

Aus der Klinik für Neurologie

(Univ.-Prof. Dr. med. M. Bähr)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Überprüfung der Validität der Transkraniellen
Dopplersonographie bei der Detektion der
Basilarisarterienstenose oder In-Stent-Restenose
der Arteria basilaris**

Eine retrospektive diagnostische Studie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Woori Koh

aus

Buchon, Südkorea

Göttingen 2019

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück
Referent/in: Prof. Dr. med. J. Liman
Ko-Referent/in: PD Dr. med. Daniel Behme
Drittreferent/in: Prof. Dr. med. Thomas Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 20.08.2020

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Überprüfung der Validität der Transkraniellen Doppler-sonographie bei der Detektion der Basilarisarterienstenose oder In-Stent-Restenose der Arteria basilaris: Eine retrospektive diagnostische Studie" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 26.07.2020

.....

(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Zitat: Koh W, Kallenberg K, Karch A, Frank T, Knauth M, Bahr M, Liman J (2017): Transcranial doppler sonography is not a valid diagnostic tool for detection of basilar artery stenosis or in-stent restenosis: a retrospective diagnostic study. BMC Neurol 17, 89

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie und Ätiologie ischämischer Schlaganfälle	1
1.2 Ischämische Schlaganfälle im Versorgungsgebiet der Arteria basilaris	3
1.2.1 Anatomie der Arteria basilaris	4
1.2.2 Stenose der Arteria basilaris	5
1.3 Diagnostik der Basilarisarterienstenose.....	9
1.3.1 Angiographische Diagnostik.....	9
1.3.2 Sonographische Diagnostik der Basilarisarterienstenose	11
1.4 Grundlagen der sonographischen Diagnostik der Basilarisarterienstenose.....	11
1.4.1 Grundlagen der Ultraschalltechnik	12
1.4.2 Grundlagen der Doppler- und Duplexsonographie.....	13
1.4.3 Physikalische Grundlagen der Stenosebestimmung.....	18
1.5 Behandlungsoptionen der Basilarisarterienstenose	20
1.6 In-Stent-Restenose der Arteria basilaris	21
1.7 Zielsetzung der Arbeit.....	22
2 Material und Methoden.....	23
2.1 Studiendesign.....	23
2.2 Patientenauswahl.....	23
2.3 Angiographische Untersuchungsmethode.....	26
2.3.1 Technische Ausstattung und Durchführung.....	26
2.3.2 Angiographische Stenosegradbestimmung.....	28
2.4 Sonographische Untersuchungsmethode.....	28
2.4.1 Technische Ausstattung und Durchführung der TCD und TCCS.....	29
2.4.2 Sonographische Stenosegradbestimmung.....	29
2.5 Statistische Auswertung.....	30
3 Ergebnisse.....	32

3.1 Studienpopulation.....	32
3.2 Vergleich der angiographischen Methoden	32
3.3 Vergleich sonographischer und angiographischer Befunde der gesamten Studienpopulation.....	33
3.4 Vergleich der TCD und Angiographie bei Studienpopulation ohne PTAS	35
3.5 Vergleich TCD und TCCS mit DSA bei Studienpopulation mit PTAS	38
4 Diskussion.....	42
4.1 Studiendesign.....	42
4.2 Transkranielle Dopplersonographie (TCD) in der Untersuchung der ungestenteten Arteria basilaris.....	44
4.2.1 Bisherige Arbeiten	44
4.2.2 Studienergebnisse	46
4.3 Limitationen der Studie.....	53
5 Zusammenfassung.....	55
6 Literaturverzeichnis	57

