous - Wave“ -



Dopplersystems (CW -Doppler). Die Patienten wurden in verschiedene Untergruppen aufgeteilt. Dies waren 1. Patienten ohne Vorhofflimmern, 2. Patienten mit Vorhofflimmern, 3. Patienten mit bekannter kardiogener Emboliequelle. Als Kontrollgruppe untersuchte man eine Gruppe von 52 gesunden Freiwilligen. Auffällig war, daß bei den Gruppen 2 und 3, also in denen mit Vorhofflimmern und kardiogener Ursache, mehr MES auftraten, als in Gruppe 1. Weiterhin waren die Signalzahlen in allen drei Patientengruppen höher als die in der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse einer zusätzlichen Beobachtung von 66 Patienten über einen mittleren Zeitraum von 407 Tagen als Teil der selben Studie sprechen für eine schlechte Langzeitprognose, hervorgerufen durch transiente ischämische Attacken oder wiederholten Schlaganfall.

In einer weiteren Studie wurden hauptsächlich die Prävalenz der Signale und deren zeitlicher Verlauf, Einfluß der Antikoagulation sowie die Wertigkeit der Signale in Bezug auf die Ätiologie des Schlaganfalls untersucht.<sup>21</sup> Aufgenommen in diese Studie wurden 78 Patienten mit ischämischem Schlaganfall im Stromgebiet der A. carotis interna. Die Dauer der Untersuchung betrug jeweils 30 Minuten bei Aufnahme, nach 24 Stunden und nach weiteren 48 Stunden. Bei 40 der Patienten (51%) waren während der ersten Untersuchung MES nachweisbar. Bei weiteren 9 Patienten, die während der ersten Untersuchung keine MES hatten, konnten solche im zweiten und dritten Untersuchungsgang nachgewiesen werden. Insgesamt hatte die Prävalenz der Signale von Untersuchung 1 bis Untersuchung 3 abgenommen. Bei 18 der 21 Patienten mit Stenose der A. carotis interna traten die Signale ipsilateral auf, bei 5 der 13 Patienten mit potentieller kardiogener Emboliequelle bilateral. Antikoagulation mit einem INR (International Normalized Ratio) im therapeutischen Bereich schien die Prävalenz der MES zu senken. Das heißt, daß Karotisstenosen in der Regel ipsilaterale und kardiogene Quellen bilateral ableitbare Signale bedingen. Des weiteren wurde festgestellt, daß Signale bei Stenosen der Karotiden häufiger auftreten als bei kardialen Ursachen. Es wurde ferner geschlußfolgert, daß immer mehrmals abgeleitet werden sollte, da die Signale nicht gleich in der ersten Untersuchung manifest sein müssen. Die Prävalenz der Signale scheint aber nach dem Akutereignis abzunehmen.

### 1.3.5. Herzklappenpatienten

Von besonderem Interesse ist die Patientengruppe mit künstlichen Herzklappen, da für sie eine besonders hohe Prävalenz an thromboembolischen Komplikationen besteht. Arterielle Embolien sind einer der wichtigsten Gründe für Morbidität und Mortalität nach Implantation von Herzklappen mit einer jährlichen Inzidenz von 2–4% und dem dreifachen relativem Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, verglichen mit Patienten ohne künstliche Herzklappen.<sup>18</sup>

Berger et al. berichteten über die Erfassung von MES mit Hilfe der transkraniellen Dopplersonographie bei Patienten mit künstlichen Herzklappen.<sup>40</sup> Die Signale traten bei Patienten mit mechanischen Herzklappen häufiger auf. Alle Patienten, bei denen über einen Zeitraum von 24 Monaten seit Implantation der Klappe konstant Signalzahlen von mehr als 8 pro Stunde aufgetreten waren, hatten zerebrale Ischämien entwickelt.

In einer Studie von Rams et al. wurden 26 Patienten mit mechanischen Herzklappen in der Aortenposition über die mittlere Dauer von einem Jahr untersucht.<sup>17</sup> Von ihnen wiesen 14 MES auf. Von den Patienten mit MES entwickelten im Untersuchungszeitraum vier neurologische Symptome wie transiente ischämische Attacken und Schlaganfälle.

Man nahm an, daß es sich bei den aufgezeichneten MES um eine Mischung aus Kavitationsblasen und Fibrin - Plättchenaggregaten handelt.

Bezug nehmend auf diese Studie führten Müller et al. eine Untersuchung durch, in der die hohe Rate der MES bei Trägern mechanischer Herzklappen bestätigt werden konnte.<sup>41</sup> Untersucht wurden 100 Patienten, von denen 64 einen Aortenklappenersatz, 31 einen Mitralklappenersatz und 5 einen bivalvulären Ersatz hatten. Zusätzlich wurden 7 Patienten vor und 40 Minuten nach intravenöser Injektion von 250 mg ASS untersucht sowie nach 4 Tagen mit täglich 100 mg ASS per os. Die Untersuchungsdauer betrug jeweils 10 Minuten. Beide Aa. cerebri mediae wurden insoniert. Vor dem Klappenersatz traten nur bei einem der Patienten MES auf. Nach der Operation erhöhte sich die Anzahl der Personen bei denen MES abgeleitet werden konnten auf 54, wobei die Zahl der MES zwischen 1 und 255 schwankte.

Dieser drastische Anstieg zeigt nach Meinung der Autoren, daß die MES durch die künstliche Klappe verursacht werden. Es konnten keine signifikanten Beziehungen zwischen dem Auftreten der MES und Geschlecht, Alter, Art der Herzerkrankung oder Herzrhythmus gefunden werden. Nach Gabe von ASS zeigte sich eine - statistisch allerdings nicht signifikante - Verminderung in der Frequenz der Signale, was auch auf die kleine Anzahl der Probanden zurückzuführen sein kann. Ähnliche Ergebnisse wurden von Grosset et al. ermittelt.<sup>18</sup> Zusätzlich wurde hier das Verhalten der Signalprävalenz nach aorto – koronarer Bypasschirurgie untersucht. Teil nahmen 30 Patienten mit einer Mindestimplantationsdauer der Herzklappen von einem Jahr (Gruppe 1), die alle stabil auf Marcumar eingestellt waren, weitere 30 Patienten, die sowohl präoperativ als auch postoperativ nach Klappenimplantation untersucht wurden (Gruppe 2) und 25 Patienten vor und nach Bypasschirurgie. Als Kontrollgruppe dienten 15 freiwillige, gesunde Personen. In Gruppe 1 hatten 24 Personen mechanische Herzklappen. Bei 20 der Probanden ließen sich MES ableiten (83%). Bei den 6 Trägern mit bioprothetischen Klappen hatten 3 MES (50%). Die Anzahl der aufgezeichneten Signale war bei Patienten mit mechanischer Klappe deutlich höher als bei Patienten mit bioprothetischer Klappe. In Gruppe 2 waren 29 Patienten mit präoperativ entweder bioprothetischer Klappe oder natürlicher Herzklappe vertreten, von denen keiner MES aufwies sowie 1 Patient mit MES, der Träger einer mechanischen Klappe war. Nach dem Klappenersatz steigerte sich die Anzahl der Personen mit MES auf 9 am ersten postoperativen Tag und auf 20 am fünften Tag nach der Operation. In der Gruppe der Bypasspatienten konnte von den 25 teilnehmenden Personen, für 6 der 8 Patienten, die präoperativ MES hatten, eine kardiale Ursache bzw. eine Stenose der A. carotis interna festgestellt werden. Weder die Häufigkeit des Auftretens von Signalen noch deren Anzahl änderte sich im Verlauf der Studie. Auch die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, daß die Klappen als Ursache der MES zu sehen sind. Des weiteren fand man, daß die Anzahl der Signale bei Patienten mit mechanischen Klappen signifikant höher war als bei Patienten mit biologischen Klappen. Die Autoren wiesen darauf hin, daß ein weiteres Einsatzgebiet für die Dopplersonographie die Möglichkeit der Bestimmung der Embolirate neuer Klappen, sowohl in künstlichen Modellen als auch in frühen Patientenstudien sein könnte.

Eicke et al. veröffentlichten eine Studie, die sich ebenfalls mit der Prävalenz des Auftretens von MES beschäftigte.<sup>42</sup> Untersucht wurden 60 Probanden, die in Subgruppen 1. mit Vorhofflimmern, 2. mit künstlicher Herzklappe und Vorhofflimmern und 3. mit künstlicher Herzklappe ohne Vorhofflimmern unterteilt wurden. Als Kontrollgruppe dienten 20 gesunde Personen. In Gruppe 1 betrug die Prävalenz der Signale 15%, in den Gruppen 2 und 3 50%. Die MES der Gruppen 2 und 3 hatten außerdem eine höhere Signalintensität, was auf unterschiedliches embolisches Material hindeutet.

Die höhere Prävalenz dieser Signale, schien aber keinen prognostischen Wert hinsichtlich der Entwicklung klinischer Symptome zu haben.

Eine andere Arbeit beschäftigte sich mit den Unterschieden zwischen den verschiedenen Klappentypen in Bezug auf deren Eigenschaft, MES zu generieren sowie deren Signalcharakteristik.<sup>20</sup> . Verglichen wurden die Charakteristika der Signale von 179 Patienten mit 3 verschiedenen Klappentypen (Björk - Shiley, Medtronic Hall, Carpentier - Edwards). Es wurde festgestellt, daß sich die Prävalenz der MES zwischen den 3 verschiedenen Klappentypen unterscheidet.

Diese Ergebnisse konnten von der selben Arbeitsgruppe in einer erneuten Studie bestätigt werden.<sup>43</sup> Untersucht wurden 77 Patienten mit Björk – Shiley – Monostrut Klappen, 61 mit Medtronic – Hall Klappen, 25 Patienten mit ATS Klappen, 50 Patienten mit Carbomedics Klappen, 14 Patienten mit Carpentier – Edwards standard und 30 Patienten mit Carpentier – Edwards supraannular. Jeder Patient wurde einer 30 - minütigen Untersuchung der rechten A. cerebri media unterzogen. Alle Patienten waren im therapeutischen Bereich thrombolysiert. Es fanden sich beträchtliche Unterschiede in der Anzahl der MES, die bei den verschiedenen Klappentypen aufgezeichnet werden konnten. Hinsichtlich klinischer Konsequenzen der MES jedoch, gab es ebenso wie in der oben erwähnten Studie bei einer Gesamtrate zerebraler Ischämien von 16 % keinerlei Unterschiede zwischen den 6 verschiedenen Klappentypen. Ein bedeutendes Ergebnis dieser Studie besteht somit darin, daß die Anzahl der MES vom Klappentyp abhängig ist, die Prävalenz neurologischer Symptome aber unabhängig vom Klappentyp zu sein scheint.