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie der Arteria basilaris	4
Abbildung 2: Radiologische Stenosegraduierung nach NASCET und ECST an der Arteria carotis interna	10
Abbildung 3: Einfluss des Beschallungswinkels auf die Dopplerfrequenzverschiebung.	15
Abbildung 4: Flow-Chart der Ein- und Ausschlusskriterien	24
Abbildung 5: Abbildung der verschiedenen Untersuchungspaare.....	26
Abbildung 6: TCD- und TCCS-Bild: Sonographie-Labor Universitätsmedizin Göttingen.	30
Abbildung 7: Korrelation zwischen Stenosegrad und Flussgeschwindigkeit	33
Abbildung 8: Sensitivität und Spezifität der TCD und TCCS zur Detektion einer Stenose.	34
Abbildung 9: Korrelation zwischen Stenosegrad und Flussgeschwindigkeit	36
Abbildung 10: Sensitivität und Spezifität der TCD zur Detektion einer Stenose der Arteria basilaris ohne PTAS	37
Abbildung 11: Sensitivität und Spezifität der TCD und TCCS zur Detektion einer Stenose der Arteria basilaris mit PTAS.....	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TOAST-Klassifikation (Adams et al. 1993)	2
Tabelle 2: Parameter der CTA	27
Tabelle 3: Parameter der DSA	28
Tabelle 4: PSV-Schwellenwerte zur Erkennung der Stenosen $\geq 50\%$ bzw. $\geq 70\%$ der Arteria basilaris durch TCD und TCCS und deren Sensitivität und Spezifität.....	35
Tabelle 5: PSV-Schwellenwerte zur Erkennung der Stenosen $\geq 50\%$ bzw. $\geq 70\%$ der Arteria basilaris ohne PTAS durch TCD und deren Sensitivität und Spezifität.....	37
Tabelle 6: PSV-Schwellenwerte zur Erkennung der Stenosen $\geq 50\%$ der Arteria basilaris mit PTAS durch TCD und/oder TCCS und deren Sensitivität und Spezifität	41

Abkürzungsverzeichnis

ASS	Acetylsalicylsäure
AUC	<i>area under the curve</i>
cCT	cerebrale Computertomographie
CI	Konfidenzintervall
cMRT	cerebrale Magnetresonanztomographie
CTA	computertomographische Angiographie
CW	<i>continuouswave</i>
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V.
DGG	Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
ECST	European Carotid Surgery Trial
EDV	<i>end diastolic velocity</i>
engl.	Englisch
FFT	Fast-Fourier-Transformation
HDL	High Density Lipoprotein
LDL	Low Density Lipoprotein
MRA	Magnetresonanztomographie
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
OR	Odds-Ratio
PI	Pulsatilitätsindex
PRF	Pulsrepetitionsfrequenz
PSV	<i>peak systolic velocity</i>
PTAS	<i>percutaneous transluminal angioplasty and stenting</i>
PW	<i>pulsedwave</i>
ROC	<i>receiver operating characteristic</i>
SAMMPRIS	Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis
SD	Standardabweichung
TCCS	<i>transcranial color-coded duplex sonography</i>
TCD	<i>transcranial doppler sonography</i>

TIA	transiente ischämische Attacke
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
V_{mean}	intensitätsgewichtete mittlere Frequenz
VISSIT	Vitesse Stent Ischemic Therapy
WASID	Warfarin-Aspirin symptomatic intracranial disease

1 Einleitung

Der Schlaganfall ist eine akute zerebrovaskuläre Erkrankung, die sich typischerweise als akutes fokales neurologisches Defizit in unterschiedlichem Schweregrad nach einer umschriebenen zerebralen Durchblutungsstörung (ischämischer Schlaganfall) oder Blutung (hämorrhagischer Schlaganfall) manifestiert.

Der Schlaganfall ist sowohl weltweit als auch in Deutschland eine der häufigsten Todesursache (Global Burden of Disease Study Collaborators 2015; Statistisches Bundesamt (Destatis) (Hrsg.)) und eine der häufigsten Ursachen für eine erworbene Behinderung (Johnston et al. 2009). Laut aktueller Studienlage liegt die Inzidenz eines erstmaligen Schlaganfalls zwischen 200 und 300 pro 100.000 pro Jahr (Heuschmann et al. 2010; Kulesh et al. 2010; Palm et al. 2010), sodass in Deutschland jährlich geschätzt ca. 200.000 neue Schlaganfälle auftreten. Die Lebenszeitprävalenz steigt kontinuierlich mit dem Alter an. In Deutschland beträgt die Lebenszeitprävalenz, einen Schlaganfall zu erleiden, in der Altersgruppe von 40 bis 49 Jahren 0,9 % und bei den 70 bis 79 Jährigen 7,1 % (Busch et al. 2013).

Aufgrund der Kosten der akuten Krankenhausbehandlung und der weiteren Kosten, die aus Rehabilitation und Langzeitversorgung der Patienten mit Behinderung resultieren, entsteht durch Schlaganfälle eine große sozioökonomische Belastung. In westlichen Industrieländern werden 3-5 % der gesamten Gesundheitskosten durch Schlaganfälle verursacht (Evers et al. 1997; Saka et al. 2009)

1.1 Epidemiologie und Ätiologie ischämischer Schlaganfälle

Schlaganfälle können in zwei übergeordnete Gruppen eingeteilt werden. Bei den ischämischen Schlaganfällen kommt es zu einer umschriebenen zerebralen Durchblutungsstörung, wohingegen die hämorrhagischen Schlaganfälle durch eine zerebrale Blutung manifest werden. Der Großteil (ca. 80 %) aller Schlaganfälle sind ischämisch bedingt und ca. 20 % sind hämorrhagischer Genese. (European Registers of Stroke Investigators et al. 2009; Sudlow und Warlow 1997). Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den ischämischen Schlaganfällen. Die Ätiologie der ischämischen Schlaganfälle wird international durch die in 1993 durch Adams et al. (1993) etablierte TOAST-Klassifikation (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) in fünf Gruppen

eingeteilt:

i) Makroangiopathien, ii) kardiale Embolien, iii) Mikroangiopathien, iv) andere Ursachen und v) unklare Ursachen (Adams et al. 1993). Für eine detaillierte Beschreibung der Kriterien, siehe Tabelle 1. Laut einer Studie von Grau et al. (2001) mit 5017 Patienten war in Deutschland die kardiogene Embolie mit 25,6 % die führende Ätiologie ischämischer Schlaganfälle, gefolgt von Makroangiopathien (20,9 %) und Mikroangiopathien (20,5 %). In etwa 25-30 % der Fälle lässt sich die Ursache nicht sicher klären, bzw. mehr als eine potentielle Ursache für einen Schlaganfall wurde nachgewiesen (Grau et al. 2001; Ionita et al. 2005).

Tabelle 1: TOAST-Klassifikation (Adams et al. 1993)

Gruppen	Kriterien
Makroangiopathie (Large-artery atherosclerosis)	Nachweis einer ≥ 50 %-Stenose oder eines Verschlusses einer hirnversorgenden Arterie oder ihrer Abgänge.
Kardiale Embolie (Cardioembolism)	Nachweise mindestens einer möglichen kardialen Emboliequelle. Stützend ist eine Anamnese einer transienten ischämischen Attacke (TIA) oder ischämischer Schlaganfälle in mehr als einem Stromgebiet oder systemische Embolien.
Mikroangiopathie (Small-artery occlusion)	Infarkte mit Symptomatik passend zu lakunärem Syndrom. Stützend ist eine Anamnese mit Diabetes mellitus oder arterieller Hypertension. Das cCT/cMRT soll entweder einen Normalbefund oder eine relevante Hirnstamm- oder subkortikale Läsion mit einem Durchmesser von $< 1,5$ cm zeigen.
Andere Ursachen (Acute stroke of other determined etiology)	Nachweis einer anderen definierten Ursache, wie Dissektionen, zerebrale Vaskulitiden, Gerinnungsstörungen, hämatologische Erkrankungen, usw.
Unklare Ätiologie (Stroke of undetermined etiology)	Die Ursache der Infarkte können nicht sicher definiert werden oder mehr als eine potentielle Ursache wurden nachgewiesen (z.B. Patient mit Vorhofflimmern und einer ipsilateralen Gefäßstenose ≥ 50 %).