### 1.3.5.1. Klinische Relevanz der Signale

MES stellen bei Patienten mit mechanischem Klappenersatz ein häufig auftretendes Phänomen dar. Desweiteren weiß man, daß einer der Hauptgründe für die Morbidität und Mortalität in dieser Patientengruppe kardioembolische Komplikationen, wie zum Beispiel transitorische ischämische Attacken oder ein kompletter Schlaganfall sind. Die Frage ist somit naheliegend, ob der Nachweis vermehrt auftretender MES nach Klappenersatz als Risikofaktor für zerebrale Ischämien zu sehen ist. Die Frage nach der klinischen Relevanz der MES ist nicht pauschal zu beantworten und immer noch Gegenstand intensiver Forschung. Heute tendiert man zumeist dahin, diesen Signalen keine klinischen Konsequenzen zuzuschreiben.<sup>19,20, 42, 43, 44,45,46</sup>

So fanden Untersuchungen statt, die den Anstieg der Dopplerintensität fester und gasförmiger Mikroemboli bekannter Größe verglichen haben.<sup>30</sup> Hierbei wurde der Anstieg der Doppleraktivität bei Passage von soliden als auch gasförmigen Emboli gemessen und mit dem Anstieg der Doppleraktivität von Emboli bekannter Größe verglichen. Es ergab sich, daß gasförmige Emboli aufgrund der höheren Impedanz eine viel höhere Signalamplitude haben als korpuskuläre Emboli vergleichbarer Größe, daß also gasförmige Emboli wesentlich kleiner sind als korpuskuläre Aggregate mit gleichem Aktivitätsanstieg. Signalamplituden typisch für MES müssen also, sollen die MES keine neurologischen Ausfälle auslösen, von Emboli hervorgerufen werden, die gasförmiger Genese sind.

Ausgehend von der Annahme, daß die MES gasförmig sind wären sie so klein, daß sie ohne Schaden zu verursachen durch das Gefäßsystem des Gehirns gelangen könnten.<sup>15,29,37,42,45,46,47, 48</sup> Somit würden sie keine Ischämien nach sich ziehen. Geht man davon aus, daß sie aus geformten Bestandteilen bestehen, so wären diese so groß, daß sie zu Obstruktionen von Kapillaren führen würden, vorausgesetzt die Lebenszeit dieser geformten Aggregate läßt einen Transport in die zerebrale Zirkulation zu.<sup>23,41,62</sup>

Die Ergebnisse mehrerer Studien machen es wahrscheinlich, daß MES, obwohl diese bei Klappenträgern sehr häufig nachweisbar sind, tatsächlich keine klinischen Folgen zu haben scheinen.<sup>20,42, 43,45,46,49</sup>

Die Ergebnisse der Arbeitsgruppe Georgiadis et al. legen ebenfalls diese Schlußfolgerung nahe.<sup>20,43</sup> In zwei verschiedenen Studien wurden die Unterschiede in den Signalprävalenzen verschiedener Klappentypen evaluiert. In beiden Studien kam man zu dem Ergebnis, daß zwar deutliche Unterschiede hinsichtlich der Signalfrequenzen bestehen, die neurologische Komplikationsrate davon aber völlig unbeeinflusst zu sein scheint. Dies spricht dafür, daß den MES keine klinische Bedeutung zukommt.

In einer weiteren Studie, welche die Prävalenz von MES bei kindlichen Klappenträgern evaluierte, konnten Georgiadis et al. ebenfalls keinerlei klinische Auswirkungen der bei dieser Patientengruppe mit einer signifikant höheren Prävalenz auftretenden Signale feststellen.<sup>46</sup> Das vermehrte Auftreten von MES wurde zum einen der höheren Pulsfrequenz mit dementsprechend öfter auftretenden Klappenaktionen und zum anderen der geringeren Körpergröße der Kinder zugeschrieben mit daraus resultierenden kürzeren Entfernungen vom Entstehungsort der MES bis zur A. cerebri media, wo sie registriert wurden. Dies wiederum unterstützt die Vermutung eines gasförmigen Ursprungs der Signale. Da die Lebensdauer von Gasbläschen, die an Herzklappen entstehen würden, sehr kurz ist, würde die Signalfrequenz mit zunehmender Entfernung rapide abnehmen. Da bei Kindern die Entfernung zum Registrierungsort in der A. cerebri media aber wesentlich kleiner ist als bei Erwachsenen, kann man für Signale gasförmigen Ursprungs einen Anstieg der Signalfrequenz erwarten.

Nicht alle Autoren sind der Meinung, daß den MES bei Trägern künstlicher Herzklappen keine Bedeutung zukommt. Braekken et al. untersuchte die Inzidenz der Signale an Klappenträgern gleicher Klappentypen hinsichtlich verschiedener Patienten- und Klappencharakteristika.<sup>19</sup> Er fand, daß Patienten mit Amaurosis fugax, transienten ischämischen Attacken oder komplettem Schlaganfall im Vergleich zu asymptomatischen Patienten höhere Zahlen zerebraler MES aufwiesen.

Eine Untersuchung von Sliwka et al. kam zum gleichen Ergebnis.<sup>50</sup> Es wurden 179 Patienten unmittelbar postoperativ nach Klappenersatz (1 – 33 Tage nach der Operation, 100 Patienten) bzw. ca. 1 Jahr postoperativ (10 – 13 Monate nach der Operation, 79 Patienten) untersucht. Die Signale wurden ausschließlich von der linken A. cerebri media abgeleitet. Auch hier stellte sich heraus, daß in der

postoperativen Phase symptomatische Patienten eine signifikant höhere Anzahl von MES aufwiesen. Allerdings konnte auch diese Studie keine sichere Abgrenzung dahingehend vorneh-

men, ab welcher Anzahl von MES ein Patient symptomatisch wird. So wurde zum Beispiel insbesondere auf einen Patienten mit über 100 MES während der 15 minütigen Untersuchungszeit hingewiesen, der trotz der immensen Anzahl der MES keinerlei neurologische Ausfälle oder neuropsychologische Auffälligkeiten zeigte. Die Autoren diskutierten die Möglichkeit, daß MES subklinische Schäden hinterlassen können. Hierbei beriefen sie sich auf eine post - mortem Studie an Patienten mit kardiopulmonalem Bypass, die keinerlei klinisch erfaßbare Gehirnschäden hatten. In pathologischen Untersuchungen der Gehirne dieser Patienten fanden sich jedoch multiple kapilläre bzw. arterioläre Dilatationen, die auf stattgehabte Luft- oder auch Fettembolien hinwiesen. In einem der Gehirne fand man Schätzungsweise 15 Millionen dieser Läsionen.

Hierzu muß erläuternd gesagt werden, daß auch während Operationen mit kardiopulmonalem Bypass und künstlicher Oxygenierung des Blutes häufig MES abgeleitet werden konnten.<sup>11</sup>

Dies zeigt, daß die Frage nach der klinischen Relevanz der MES immer noch nicht vollständig geklärt ist und auf diesem Gebiet noch weitere intensive Forschungen nötig sind.

#### **1.3.5.2. Korrelation des Signalverhaltens zu Veränderungen im Gerinnungssystem**

Ausgehend von der Tatsache, daß sowohl die klinische Relevanz der MES als auch die Zusammensetzung der MES noch strittig sind, könnte das Wissen um den Einfluß der Therapie mit Antikoagulantien bzw. Thrombozytenaggregationshemmern einen wichtigen Beitrag zur Klärung noch offener Fragen leisten.

Sliwka et al. untersuchten 100 Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall.<sup>21</sup>

Die Untersuchungen fanden für jeweils 30 Minuten bei Aufnahme, nach 24 Stunden und nach weiteren 48 Stunden statt. Nach Ausschluß von 22 Patienten aus der Studie wiesen von den verbleibenden 78 Teilnehmern 41 MES bereits bei der ersten

Untersuchung auf. Weitere 9 der übrigen 47 wiesen in den späteren Ableitungen MES auf. Unter den Patienten befanden sich 21 mit Karotisstenose und 13 mit potentieller kardialer Emboliequelle. Bei Aufnahme wurden bereits 37 der Patienten mit Antikoagulantien behandelt. Die Anzahl der Probanden mit MES in dieser Gruppe wurde mit der Anzahl derer mit MES in der Patientengruppe ohne Antikoagulation verglichen. Die Prävalenz der Signale war unter Antikoagulation niedriger (32% versus 46%).

Dies bedeutet, daß die Behandlung mit Antikoagulantien in der untersuchten Population zu einer Abnahme der Prävalenz der Signale geführt hat. Es handelt sich in dieser Studie aber nicht um Patienten mit künstlichen Herzklappen, so daß die Frage, ob die Ergebnisse der Studie auch für diese Untergruppe gültig sind, zunächst offen bleiben muß.

Um spezielle Aussagen über die Signalprävalenz klappentragender Patienten unter Marcumartherapie machen zu können, untersuchte man 5 Patienten, die Symptome rezidivierender zerebraler Ischämien aufwiesen.<sup>51</sup> Der Grad der Antikoagulation bewegte sich zwischen 3,0 und 4,3 (INR). Zusätzlich zur Ableitung der MES von beiden Aa. cerebri mediae wurden verschiedene Blutparameter überprüft. Dies waren der Thrombin - Antithrombin - Komplex, Fibrinopeptid A, D- Dimer und  $\beta$ -Thromboglobulin (BTG). Die Werte der ersten drei Parameter waren bereits unter Marcumar allein im normalen Bereich. BTG war um das 2- 3 fache erhöht, was auf Plättchenschädigung, z. B. an der künstlichen Klappe hinweisen kann.

Ähnliche Hinweise ergaben sich aus verschiedenen anderen Studien.<sup>28,62,63</sup> Es wurden Messungen nur mit Kumarintherapie, unmittelbar nach intravenöser Injektion von 500 mg ASS und nach 100 mg ASS über 10 Tage per os bzw. 5000 IE Heparin über 10 Tage intravenös durchgeführt. Es zeigte sich, daß keinerlei Zusammenhänge zur Signalfrequenz festgestellt werden konnten und es keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Arten der Antikoagulation bzw. Thrombozytenaggregationshemmung gab.<sup>51</sup>

Georgiadis et al. untersuchten eine größere Gruppe von Patienten.<sup>16</sup> Einhundert- undzwanzig Personen mit verschiedenen Klappentypen wurden 30 Minuten lang mittels transkranieller Dopplersonographie untersucht. Ermittelt wurden außerdem die Blutwerte für den Thrombin - Antithrombin - Komplex, AT III und das D- Dimer.



Auch hier konnten keine Korrelationen zu Veränderungen im Gerinnungssystem festgestellt werden.

Auch in anderen Studien kam man zu dem Ergebnis, daß kein Zusammenhang zwischen dem Grad der Antikoagulation und der Anzahl der MES besteht.<sup>17,18,19,20,45</sup>

Lediglich Müller et al. berichteten über einen Zusammenhang.<sup>41</sup> Es wurden bei 7 Patienten 10 min vor intravenöser Injektion von 250 mg ASS, 40 min danach und nach 4 Tagen 100 mg ASS täglich per os MES abgeleitet. Bei 5 der 7 Patienten waren nach intravenöser Injektion weniger MES ableitbar. Nach 4 Tagen oraler Gabe zeigten

ebenfalls 5 Patienten eine geringere Embolizahl. Diese Ergebnisse waren aber aufgrund der geringen Fallzahl statistisch nicht signifikant.

Die Tatsache, daß die Signalprävalenz bei Klappenträgern nicht von der Antikoagulation abhängt, spricht einerseits für MES gasförmiger Genese, was allerdings, in Bezug auf das vorherige Kapitel, bedingen würde, daß diesen wahrscheinlich keine klinische Relevanz zukommt.<sup>6,17,18,19,20,45</sup>

Die Zusammensetzung der MES bleibt Gegenstand heftiger Kontroversen.

### **1.3.5.3. Material der mikroembolischen Signale**

Für gasförmige Strukturen als Ursache der MES bei Herzklappenpatienten sprechen die Ergebnisse einer von Kaps et al. veröffentlichten Studie.<sup>47</sup> Von der Voraussetzung ausgehend, daß derartige klinisch stumme MES gasförmig sind und möglicherweise durch Kavitation an den Klappen entstehen, vermutete man, daß die Anzahl dieser auf eine Änderung der Sauerstoffkonzentration des Blutes reagieren könnte. Man verabreichte daher den Probanden 100%-igen Sauerstoff über eine Gesichtsmaske. Tatsächlich verringerte sich die Anzahl der registrierten Emboli erheblich.

Eine weitere diese Ergebnisse bestätigende Studie wurde von Droste et al. veröffentlicht.<sup>48</sup> Die Autoren berichten über eine Untersuchung an 20 Patienten mit mechanischer Herzklappe, 78 Patienten mit bekannter potentieller Ursache für arterielle Emboli (Stenosen oder Plaques der Aa. carotis communis und interna, A.

cerebri media, A. cerebri posterior, A. basilaris, A. vertebralis) und 20 gesunden Kontrollpersonen. Es wurden mittels transkranieller Dopplersonographie kontinuierlich eine Stunde lang die Signale entweder der A. cerebri media oder der A. cerebri posterior abgeleitet. Während dieser Zeit atmeten die Patienten 30 Minuten lang normale Raumluft und weitere 30 Minuten zusätzlich 6 Liter Sauerstoff über eine locker sitzende Gesichtsmaske. Die Untersuchung ergab unter Sauerstoff eine signifikante Abnahme der Signalfrequenz bei Patienten mit künstlichen Herzklappen ( $p = .002$ ), aber nicht bei den Patienten mit bekannter Emboliequelle. Dies spricht einerseits dafür, daß die in Zusammenhang mit mechanischen Herzklappen auftretenden Signale gasförmiger Genese sind und andererseits dafür, daß gasförmige von korpuskulären Signalen mittels Inhalation von Sauerstoff unterschieden werden können. Nach Meinung der Autoren scheint Sauerstoff den Effekt der Kavitationsblasenbildung zu unterdrücken oder deren Auflösung bzw. Kollaps zu beschleunigen.

Auch Georgiadis et al. berichteten über eine exponentielle Abnahme der Signanzahl nach Gabe von 100 % - igem Sauerstoff.<sup>52</sup> Nach Meinung der Autoren handelt es sich im Falle von MES an künstlichen Herzklappen um Kavitationsblasen, die aus Stickstoff bestehen.

Zu dieser Annahme veranlaßten sie die Ergebnisse einer Studie, in der nachgewiesen werden konnte, daß die Gabe von Sauerstoff zu einer exponentiellen Abnahme der Stickstoffkonzentration in den Alveolen führt.<sup>53</sup> Nach nur einer Minute sind bereits ungefähr 83 % der Stickstoffkonzentration der Alveolen beseitigt. Jede weitere Minute führt zu einer weiteren Abnahme der Konzentration um ca. 9 %. So werden ungefähr 3 Minuten benötigt, um den Alveolarraum völlig vom Stickstoff zu befreien. Während dieser Zeit findet gleichzeitig das Auswaschen des Gases aus dem Blut statt, was auch hier zu einer exponentiellen Abnahme dessen Konzentration führt. Binnen 3 Stunden sind 90 % des Blutes gereinigt. Ausgehend von der Annahme, daß MES aus Stickstoff zusammengesetzt sind, würde man also unter Sauerstoff eine exponentielle Abnahme in deren Anzahl erwarten, was mit den Ergebnissen der oben erwähnten Studie übereinstimmt.

Zwei Patienten mit künstlichen Herzklappen wurden vor Kompression in einer Druckkammer bei einem Druck von 2.4 Atmosphären und nach Dekompression mittels transkranieller Dopplersonographie der Arteria cerebri media und der Arteria carotis interna untersucht.<sup>23</sup> Während der Kompressionsphase nahm die Anzahl der MES deutlich zu, was für den gasförmigen Ursprung der Signale sprechen könnte. Eine Erklärung für dieses Phänomen wurde zwar nicht geliefert, es wäre aber denkbar, daß eine aufgrund des Druckes höhere Konzentration gelösten Stickstoffes im Blut und somit die Möglichkeit vermehrter Kavitationsblasenbildung besteht.

Auch weitere Studien erbrachten schlagkräftige Argumente dahingehend, daß die bei Herzklappenträgern zu registrierenden MES gasförmiger Genese sind. Dauzat et al. untersuchten 7 Klappenträger mit neurologischen Symptomen und 65 asymptoma-tische Klappenträger.<sup>15</sup> Als Ergebnis schlußfolgerten sie, daß Kavitation während der Klappenöffnung und des Klappenschlusses die plausibelste Erklärung für die abzuleitenden Signale darstellt. Dies würde dementsprechend bedeuten, daß diese MES gasförmig sind.

Es wurden in vitro Untersuchungen durchgeführt, die zeigen, daß ableitbare MES auch in Abwesenheit korpuskulärer Blutbestandteile an mechanischen Herzklappen auftreten.<sup>29</sup> In das hierfür verwendete System wurde eine „Bjork – Shiley Monostrut Klappe“ in die Aortenposition eingepaßt. In der Mitralposition befand sich eine trivalvuläre Kontrollklappe. Das Blut wurde durch Natriumchloridlösung ersetzt. Mit einem Nicolet TC-2000 Ultraschallgerät wurde an verschiedenen Punkten vor und nach der mechanischen Klappe der Fluß gemessen. Es wurden für alle Versuchsanordnungen hinter der Aortenklappe Signale registriert, die denen gleich sind, die während klinischer Studien an Herzklappenpatienten abgeleitet wurden. Zusätzlich wurden Signale mit Dämpfung des Klappenschlusses abgeleitet. Die Dämpfung des Klappenschlusses reduziert die Anzahl der MES um 80 %. Hieraus wurde geschlußfolgert, daß die Anzahl der entstehenden MES abhängig von der Energiestreuung beim Klappenschluß ist. Da sie in Abwesenheit geformter Blutelemente entstanden sind, müssen sie gasförmig sein.

Zu dem Ergebnis, daß MES, die bei Trägern mechanischer Herzklappen abzuleiten sind, eine höhere Signalintensität verglichen mit Signalen von Patienten ohne

Klappenersatz haben, kamen Eicke et al.<sup>42</sup> Sie untersuchten 20 Patienten mit Vorhof-flimmern (Gruppe I), 20 mit künstlicher Herzklappe und Vorhofflimmern (Gruppe II) und 20 mit künstlicher Herzklappe ohne Vorhofflimmern (Gruppe III). Die Signalintensitäten in Gruppe II und III waren höher als die der Gruppe I. Daraus schlußfolgerten sie, daß die Signale in Gruppe II und III durch anderes Material als die in Gruppe I hervorgerufen wurden.

Da aus einer anderen Studie bekannt ist, daß gasförmige Emboli höhere Signalintensitäten ergeben als korpuskuläre Emboli, liegt die Vermutung nahe, daß die MES der Gruppen II und III durch gasförmige Emboli hervorgerufen wurden.<sup>30</sup> Nicht alle Autoren kommen jedoch zu Ergebnissen, die eine gasförmige Genese der Signale unterstützen, sondern vielmehr die Möglichkeit eines korpuskulären Ursprungs der Signale zu bestätigen scheinen.

Oben wurde eine Studie zitiert, bei der Patienten nach Gabe von ASS untersucht wurden.<sup>41</sup> Ergebnis war eine, allerdings nicht signifikante, Tendenz zu niedrigeren Signalfrequenzen. Dies würde für einen korpuskulären Ursprung der MES sprechen, z.B. für Thrombozytenaggregate.

Für den Standpunkt, daß die MES möglicherweise durch thrombotisches Material hervorgerufen werden, spricht auch eine weitere Studie. Goodman et al. untersuchten die neueste Generation künstlicher Herzklappen in Bezug auf deren Thrombogenität.<sup>62</sup> Mittels hochauflösender low - voltage Rasterelektronenmikroskopie wurden die Oberflächen von Herzklappen untersucht. Hierbei fand sich eine rauhe, komplex dreidimensionale Struktur der Herzklappenoberfläche mit Unebenheiten im Nano - bis Mikrometerbereich. Die Untersuchung der Anlagerungen an die Klappen fand in Gegenwart von 1 mg/ml Albumin statt. Man stellte fest, daß Thrombozyten aktiviert werden und sich, dicht der Mikrostruktur der Klappen folgend, an deren Oberfläche anlagern, und zwar so dicht, daß es unwahrscheinlich ist, dies mit einer normalen Rasterelektronenmikroskopie festzustellen. Das heißt, daß die Klappen in der Lage sind, Thrombozyten zu aktivieren und so möglicherweise korpuskuläre Embolien bedingen können, die auch Ursache der MES sein könnten.