Die hirnversorgenden Arterien können in zwei Gruppen eingeteilt werden: i) das vordere Stromgebiet (die hirnversorgenden Arterien, die aus der Arteria carotis stammen: Arteria carotis interna, Arteria cerebri anterior, Arteria cerebri media); ii) das hintere Stromgebiet (die hirnversorgenden Arterien, die aus der Arteria vertebralis stammen: Arteria basilaris, Arteria cerebri posterior). Laut aktueller Studienlage betreffen ca. 70-80 % der ischämischen Schlaganfälle das vordere und ca. 20-30 % das hintere Stromgebiet (Bogousslavsky et al. 1988; Chung et al. 2014). Da diese Arbeit die Diagnostik einer Stenose der Arteria basilaris, welche im hinteren Stromgebiet lokalisiert ist, als Thema hat, wird auf die ischämischen Schlaganfälle im Basilarisstromgebiet in den folgenden Abschnitten im Detail eingegangen.

1.2 Ischämische Schlaganfälle im Versorgungsgebiet der Arteria basilaris

Etwa 20-30 % der ischämischen Schlaganfälle betreffen das hintere bzw. vertebrobasiläre Stromgebiet (Bogousslavsky et al. 1988; Chung et al. 2014). Die Arteria basilaris ist der Hauptast des vertebrobasilären Stromgebiets und ca. 10 % aller ischämischen Insulte finden im Versorgungsgebiet der Arteria basilaris statt (Chung et al. 2014). Bei Verwendung der TOAST-Klassifikation (Tabelle 1) wird ersichtlich, dass Makroangiopathien bzw. Stenosen der Arteria basilaris mit 38-43 % zu den häufigsten Ursachen der ischämischen Schlaganfälle im Basilarisstromgebiet zählen. Mikroangiopathien erklären ca. 16-44 %, und 5-17 % der ischämischen Insulte in diesem Stromgebiet werden durch Kardioembolien verursacht (Bogousslavsky et al. 1988; Chung et al. 2014; Moulin et al. 2000). Daraus wird deutlich, dass Makroangiopathien bzw. Stenosen von großer Bedeutung für die Entstehung ischämischer Schlaganfälle im Versorgungsgebiet der Arteria basilaris sind. Im Vergleich dazu verteilen sich die Genesen der Gesamtheit der ischämischen Schlaganfälle in etwa gleichmäßig. Auch klinisch unterscheiden sich die Schlaganfälle der Stromgebiete. Unter Schlaganfällen im hinteren Stromgebiet haben die ischämischen Schlaganfälle im Basilarisstromgebiet den ungünstigsten Verlauf mit einer hohen Behinderungsrate und Mortalität. Laut Glass et al. (2002) ist das Risiko für Versterben oder schwere Behinderung nach einem Infarkt im Basilarisstromgebiet 3,64-fach erhöht (relatives Risiko 3,64), während sich das Risiko bei einem Infarkt der anderen Stromgebiete nicht signifikant unterscheidet (relatives Risiko 0,45-1,23) (Glass et al. 2002).