Auch wenn die meisten Studien einen gasförmigen Ursprung der Signale nahe legen, darf man Möglichkeiten, die auf eine korpuskuläre Genese der Signale

hinweisen, nicht außer Acht lassen, so daß weitere Forschung nötig ist, um mehr Klarheit zu erreichen.

#### **1.4 Ziel der Arbeit**

Arterio - arterielle Embolien stellen eine bedeutende Ursache für Morbidität und Mortalität nach Herzklappenimplantation dar. Berücksichtigt man die Tatsache, daß auf der Welt jährlich etwa 75000 künstliche Herzklappen implantiert werden, stellt dies einen bedeutenden sozioökonomischen Faktor dar.

Ziel dieser Arbeit ist es, herauszufinden, ob MES tatsächlich durch die implantierten Klappen verursacht werden und wie sich die Prävalenz der Signale im zeitlichen Verlauf entwickelt. Ferner soll die Arbeit zur weiteren Klärung der klinischen Relevanz der Signale und deren Zusammenhang mit verschiedenen Patientenparametern beitragen.

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1. Patienten**

#### **2.1.1. Demographische Daten**

Im Rahmen dieser Studie wurden 33 Patienten über den Zeitraum von 6 Monaten untersucht, 24 Männer und 9 Frauen. Ihr mittleres Alter betrug  $64 \pm 2$  Jahre (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung). Alle Patienten waren zum geplanten kardiochirurgischen Eingriff mit künstlichem Klappenersatz in die Klinik für Herz – und Thoraxchirurgie der Universitätsklinik Halle – Wittenberg aufgenommen worden.

Jeder der Patienten wurde gründlich über das Ziel sowie die Durchführung der geplanten Untersuchungen aufgeklärt und gab sein schriftliches Einverständnis zur Durchführung der Untersuchungen.

#### **2.1.2. Klappentypen und Klappenpositionen**

Welcher Klappentyp dem Patienten implantiert werden sollte, unterlag ausschließlich der Entscheidung des zuständigen herzchirurgischen Teams und war uns zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung nicht bekannt.

Es wurden ATS- (n=18), St. Jude Medical - (SJM, n=12) und Carbo Medics - Klappen (CM, n=3) implantiert. Davon wurden siebenundzwanzig in der Aortenposition und zwei in der Mitralposition eingesetzt. In vier Fällen wurde sowohl die Aortenklappe als auch die Mitralklappe ersetzt.

## **2.2. Methoden**

### **2.2.1. Zusatzuntersuchungen**

Bei jedem Probanden wurde präoperativ eine Echokardiographie sowie eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Desweiteren fand eine routinemäßige Untersuchung der hirnersorgenden Arterien mittels "continious wave" Dopplersonographie und transkranialer Dopplersonographie statt. Art und Ausmaß der Antikoagulation stellte einen weiteren Punkt unseres Interesses dar. Zu jeder Untersuchung wurden die International Normalized Ratio (INR) der Patienten bestimmt. Keiner der Patienten erhielt Thrombozytenaggregationshemmer.

### **2.2.2. Neurologischer Status**

Jeder Untersuchungsgang beinhaltete eine genaue neurologische Untersuchung des Patienten sowie eine kontinuierliche bilaterale transkraniale Ableitung beider Aa. cerebri mediae über transtemporale Schallfenster. Die neurologische Untersuchung umfaßte eine Prüfung der Funktion aller Hirnnerven, die Prüfung der physiologischen und pathologischen Reflexe, der Motorik, der Oberflächen- und Tiefensensibilität sowie der Koordination und des Gleichgewichts. Auch anamnestische Angaben wie plötzlich aufgetretene Sprachstörungen, Sehstörungen, Schwindelattacken, Mißempfindungen, plötzlich aufgetretene Schwäche in den Extremitäten oder das plötzliche Auftreten von Doppelbildern und die Frage nach Gesichtsfeldausfällen waren Bestandteil der Untersuchung.

## **2.2.3 Transkranielle Dopplersonographie und mikroembolische Signale**

### **2.2.3.1 Ableitung der Signale**

Die Arteria cerebri media wurde bilateral abgeleitet. Wir verwendeten 2 MHz Sonden eines Vierkanaldopplersonographen (Multi-Dop X4) der Firma DWL, Sipplingen, Deutschland.

Die Verstärkung des Dopplersignals wurde so eingestellt, daß das Signal in einer hellblauen Farbe auf dem Bildschirm erschien, um auftretende MES besser im Spektrum erkennen zu können.

Die Daten jeder einzelnen Sitzung wurden auf "Digitalen Audio Tapes" (DAT - Bänder) gespeichert, um die Daten auch nachträglich erneut beurteilen zu können. Zusätzlich wurden 20 zufällig ausgewählte Aufzeichnungen einem unabhängigen, erfahrenen Untersucher, der zu den klinischen Details der Studie keine Informationen erhalten hatte, zur nochmaligen Analyse vorgelegt.

Die Dauer der Ableitung betrug pro Sitzung eine Stunde. Die Arteria cerebri media wurde beidseits in 2 Tiefen mit einem Abstand von 5 mm zwischen 45 mm und 55 mm abgeleitet. Die Messung in zwei Tiefen wurde durchgeführt, um über die Zeitdifferenz des Erscheinens der MES in den beiden Meßtiefen die Unterscheidung zwischen Artefakten und wirklichen MES sicher treffen zu können.<sup>61</sup>

Hierfür wählten wir die Möglichkeit der transtemporalen Ableitung. Der Verlauf der Arteria cerebri media im Bereich der Schläfenregion liegt in einem Winkel von 0° – 30° in Bezug zur Schädelkalotte und verläuft somit fast senkrecht zu dieser. Bevorzugt wird die transtemporale Ableitung, weil hier in der Regel dünne Knochenstellen - „Schall- oder Knochenfenster“ - zu finden sind, die der Ultraschall ohne größere Abschwächung und Reflexion durchdringen kann. Normal dicker Schädelknochen erfüllt diese Voraussetzungen nicht. Falls diese dünnen Stellen im Knochen nicht vorhanden oder ebenfalls verdickt sind, kann dies, wie oft bei älteren Menschen, ein Problem bei der Erfassung der Signale darstellen beziehungsweise dies vollkommen unmöglich machen.



Als Hauptkriterium beim Einstellen des Flußbildes galt die Ableitung der größtmöglichen Dopplerintensitäten für jede Seite und nicht der beidseits möglichst gleich große Haut-Sondenwinkel.

Die Analyse erfolgt über das Dopplerprinzip, das heißt über die Frequenzverschiebung, die bei Reflexion einer Welle von einem bewegten Körper entsteht. Die größten Frequenzunterscheide und somit größten Dopplersignale werden registriert, wenn der Beschallungswinkel genau mit dem Gefäßverlauf übereinstimmt. Wenn der Ableitungswinkel zwischen 0 und 30 Grad differiert, entspricht dies einem maximalen Fehler von 15 %.<sup>3</sup>

Stellt man also beidseits die größtmöglichen Signale ein, so kann man davon ausgehen, daß man das Gefäß im bestmöglichen Winkel beschallt und somit die genauesten Ergebnisse erhält bzw. die geringsten Fehler auftreten. Deshalb bevorzugten wir diese Methode, da sie aufgrund möglicher anatomischer Variationen im Gefäßverlauf beider Seiten, weitaus genauer als das gleichseitige Einstellen des Haut – Sondenwinkels ist.

### 2.2.3.2 Identifizierung der Signale

Die Analyse wurde nach den allgemein anerkannten Kriterien durchgeführt.<sup>55</sup> Die Signale mußten ein typisches harmonisches Erscheinungsbild haben. Die Signale, die aus den beiden Ableitungstiefen der selben Seite registriert wurden, durften nicht gleichzeitig auftreten, sondern mußten zeitlich versetzt erfolgen, der Anstieg der Intensität mußte mindestens 4 dB über der Hintergrundaktivität liegen, die Signale durften nur von kurzer Dauer sein und mußten in zufälliger Reihenfolge im Herzzyklus erscheinen (Abbildungen 1 und 2).

Während jeder Sitzung war ein erfahrener Untersucher anwesend, der die registrierten MES sofort auf ihre Echtheit überprüfen konnte. Hierbei stützte er sich vor allem auf das typische akustische Erscheinungsbild, welches als Geräusch ähnlich dem Entkorken einer Weinflasche, nur höherfrequent, beschrieben werden könnte. Dies ist besonders wichtig, da trotz verbesserter Technik der automatischen Registrierung von MES, diese Geräte immer noch viele Artefakte aufzeichnen.<sup>56,57,58,59</sup>

Solche Artefakte können zum Beispiel verursacht sein durch Reiben der Sonden gegen das Haar des Patienten, elektrische Interferenzen, Gesichtsbewegungen, Schlucken oder Husten (Abbildungen 3 – 6).

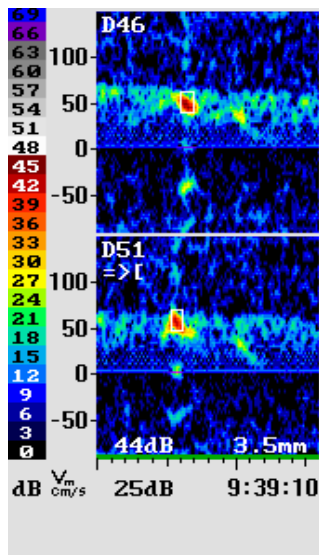


Abbildung 1: Ableitungsspektrum der rechten A. cerebri media in einer Tiefe zwischen 46 mm und 51 mm. Der rote Punkt kennzeichnet das Auftreten eines Embolus im Spektrum. Während der Ableitung war ein typisches Geräusch hörbar.