1.2.1 Anatomie der Arteria basilaris

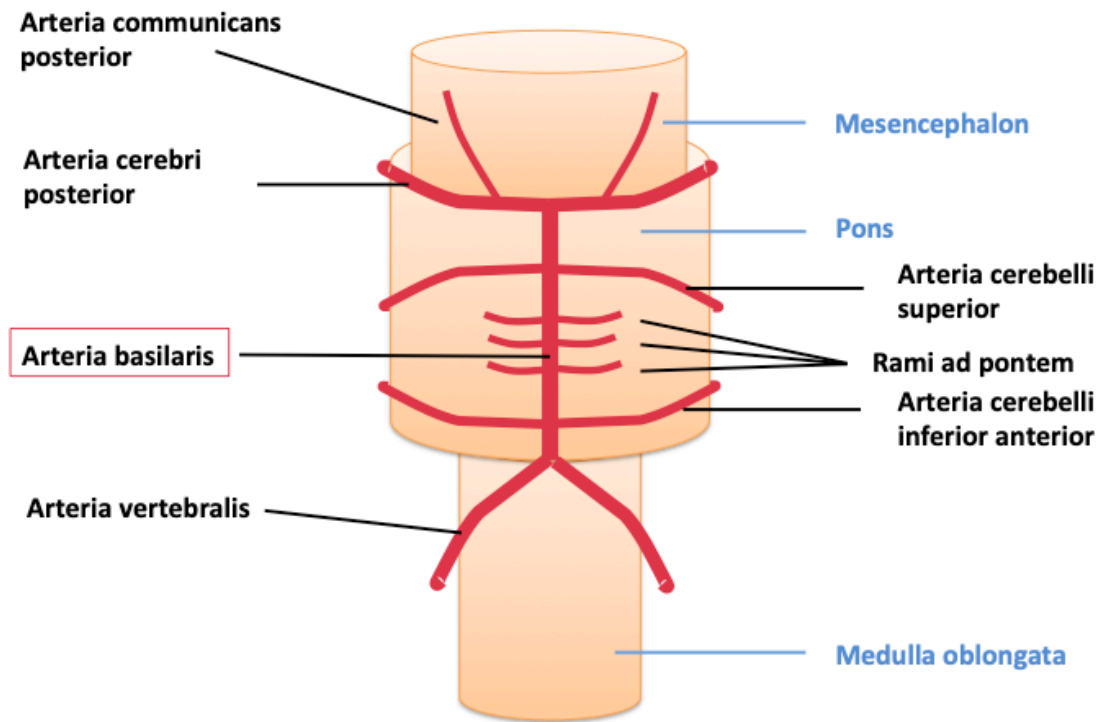


Abbildung 1: Anatomie der Arteria basilaris

Die Abbildung stellt die Anatomie der Arteria basilaris mit ihren Abgängen dar.

Die Arteria basilaris ist der Hauptast des hinteren Stromgebietes und stammt am unteren Rand des Pons aus der Vereinigung der beiden Arteriae vertebrales (Abbildung 1). Ihre Länge beträgt im Mittel ca. 32 mm (15-40 mm) (Lanfermann et al. 2015). Die Arteria basilaris gibt in ihrem Verlauf mehrere kleine Äste (Rami ad pontem) sowie größere Gefäße, Arteria cerebelli inferior anterior und Arteria cerebelli superior, ab. Am pontomesencephalen Übergang teilt sich die Arteria basilaris in ihre beiden Endäste, die Arteriae cerebri posteriores, auf. Generell wird der Teil von der Vereinigungsstelle der Arteriae vertebrales bis zum Abgang der Arteria cerebelli inferior anterior als proximales Segment, ab dem Abgang der Arteria cerebelli inferior anterior bis zur Arteria cerebelli superior als mittleres Segment und ab dem Abgang der Arteria cerebelli superior als distales Segment bezeichnet. Der Pons wird durch das proximale und mittlere Segment versorgt. Das distale Segment der Arteria basilaris und deren Äste, Arteria cerebelli superior und Arteria cerebri posterior, versorgen das Mesencephalon, welches zusätzlich durch das vordere Stromgebiet über die Arteriae communicans posterior mitversorgt wird. Der

Basilarisspitze entstammen perforierende Äste, die mediane und paramediane Teile des Mittelhirns sowie den Thalamus versorgen.

Die Arteria basilaris zeigt regelmäßig anatomische Varianten. In etwa einem Drittel der Fälle zeigten die Arteriae vertebralis eine einseitige Elongation. Diese betrifft vor allem die kaliberstärkeren Gefäße. Die Arteria basilaris kann dann auch eine rechts- oder linkskonkave Elongation in Richtung auf die kaliberschwächere Arteria vertebralis bilden (ca. 10 % der Fälle) (Lanfermann et al. 2015; Widder und Görtler 2004).