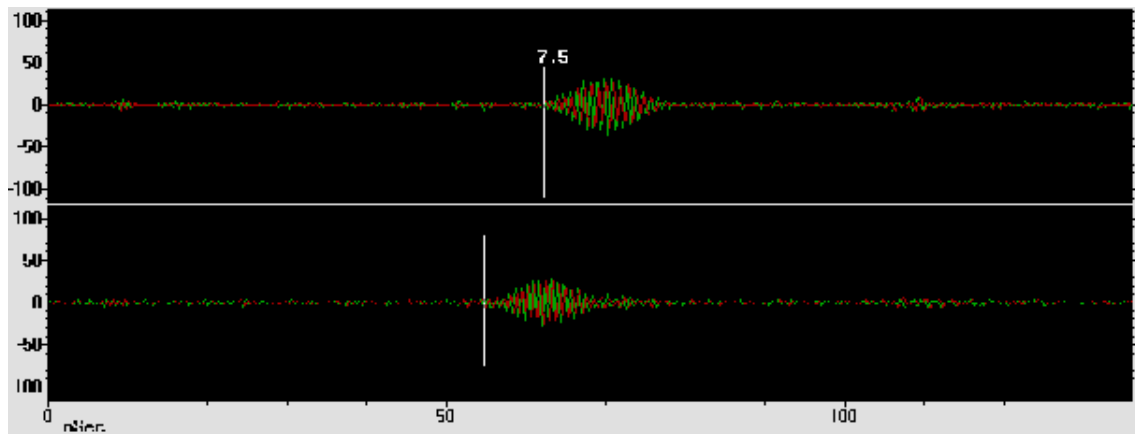


Abbildung 2: Die Aufschlüsselung der Wellenform des Signales aus Abbildung 1. Deutlich zu erkennen ist die zeitliche Verschiebung des Auftretens in den beiden Ableitungstiefen (7.5 ms).

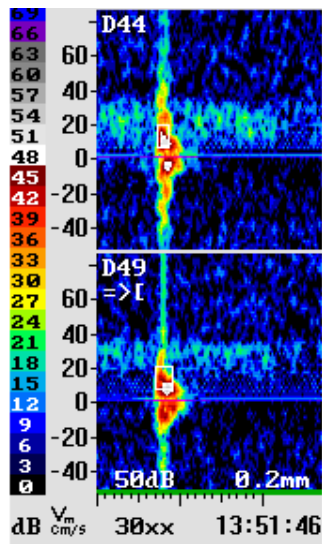


Abbildung 3: Deutliches Signal im Spektrum der Ableitung der rechten A. cerebri media.  
 Das Signal ist in beide Flußrichtungen (über und unter der Nulllinie) ableitbar.  
 Es handelt sich um ein Artefakt, das durch kurze Bewegung der Sonde durch den Patienten hervorgerufen wurde.

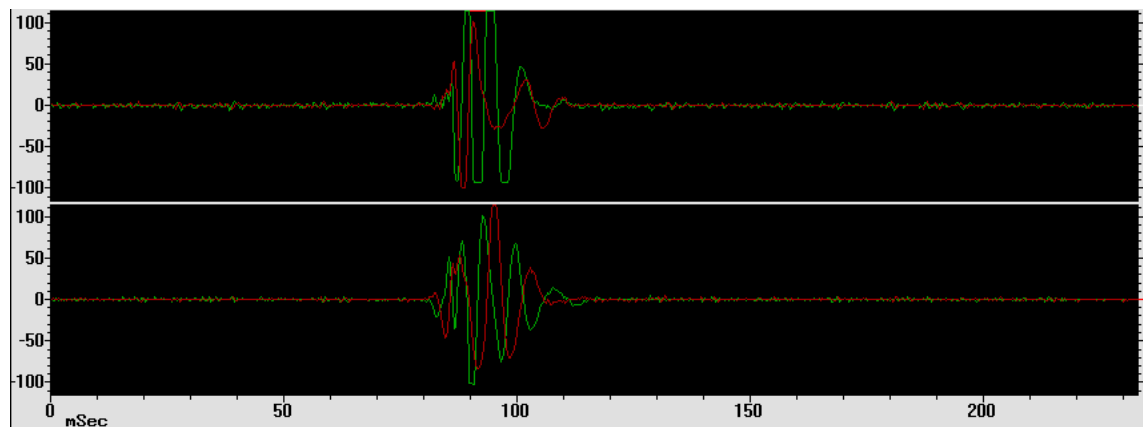


Abbildung 4: Die Wellenform des Signals ist ähnlich dem eines Embolus. Es zeigt sich jedoch keine zeitliche Verzögerung zwischen den Ableitungen der beiden Untersuchungstiefen.

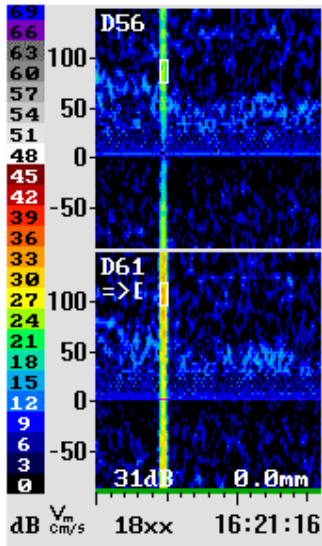


Abbildung 5: Wiederum Auftreten eines Signales in der Ableitung der rechten A. cerebri media.

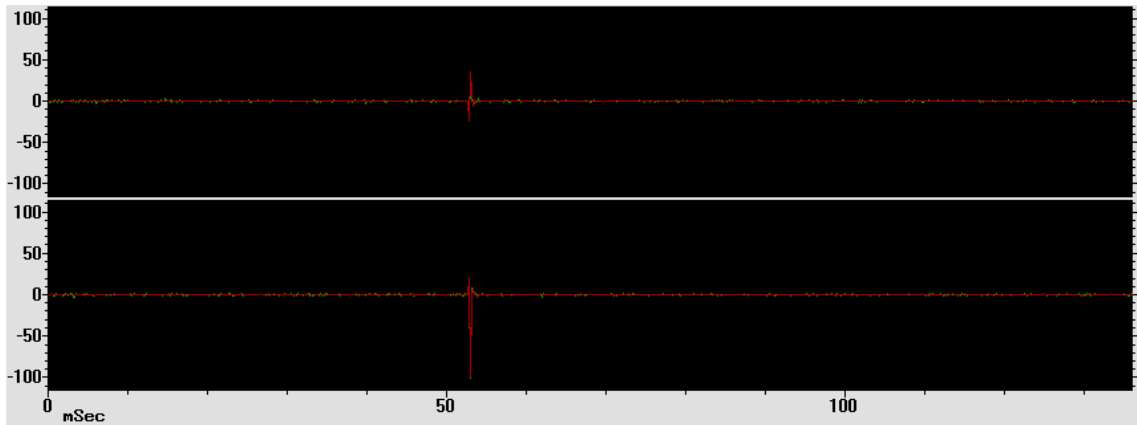


Abbildung 6: Wellenform des betreffenden Signales. Es handelt sich um ein Artefakt, das durch Berührung der Sonde ausgelöst wurde.

#### **2.2.4 Zeitplan**

Der zeitliche Ablauf der Untersuchungen war so gestaltet, daß alle Patienten ein oder zwei Tage vor der geplanten Operation, einen Tag nach der Operation, fünf Tage danach, nach drei Monaten und nach sechs Monaten nach oben beschriebenem Protokoll untersucht wurden.

Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung, also präoperativ, erhielt keiner der Patienten eine Behandlung mit blutgerinnungshemmenden Medikamenten. Am ersten postoperativen Tag erhielten alle Patienten intravenöses Heparin. Am fünften postoperativen Tag wurden unterschiedliche Kombinationen von Heparin und Marcumar gegeben, während nach drei Monaten und nach 6 Monaten alle Patienten Marcumar erhielten.

## 2.3 Statistische Auswertung

In der statistischen Auswertung werden normal verteilte Daten als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung beschrieben. Für nicht normal verteilte Daten werden der Median sowie der 95%-ige Konfidenzintervall zur Bewertung benutzt.

Zum Vergleich nicht normalverteilter Daten wird der Mann-Whitney Test herangezogen. Die Variabilität der Ergebnisse zwischen zwei Untersuchern wird mittels des two-sample t-Testes bewertet.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Studienumfang**

Die Anzahl der letztlich an dieser Studie teilnehmenden Personen betrug 29 Probanden. Die Anzahl der ursprünglich 33 teilnehmenden Probanden verringerte sich, da ein Patient am ersten postoperativen Tag verstarb. Ein weiterer ging uns für die termingerechte Nachuntersuchung verloren, da er aus der stationären Behandlung entlassen werden mußte, während zwei Patienten an der Abschlußuntersuchung nicht teilnehmen wollten.

#### **3.2. Herzrhythmus**

Bei 23 Patienten wurde echokardiographisch ein Sinusrhythmus festgestellt, in 9 Fällen Vorhofflimmern. Ein Patient war Träger eines Herzschrittmachers.

#### **3.3. Zusatzuntersuchungen und Signalprävalenz**

Die Ejektionsfraktion (EF) der linken Ventrikel betrug 65 %[61-69](Median, 95% Konfidenzintervall). Die EF betrug in 9 Fällen weniger als 55%.

Die Herzkatheteruntersuchung deckte in 10 Fällen Stenosen der Koronararterien auf.

Die Dopplerultraschalluntersuchung der hirnversorgenden Gefäße zeigte bei keinem der Patienten eine hämodynamisch relevante Stenose, das heißt eine Stenose größer als 50%.

Bei 8 der untersuchten Patienten fand sich anamnestisch ein arterieller Bluthochdruck.



Es konnten keine Zusammenhänge zwischen Herzrhythmus, bestehenden Koronargefäßerkrankungen, Höhe des Blutdrucks oder der Größe der Ejektionsfraktion und der Häufigkeit des Auftretens von MES eruiert werden. Bei den präoperativen neurologischen Untersuchungen wurde bei jedem Patienten ein Normalbefund erhoben. Auch während der postoperativen Untersuchungen traten bei keinem der 29 Patienten neurologische Symptome wie Amaurosis fugax, transiente ischämische Attacken oder kompletter Schlaganfall auf, die auf eine zerebrale Ischämie hingewiesen hätten. Ebenso fanden sich keine anderen neurologischen Ausfälle.

### **3.4. Einfluß der Antikoagulation auf die Signalprävalenz**

Die Werte der International Normalized Ratio (INR) wurden auf einen therapeutischen Bereich zwischen 3 und 4 eingestellt. Nach 3 Monaten waren 23 und nach 6 Monaten 26 Patienten innerhalb der gewünschten Grenzwerte. Es konnte kein Zusammenhang zwischen Intensität der Antikoagulation und Anzahl der registrierten Signale festgestellt werden.

### **3.5. Zeitverlauf der mikroembolischen Signale**

Präoperativ konnten lediglich in einem Fall MES abgeleitet werden (3%). Dieser Patient war zum Ersatz einer vor 5 Jahren implantierten mechanischen Klappe aufgenommen worden.

Die Prävalenz der MES erhöhte sich am ersten postoperativen Tag auf 41%. Am siebenten postoperativen Tag betrug sie 44%, nach drei Monaten 33% und nach sechs Monaten 47%.