Laut aktueller Studienlagen werden bei ca. 0,6 % der angiographischen Untersuchungen und ca. 5 % der Autopsien eine Fenestration der Arteria basilaris beobachtet. Die Fenestration befindet sich am häufigsten im proximalen Segment in der Nähe des vertebrobasilären Übergangsbereichs (Dimmick und Faulder 2009). Sehr selten (< 1 %) kommt auch das komplette Fehlen der Arteria basilaris vor. Hierbei vereinigen sich die Arteriae vertebralis nicht, laufen weiterhin getrennt und geben jeweils eine eigene Arteria cerebri posterior ab (Widder und Görtler 2004).

1.2.2 Stenose der Arteria basilaris

Unter einer Stenose der hirnversorgenden Gefäße wird im Allgemeinen eine Einengung des Gefäßlumens bezeichnet. Nach der TOAST Klassifikation (Adams et al. 1993) werden Stenosen der hirnversorgenden Gefäße zu den Makroangiopathien gezählt. Die atherosklerotischen Veränderungen der Gefäßwand befinden sich häufiger im proximalen und mittleren als im distalen Segment der Arteria basilaris (Mattle et al. 2011; Schulz und Fischer 2017; Woolfenden et al. 2000) und führen zu einer Stenose. Durch die Basilarisarterienstenose werden ischämische Ereignisse über eine Reihe von Pathomechanismen verursacht: lokaler thrombotischer Verschluss, arterio-arterielle Embolie, lokaler Verschluss der Abgänge perforierender Arterien oder poststenotische Hypoperfusion. Wenn durch die Stenose neurologische Symptome verursacht werden, wird die Stenose als symptomatische Stenose bezeichnet. Dagegen stehen asymptomatische Stenosen, die im Rahmen einer Untersuchung als Zufallsbefund diagnostiziert wurden. In den folgenden Abschnitten wird auf die Epidemiologie, Risikofaktoren, und Auswirkung einer Stenose der Arteria basilaris eingegangen.

1.2.2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren der intrakraniellen atherosklerotischen Stenose

Die intrakranielle Stenose ist verantwortlich für ca. 7-8 % aller ischämischen Schlaganfälle (Homburg et al. 2011; Rincon et al. 2009; Sacco et al. 1995; Wityk et al. 1996). Laut

bisheriger Studienlagen sind Inzidenz und Prävalenz der intrakraniellen Arterienstenose unter Asiaten, hispanischen und afroamerikanischen Bevölkerung im Vergleich zu weißen Bevölkerung höher (Sacco et al. 1995; Suri und Johnston 2009; Suri et al. 2016; White et al. 2005; Wong et al. 1998; Wong et al. 2000). Die Prävalenzstudie von Suri et al. mit 1980 Erwachsenen der Vereinigten Staaten von Amerika zeigt eine geschätzte Prävalenz der intrakraniellen Stenose $\geq 50\%$ für die US-Amerikaner im Alter von 65 bis 90 Jahre von 8 % für die weiße und 12 % für die schwarze Bevölkerung (Suri et al. 2016). Zudem wird in der Northern Manhattan Stroke Studie, die im Zeitraum von 1993 bis 1997 durchgeführt wurde, eine jährliche Inzidenz eines ischämischen Schlaganfalls bedingt durch eine intrakranielle Stenose von 3, 13, und 15 pro 100.000 für Weiße, Hispano-Amerikaner und Afroamerikaner berichtet (White et al. 2005). Die Entstehung intrakranieller Gefäßstenosen ist ein multifaktorielles Zusammenspiel verschiedener Risikofaktoren. In den letzten Jahrzehnten wurden viele Untersuchungen zur Erfassung der Risikofaktoren der intrakraniellen Arterienstenosen durchgeführt. Im Allgemein werden die Risikofaktoren in modifizierbare und nicht modifizierbare Faktoren eingeteilt.