Beim Vergleich der Ergebnisse eines unabhängigen Untersuchers zur Qualitätssicherung der Ergebnisse waren keine signifikanten Unterschiede sowohl in Hinsicht auf die Anzahl der MES als auch bezüglich des Auftretens dieser

vorhanden ( $p=0.87$ , two-sample t-Test, 100% Übereinstimmung in Bezug auf das Vorhandensein von MES).

### **3.6. Abhängigkeit der mikroembolischen Signale vom Klappentyp**

Beim Vergleich der Ergebnisse zwischen den Trägern einer ATS- bzw. einer SJM-Klappe konnten keine statistisch relevanten Unterschiede bezüglich der Anzahl der MES festgestellt werden (19[1-37] und 4[1-8] jeweils 95% Konfidenzintervall,  $p=0.1$ , Mann-Whitney Test). Die klinischen Daten der Patienten mit ATS- und SJM-Klappen sind in der Tabelle Nr. 1 aufgelistet.

### **3.7. Seitenprävalenz der mikroembolischen Signale**

Es wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz der MES oder deren Anzahl in der rechten bzw. linken Arteria cerebri media gefunden (26% gegenüber 25% und 6[3.5-11] gegenüber 5.5[3.5-8]).

MES konnten in 18.1% der Fälle in beiden Arterien registriert werden bzw. in 16.1% in einer der beiden Arterien. Bei den übrigen 65.8% wurden weder rechts noch linksseitig MES registriert.

Tabelle 1: klinische Daten der Patienten mit SJM und ATS Klappen

	SJM	ATS
Patientenzahl	12	18
Alter (Jahre)	66.5 ± 2	64 ± 3
Klappenposition (A/ M/ B) <sup>α</sup>	10 / 0 / 2	15 / 1 / 2
Blutthochdruck in Anamnese	28 %	20 %
Herzrhythmus (SR/ AF/ PM) <sup>β</sup>	10 / 1 / 1	11 / 7 / 0
LVEF <sup>δ</sup>	67 [60 – 72]	63 [58 – 70]
MES pro Stunde	19 [1 – 37]	4 [1 – 8]

---

<sup>α</sup>: A: Aortenposition, M: Mitralposition, B: bivalvulärer Ersatz (sowohl Aorten- auch Mitralposition)

<sup>β</sup>: SR: Sinusrhythmus, AF: Vorhofflimmern, PM: Herzschrittmacher

<sup>δ</sup>: LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Alle Differenzen zwischen den beiden Gruppen sind statistisch nicht signifikant.

## 4. Diskussion

### 4.1. Methodik der Studie

Kombinierte prä- und postoperative Untersuchungen von Patienten mit künstlichen Herzklappen wurden bis zur Beendigung der vorliegenden Studie in drei Studien beschrieben.

In der ersten dieser Studien wurden 30 Patienten präoperativ und am ersten sowie fünften Tag postoperativ untersucht.<sup>18</sup> Die Zeitdauer der Ableitung war sehr kurz, das heißt nur etwa ein bis zwei Minuten. Trotzdem berichten die Autoren über einen Zunahme der Prävalenz für MES, wie diese auch in unserer Studie aufgetreten ist.

Eine entweder präoperative, unmittelbar postoperative (n=36) oder eine Untersuchung ein (n=34) und fünf Jahre (n=22) nach einer Klappenoperation war Inhalt der zweiten Studie.<sup>19</sup> Die größte Schwachstelle dieser Studie ist, daß die Patienten nicht seriell untersucht worden sind, somit nur ein momentaner Querschnitt ermittelt wurde und daher keine Beurteilung im Verlauf möglich war. In der dritten Studie wurde die Prävalenz der MES bei 100 Patienten 10 Minuten vor der Operation und am vierten postoperativen Tag gemessen.<sup>41</sup> Auch hier zeigte sich ein signifikantes Ansteigen der Signalprävalenz von 1% präoperativ auf 54% postoperativ. Obwohl diese Studie vom Studiendesign, das heißt vom Standpunkt der gewählten Untersuchungsdauer und der einheitlichen Nachuntersuchungen am vierten postoperativen Tag besser angelegt war als die vorher erwähnten, sind auch hier noch keine Aussagen über die Entwicklung der Prävalenz der MES im Verlauf eines größeren Zeitraumes möglich.

Die Ergebnisse dieser Studie decken sich ebenfalls mit denen unserer Untersuchung. Auch in der vorliegenden Untersuchung war ein Anstieg der Prävalenz der MES im Durchschnitt aller postoperativen Untersuchungen um 41,25% zu verzeichnen.

Durch eine verbesserte Studienplanung in bezug auf eine längere Ableitungszeit pro Untersuchung und reguläre Nachuntersuchungen der Patienten über einen

vergleichsweise langen Zeitraum wurde aber in unserer Untersuchung der Umfang der vorherigen Studien erweitert und eine bessere Verlaufskontrolle möglich. Eine Schwachstelle unserer Studie ist allerdings die relativ geringe Patientenzahl.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, daß in 83.9% der Fälle eine einseitige Ableitung der A. cerebri media ausreichend gewesen wäre, um MES nachzuweisen, wohingegen bei einseitiger Ableitung 16.1% der MES dem Nachweis entgangen wären. Deshalb sollte immer beidseitig abgeleitet werden, um besser reproduzierbare Ergebnisse bei Patienten mit möglichen kardialen Emboliequellen zu erreichen, im Gegensatz zu MES bei Karotisstenosen, welche bevorzugt ipsilateral zur Stenose auftreten.

Beidseitiges Ableiten der Signale bei Trägern künstlicher Herzklappen trägt somit zu einer genaueren Erfassung der MES bei.

#### **4.2. Zeitverlauf der mikroembolischen Signale**

Unsere Ergebnisse zeigen, daß aufgrund des schlagartigen Anstiegs der Signalfrequenz nach Klappenimplantation diese höchstwahrscheinlich für die aufgezeichneten mikroembolischen Signale verantwortlich sind. Die Differenzen zwischen den Signalzahlen der postoperativen Untersuchungen waren unwesentlich. Das heißt, daß sich die Prävalenz der MES über die untersuchte postoperative Zeitspanne nicht wesentlich geändert hat und somit der Prozeß, welcher für die Entstehung der mikroembolischen Signale verantwortlich ist, im Zeitverlauf stabil ist, somit also nicht von der Dauer der Implantation abhängt. Diese Ergebnisse decken sich mit denen einer anderen Studie, welche ebenfalls über keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der MES bei der Ableitung von 50 Patienten zu drei verschiedenen Zeitpunkten innerhalb eines Jahres berichten.<sup>60</sup>

### **4.3. Klinische Relevanz**

Über die klinische Bedeutsamkeit der MES können von uns keine allgemein gültigen Aussagen gemacht werden. Obwohl bei keinem unserer Patienten neurologische Ausfälle wie Amaurosis fugax, transiente ischämische Attacken oder komplette Schlaganfälle aufgetreten sind und somit die MES von keiner klinischen Relevanz zu sein scheinen, kann man dies aufgrund des relativ kleinen Stichprobenumfangs nicht verallgemeinern. Des Weiteren sind mit den von uns durchgeführten neurologischen Untersuchungen Aussagen über neuropsychologische Veränderungen des Patienten nicht möglich. So kann es sein, daß subklinische Schädigung des Gehirns, wie sie bei Patienten nach Herzchirurgie nachgewiesen wurde, zu neuropsychologischen Langzeitveränderungen führt.<sup>66</sup> Es ist auch möglich, daß dies erst nach Jahren nachgewiesen werden kann.

Da zur klinischen Relevanz der Signale bei Patienten mit künstlichen Herzklappen auch von anderer Stelle noch keine schlüssigen Ergebnisse vorliegen, bleibt diese Frage weiterhin Gegenstand der Forschung.

### **4.4. Einfluß der Antikoagulation**

Da die Anzahl der Signale unabhängig vom Grad der Antikoagulation ist, wie von uns festgestellt, deckt sich mit Ergebnissen aus bereits veröffentlichten Studien.<sup>16,17,18,19,20,21,45,51</sup>

Diese fehlende Korrelation führte unter anderem bereits zu Überlegungen, ob die Praxis der Antikoagulation bei Patienten mit künstlichen Herzklappen auf einen INR – Wert zwischen 3 und 4.5 aufgrund der mannigfaltigen Komplikationen der Therapie in dieser Höhe notwendig ist oder ob eine moderatere Antikoagulation ausreichend ist. Diese Überlegung war Grundlage einer multizentrischen randomisierten Studie, bei der die Low-Dose (INR= 2-3) mit der Standard-Dose (INR=3-4,5) Antikoagulation hinsichtlich embolischer Komplikationen und

Blutungskomplikationen bei Patienten mit künstlichen Klappen verglichen wurde.<sup>61</sup> Es wurden hinsichtlich der embolischen Komplikationen keine signifikanten Unterschiede gefunden. Thromboembolische Komplikationen waren bei 10 Patienten nachweisbar, die der Low-Dose Patientengruppe angehörten und bei 9 Patienten in der anderen Gruppe ( $p=0.78$ ). Blutungen waren deutlich häufiger in der Standard-Dose Patientengruppe (56 vs 34,  $p<0.01$ ).

#### **4.5. Material der mikroembolischen Signale**

Genauso wenig wie die klinische Relevanz der MES bereits geklärt ist, so ist auch der exakte Mechanismus ihrer Entstehung bislang noch nicht eindeutig geklärt. Da es viele Patienten mit hoher Anzahl an registrierbaren Signalen aber ohne klinisches Korrelat, das heißt klinisch asymptomatische Patienten gibt, wäre anzunehmen, daß das zugrundeliegende embolische Material keine Gefäßverschlüsse bedingt. Gasbläschen könnten leicht das Gefäßsystem des Hirns durchqueren und in den venösen Schenkel gelangen ohne symptomatisch zu werden.<sup>30</sup>

Andererseits könnten auch kurzlebige Aggregate aus aktivierten Thrombozyten zeitweise Emboli bilden und würden, aufgrund ihrer kurzen Lebensdauer, möglicherweise keine neurologischen Schäden verursachen.

Veröffentlichungen, in denen der Sauerstoffkonzentration im Blut ein wesentlicher Einfluß auf die Anzahl der MES zugeschrieben wird, legen eine gasförmige Genese nahe.<sup>47,48,52</sup> Aufgrund relativ geringer Patientenzahlen der Studien muß der Stellenwert der Blutsauerstoffkonzentration in der Pathogenese der MES aber erst noch in größeren Studien geklärt werden.

Eine andere vor kurzem erschienene Studie bietet eine Erklärung für mögliche korpuskuläre Emboli. Man fand heraus, daß künstliche Herzklappen in der Lage sind, Thrombozyten zu aktivieren, so daß sich diese entlang der Mikrostruktur der Klappe sehr eng der Oberfläche folgend anlagern können.<sup>62</sup> Sollten sich also Thrombozyten wieder von dieser Klappe lösen, so könnten sie durchaus im

aktivierten Zustand kurzlebige Aggregate bilden, die für die MES verantwortlich sein könnten und trotzdem klinisch stumm bleiben.

Die Ergebnisse bisher veröffentlichter Studien favorisieren allerdings aufgrund des

Fehlens neurologischer Komplikationen und keines Zusammenhanges zum Grad der Antikoagulation die Theorie, daß MES gasförmiger Genese seien.

#### **4.6. Abhängigkeit vom Klappentyp**

Der kleine Stichprobenumfang dieser Studie gestattet es nicht, Aussagen über Unterschiede hinsichtlich der Anzahl der MES zwischen den einzelnen Klappentypen zu treffen.

In größeren Studien konnten jedoch Unterschiede hinsichtlich der Anzahl der Signale im Abhängigkeit vom Klappentyp festgestellt werden.<sup>20,43</sup>

Da sich die Anzahl der MES nach Implantation der Klappen dramatisch vergrößert hat, legt auch unsere Studie die Klappen als Ursache der Signale nahe.

Der Klappentyp, aber nicht die Dauer der Implantation einer Klappe beeinflusst die Anzahl der MES.



## Literaturverzeichnis

1. Doppler C: Über das Licht der Dopplersterne und einiger anderer Gestirne des Himmels. Abhandlung Königl Böhm Ges Ser.2 (1843) 465
2. Baumgartner RW: Geschichte der neurovasculären Ultrasonographie. Ther Umsch 54 (1) (1997) 24 - 30
3. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H: Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. J Neurosurg 57 (1982) 769 - 774
4. Aaslid R, Huber P, Nornes H: Evaluation of cerebrovascular spasm with trans-cranial Doppler ultrasound. J Neurosurg 60 (1984) 37 – 41
5. Comptom JS, Teddy PJ: Cerebral arterial vasospasm following severe head injury: a transcranial Doppler study. Br J Neurosurg 1 (1987) 435 – 439
6. Hassler W, Steinmetz H, Gawlowski J: Transcranial Doppler ultrasonography in raised intracranial pressure and intracranial circulatory arrest. J Neurosurg 68 (1988) 745 - 751
7. Lindegaard KF, Grolimund P, Aaslid R, Nornes H: Evaluation of cerebral AVM's using transcranial Doppler ultrasound. J Neurosurg 65 (1986) 335 – 344
8. Lindegaard KF, Bakke SJ, Grolimund P, Aaslid R, Huber P, Nornes H: Assessment of intracranial haemodynamics in carotid artery disease by trans-cranial Doppler ultrasound. J Neurosurg 63 (1985) 890 – 898
9. Ringelstein EB, Sievers C, Ecker S, Schneider PA, Otis SM: Non invasive assessment of the cerebral vasomotor reactivity in normals and in patients with internal carotid artery occlusions. Stroke 19 (1988) 963 – 969

10. Zanett EM, Fiesci C, Bozzao L, Roberti C, Lenzi GE: Comparison of cerebral angiography and transcranial Doppler sonography in acute stroke. *Stroke* 20 (1989) 899 - 903
11. Padayachee TS, Parson S, Theobald R, Lindley J, Gosling RG, Deverall PB: The detection of microemboli in the middle cerebral artery during cardiopulmonary bypass: A transcranial Doppler ultrasound investigation using membrane and bubble oxygenators. *Ann Thorac Surg* 44 (1987) 298 - 302
12. Pugsley W, Klinger L, Paschalis C, Aspey B, Newman S, Harrison M, Treasure T: Microemboli and cerebral impairment during cardiac surgery. *Vasc Surg* 24 (1990) 34 - 43
13. Padayachee TS, Goslig RG, Bishop CC, Burnard KG, Browse NL: Monitoring middle cerebral artery blood flow velocity during carotid endarterectomy. *Br J Neurosurg* 73 (1986) 98 - 100
14. Spencer MP, Thomas GI, Nichols SC, Sauvage LR: Detection of middle cerebral artery emboli during carotid endarterectomy using transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* 21 (1990) 415 – 423
15. Dautat M, Deklunder G, Aldis A, Rabinovitch M, Burte F, Bret PM: Gas bubble emboli detected by transcranial Doppler sonography in patients with prosthetic heart valves: a preliminary report. *J Ultrasound Med* 13(2) (1994) 129 – 135
16. Georgiadis D, Mallison A, Grosset DG, Lees KR: Coagulation activity and emboli counts in patients with prosthetic cardiac valves. *Stroke* 25(6) (1994) 1211 - 1214

17. Rams JJ, Davis DA, Lolley DM, Berger MP, Spencer M: Detection of microemboli in patients with artificial heart valves using transcranial Doppler: preliminary observations. *J Heart Valve Dis* 2(1) (1993) 37 – 41
18. Grosset DG, Georgiadis D, Stirling S, Cowburn P, Kelman AW, Faichney A, Lees KR: Subclinical embolism in patients undergoing cardiac valve implantation and coronary artery bypass surgery. *Stroke* 26 (1995) 2067 – 2070
19. Braekken SK, Russel D, Bruchner R, Svennevig J: Incidence and frequency of cerebral microembolic signals in patients with a similar bileaflet mechanical heart valve. *Stroke* 26 (1995) 1225 – 1230
20. Georgiadis D, Grosset DG, Kelman A, Faichney A, Lees KR: Prevalence and characteristics of intracranial signals in patients with different types of prosthetic cardiac valves. *Stroke* 25(3) (1994) 587 – 592
21. Sliwka U, Lingnau A, Stohlmann WD, Schmidt P, Mull M, Diehl RR, Noth J: Prevalence and time course of microembolic signals in patients with acute stroke. A prospective study. *Stroke* 28(2) (1997) 358 - 363
22. Harrison MJG, Pugsley W, Newman S, Paschalis C, Klinger L, Treasure T, Aspey B: Detection of middle cerebral artery emboli during coronary artery bypass surgery using transcranial Doppler sonography. *Stroke* 21 (1990) 1512
23. Merrill P, Spencer MP: Hyperbaric compression and Doppler - detected microemboli in prosthetic heart valve patients. *Cerebrovasc Dis.* 6(suppl3) (1996) 69
24. Mess WH, Lodder J: Air emboli and prosthetic heart valves. *Stroke* 28(12) (1997) 2570 – 2572

25. Wu ZJ, Wang Y, Hwang NH: Occluder closing behavior: a key factor in mechanical heart valve cavitation. *J Heart Valve Dis.* 3(suppl. I) (1994) 25 – 34
26. Sneckenberg DS, Stinebring DR, Deutsch S, Geselowitz DB, Tarbell JM: Mitral heart valve cavitation in an artificial environment. *J Heart Valve Dis.* 5(2) (1996) 216 – 227
27. Wu ZJ, Slonin JH, Hwang NH: Transient pressure signals in mechanical heart valve cavitation. *ASAIO J* 42(5) (1996) M555 – 61
28. Graf T, Fischer H, Reul H, Rau G: Cavitation potential of mechanical heart valve prosthesis. *Int J Artif Organs* 14(3) (1991) 169 – 174
29. Mackay TG, Georgiadis D, Grosset DG, Lees KR, Wheatley DJ: On the origin of microemboli associated with prosthetic heart valves. *Neurolog Res* 17(5) (1995) 349 – 352
30. Russel D, Bruchner R: The size of cerebral microemboli in prosthetic heart valve patients (abstract). *Stroke* 26 (1995) 733
31. Russel D, Madden KP, Clark WM, Sandset PM, Zivin JA: Detection of arterial emboli using Doppler ultrasound in rabbits. *Stroke* 22 (1991) 253 – 258
32. VEB Bibliographisches Institut Leipzig: Kleine Enzyklopädie „Struktur der Materie“ 1. Auflage (1982) 396 - 397
33. Siebler M, Nachtmann A, Sitzer M, Rose G, Kleinschmidt A, Rademacher J, Steinmetz: Cerebral microembolism and the risk of ischemia in asymptomatic high - grade internal artery stenosis. *Stroke* 26 (1995) 2184 – 2186
34. Van Zuilen EV, Moll FL, Vermeulen FEE, Mauser HW, Van Gijn J, Ackerstaff RGA: Detection of cerebral microemboli by means of Doppler monitoring before and after carotid endarterectomy. *Stroke* 26 (1995) 210 – 213

35. Nabavi DG, Georgiadis D, Mumme T, Zunker P, Ringelstein EB: Detection of microembolic signals in patients with middle cerebral artery stenosis by means of a bigate probe. A pilot study. *Stroke* 27 (1996) 1347 – 1349
36. Kuhnen J, Steinke W, Kern R, Artemis N, Hennerici M: Long term course of symptomatic middle cerebral artery stenosis. *Neurologie* 46 (1996) 281
37. Sliwka U, Klötzsch C, Popescu O, Brandt K, Schmidt P, Berlit P, Noth J: Do chronic cerebral artery stenoses represent an embolic focus? A multirange transcranial Doppler study. *Stroke* 28 (1997) 1324 -1327
38. Sliwka U, Job FP, Wissuwa D, Diehl RR, Flachskampf FA, Hanrath P, Noth J: Occurrence of transcranial Doppler high intensity transient signals in patients with potential cardiac sources of embolism. *Stroke* 26 (1995) 2067 - 2070
39. Tegeler CH, Burke GL, Dalley GM, Stump DA: Carotid emboli predict poor outcome in stroke. *Stroke* 24 (1993) 186
40. Berger MP et al: Detection of subclinical emboli in patients with prosthetic aortic valves. Presented at the Fifth International Symposium on intracranial haemodynamics. San Francisco, Calif, February 19 (1991) *J Cardiovasc Tech* 1990; 9(3): 282. (abstract #58)
41. Müller HR, Burckhardt D, Catsby M, Pfisterer ME, Buser MW: High Intensity Transient Signals (HITS) after prosthetic valve implantation. *J Heart valve Dis.* 3(6) (1994) 602 – 606
42. Eicke BM, Barth V, Kukowski B, Werner G, Paulus W: Cardiac microembolism: prevalence and clinical outcome. *J Neurol Sci* 136(1 - 2) (1996) 143 – 147

42. Georgiadis D, Kaps M, Berg J, Mackay TG, Dapper F, Faichney A, Wheatley DJ, Lees KR: Transcranial Doppler detection of microemboli in prosthetic heart valve patients: dependency upon valve type. *Eur J Cardiothor Surg* 10 (1996) 253 – 256
44. Grosset DG, Georgiadis D, Kelman AW, Cowburn P, Stirling S, Lees KR, Faichney A, Mallinson A, Quin R, Bone I, Petigrew L, Brodie E, Mackay T, Wheatley DJ: Detection of microemboli by transcranial Doppler ultrasound. *Tex Heart Inst J*. 23(4) (1996) 289 – 292
45. Sliwka U, Georgiadis D: Clinical correlations of doppler microembolic signals in patients with prosthetic cardiac valves. Analysis of 580 cases. *Stroke* 29 (1998) 140 – 143
46. Georgiadis D, Preiss M, Lindner A, Gybels Y, Zierz S, Zerkowski HR: Doppler microembolic signals in children with prosthetic cardiac valves. *Stroke* 28 (1997) 1328 - 1329
47. Kaps M, Hansen J, Weiher M, Tiffert K, Kayser I, Droste DW: Clinically silent microemboli in patients with artificial prosthetic valves are predominantly gaseous and not solid. *Stroke* 28(2) (1997) 322 - 325
48. Droste DW, Hansberg T, Kemleny V, Hammel D, Schulte – Altedorneburg G, Nabavi DG, Kaps M, Scheld HH, Ringelstein EB: Oxygen inhalation can differentiate gaseous from nongaseous microemboli detected by transcranial Doppler ultrasound. *Stroke* 28(12) (1997) 2453 - 2456
49. Georgiadis D, Lindner A., Zierz S: Intracranial microembolic signals in patients with artificial heart valves: Drowning in numbers. *Eur J Med Res* 3 (1998) 99 – 102

50. Sliwka U, Diehl RR, Meyer B, Schönhube F, Noth J: Transcranial Doppler "high intensity transient signals" in the acute and long term follow - up of mechanical heart valve implantation. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 5 (1995) 139 – 146
  
51. Sturzenegger M, Beer JH, Rihs F: Monitoring combined antithrombotic treatments in patients with prosthetic heart valves using transcranial Doppler and coagulation markers. *Stroke* 26 (1995) 63 - 69
  
52. Georgiadis D, Wenzel A, Lehmann D, Lindner A, Zerkowski HR, Zierz S, Spencer MP: Influence of oxygen ventilation on Doppler microembolic signals in patients with artificial heart valves. *Stroke* 28 (1997) 2189 -2194
  
53. Berry CB, Myles PS: Preoxygenation in healthy volunteers: a graph of oxygen „washing“ using end – tidal oxygraphy. *Br J Anaesth.* 72(1) (1994) 116 - 118
  
54. Lindner A, Georgiadis D, Fischer G, Zerkowski HR, Zierz S: Identification of Doppler microembolic signals with a bigate probe in patients with prosthetic heart valves. *Eur J Res* 2 (1997) 299 - -301
  
55. Consensus Committee of the Ninth International Cerebral Hemodynamic Symposium: Basic identification criteria of Doppler microembolic signals
  
56. Siebler M, Rose G, Sitzer M, Bender A, Steinmetz H: Real time identification of cerebral microemboli with US feature detection by a neural network. *Radiology* 192 (1994) 739 – 742
  
57. Catsy M: Automated detection of microemboli in transcranial Doppler signals. *Ultraschall Med* 15(5) (1994) 253 – 258
  
58. Van Zuilen EV, Mess WH, Jansen C, Van der Tweel I, Van Gijn J, Ackerstaff GA: Automatic embolus detection compared with human experts. A Doppler ultrasound study. *Stroke* 27(10) (1996) 1840 - 1843

59. Georgiadis D, Wenzel A, Zerkowski HR, Zierz S, Lindner A: Automated intraoperative detection of Doppler microembolic signals using the bigate approach. *Stroke* 28 (1998) 137 -139
60. Georgiadis D, Kaps M, Siebler M, König M, Hill M, Berg J, Kahl M, Zunker P, Ringelstein EB: Variability of Doppler microembolic signal counts in patients with prosthetic cardiac valves. *Stroke* 26 (1995) 439 - 443
61. Acar J, Lung B, Boissel JP, Samama MM, Michael PL, Teppe JP, Pony JC, Breton HL, Thomas D, Isnard R, de Gevigney G, Viguier E, Sfihi A, Hanania G, Ghannem M, Mirode A, Nemoz C: AREVA: multicenter randomized comparison of low - dose versus standard - dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Circulation* 94(9) (1996) 2107 - 2112.
62. Goodman SL, Tweden KS, Albrecht RM: Platelet interaction with pyrolytic carbon heart - valve leaflets. *J Biomed Matter Res* 32(2) (1996) 249 – 258
63. Graf T, Reul H, Dietz W, Wilmes R, Rau G: Cavitation of mechanical heart valves under physiological conditions. *J Heart Valve Dis.* 1(1) (1992) 131 - 141
64. Siebler M, Sitzer M, Rose G, Bendfeldt D, Steinmetz H: Silent cerebral embolism caused by neurologically symptomatic high - grade carotid stenosis. *Brain* 116 (1993) 1005 – 1015
65. Widder B: Doppler- und Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien. 5. aktualisierte und erweiterte Auflage, Springer Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Tokio 1999
66. Moody DM, Bell MA, Challa VR, Johnston WE, Prough DS: Brain microemboli during cardiac surgery or aortography. *Ann Neurol* 28 (1990) 477-486



67. Weiller C, Müllges W, Biniek R, Ringelstein EB: Infarctions and non invasive diagnosis in moyamoya disease: two case reports. *Neurosurg Rev* 14 (1991) 75 - 77

## Thesen zur Dissertation

1. Die transkranielle Dopplersonographie stellt eine geeignete Untersuchungsmethode zur Ableitung mikroembolischer Signale bei Patienten mit künstlichen Herzklappen dar.
2. Die transtemporale Ableitung ist eine relativ einfache und genaue Methode zur Aufzeichnung der Signale.
3. Eine bilaterale Ableitung gewährleistet genauere Ergebnisse, da keine mikroembolischen Signale der Aufzeichnung verloren gehen, welche bei einseitiger Ableitung über der kontralateralen A. cerebri media registrierbar gewesen wären.
4. Während der Ableitung ist die direkte Auswertung der Signale durch einen erfahrenen Untersucher der automatisierten Auswertung durch die im Gerät enthaltene Software vorzuziehen.
5. Unsere Ergebnisse legen nahe, daß der für die Entstehung der Signale verantwortliche Prozeß im Zeitverlauf stabil ist.
6. Aufgrund des rapiden Anstieges der Signalzahlen nach Implantation der Herzklappen ist zum jetzigen Zeitpunkt davon auszugehen, daß die Herzklappen Ursprung der Signale sind.
7. Nach unseren Ergebnissen beeinflussen weder Herzrhythmus noch Blutdruck, Größe der Ejektionsfraktion oder das Vorliegen einer Erkrankung der Koronargefäße die Entstehung der Signale.
8. Die Anzahl der entstehenden Signale korreliert nicht mit dem Ausmaß der Antikoagulation.

9. Die Studie legt nahe, daß die Anzahl der registrierbaren MES nicht mit dem Auftreten neurologischer Ausfälle korreliert.
  
10. Hinsichtlich der widersprüchlichen Ergebnisse vorausgegangener Studien bezüglich der Zusammensetzung der mikroembolischen Signale sprechen die Ergebnisse unserer Studie aufgrund des fehlenden Zusammenhanges zum Grad der Antikoagulation und dem Fehlen neurologischer Ausfälle dafür, daß MES gasförmigen Ursprungs sind.

## Lebenslauf

Name: Andreas Lühmann

Adresse: 1 Canaston Court, Penplas, Swansea/ Wales

Geburtsdatum: 03.12.1970

**Geburtsort:** **Suhl**

Familienstand: verheiratet

**Schulbildung:**

1977 – 87 Polytechnische Oberschule "Joliot - Curie" in Hildburghausen

1987 – 89 Erweiterte Oberschule "Geschwister Scholl" in Hildburghausen

**Studium:**

10/1991 bis 04/98 Studium der Humanmedizin an der Martin - Luther - Universität Halle – Wittenberg, Halle/Saale

04/1998 3. Staatsexamen

**Berufstätigkeit:**

02/99 – 07/2001 „Pre – Registration und Locum Pre – Registration House Officer“ in Allgemein Chirurgie und Medizin in Pontefract, West Yorkshire/ Großbritannien und der Isle of Man

07/01 – 08/01 Arbeit als Locum Senior House Officer in Allgemein Chirurgie

09/01 – 02/02 Arbeit als Senior House Officer in Oberbauch Chirurgie in York/ Großbritannien

seit 02/2002 Arbeit als Senior House Officer in Neurochirurgie, Allgemein- und Oberbauch Chirurgie, Darm Chirurgie, Orthopädie und plastische Chirurgie in Swansea und Llantrisant, Wales

seit 06/06 Arbeit als Registrar in Gefäß Chirurgie, Oberbauch Chirurgie und Darm Chirurgie

Swansea/ Wales/ Great Britain, 06.08.2006

## **Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, daß ich diese Arbeit selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Literatur und Hilfsmittel fertiggestellt habe.

Swansea/Wales/Great Britain, 06.08.2006

## **Eidesstattliche Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Ich erkläre hiermit an Eides statt, daß ich keine früheren Promotionsversuche weder mit dieser noch mit einer anderen Arbeit unternommen habe.

Swansea/Wales/Great Britain, 06.08.2006

## **Danksagung**

Besonders danken möchte ich Herrn Prof. S. Zierz, Herrn Prof. Dr. A. Lindner und Herrn PD Dr. D. Georgiadis für die Übertragung der interessanten Aufgabenstellung und das in mich gesetzte Vertrauen bei der Erfüllung dieser. Weiterhin möchte ich mich für die Unterstützung und die vielfältigen gedanklichen Anregungen bedanken, die mir bei der Ausarbeitung dieses Themas sehr geholfen haben.

Mein Dank gilt weiterhin den Mitarbeitern des Dopplerlabors der Neurologie des Universitätsklinikum der Martin – Luther – Universität Halle, insbesondere Frau Ebert für ihre Unterstützung.

Desweiteren bedanken möchte ich mich bei allen Probanden, die so geduldig an dieser Studie teilgenommen haben und ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Danken möchte ich auch meiner Familie und insbesondere meiner Frau für den Rückhalt während der Erstellung der Arbeit .