Zu den nicht modifizierbaren Risikofaktoren gehören: höheres Alter (Odds-Ratio (OR) 1,06-1,65) (Bae et al. 2007; Homburg et al. 2011; Suri et al. 2016), nicht Weiße-Ethnie (OR 1,46-7,8) (Homburg et al. 2011; Rincon et al. 2009; Sacco et al. 1995; Suri et al. 2016), männliches Geschlecht (OR 1,34-3,40) (Homburg et al. 2011; Kim et al. 2012; Wityk et al. 1996) und genetische Disposition zu zerebrovaskulären Erkrankungen (Suri und Johnston 2009). Sacco et al. beschrieben in der Northern Manhattan Stroke Studie, dass die nicht-weiße-Ethnie (afroamerikanische und hispanische Ethnie) mit einer signifikante höheren Rate einer intrakraniellen Stenose assoziiert ist (OR 7,8, nach Adjustierung für Alter 5,2). Es wird vermutet, dass dies durch die höhere Prävalenz der zwei Risikofaktoren, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie, in diesen Bevölkerungsgruppen bedingt ist (Sacco et al. 1995).

Als modifizierbare Risikofaktoren werden in mehreren großen Studien übereinstimmend unter anderem die folgenden Faktoren genannt: arterieller Hypertonus (OR 1,11-2,57) (Bae et al. 2007; Homburg et al. 2011; Kim et al. 2012; Suri et al. 2016), Diabetes mellitus (OR 1,21-2,38) (Bae et al. 2007; Homburg et al. 2011; Kim et al. 2012; Rincon et al. 2009; Suri et al. 2016) sowie Fettstoffwechselstörungen wie erhöhter Gesamt-Cholesterinwert, erhöhtes Low-Density-Lipoprotein (LDL) und erniedrigtes High-Density-Lipoprotein (HDL) (OR 1,05-1,50) (Homburg et al. 2011; Kim et al. 2012; Suri et al. 2016).

Zudem wird in den aktuelleren Studien über einen starken Zusammenhang zwischen dem metabolischen Syndrom und der intrakraniellen Arterienstenosen berichtet (Bang et al. 2005; Rincon et al. 2009). In der monozentrischen prospektiven Studie von Bang et al. mit 512 Patienten mit ischämischen Schlaganfällen fand sich eine höhere Prävalenz des metabolischen Syndroms in der Patientengruppe mit intrakraniellen Stenosen (55,2 %) als in der Patientengruppe mit extrakraniellen Stenosen (40,3 %) und fehlender Stenose (39,7 %). Zudem weisen die Patienten in der intrakraniellen Stenose-Gruppe im Vergleich zu den anderen Gruppen eine signifikant höhere Anzahl von betroffenen Komponenten des metabolischen Syndroms auf (Bang et al. 2005). Unterstützend ergab die Studie von Rincon et al. ebenfalls eine höhere Prävalenz des metabolischen Syndroms bei Patienten mit intrakraniellen Stenosen (62 %) im Vergleich zu anderen Patientengruppen (Gruppe mit extrakraniellen Stenosen (40 %) und Schlaganfällen anderer Ursachen (40 %), Kontrollgruppe (35 %)) sowie einen starken Zusammenhang zwischen intrakranieller Stenose und dem Vorliegen eines metabolischen Syndroms (OR von 4,6) (Rincon et al. 2009).

Eine ausführlichere Übersicht über die Risikofaktoren der intrakraniellen Stenosen anhand der aktuellen Studienlage ist in dem Review-Artikel von Suri et al. zu finden (Suri und Johnston 2009).

1.2.2.2 Epidemiologie der Basilarisarterienstenose

Es wurden bisher keine Studien, die explizit die Prävalenz der Basilarisarterienstenose erfassen durchgeführt. In der Studie von Suri et al., welche die Prävalenz einer intrakraniellen atherosklerotischen Arterienstenose an 1765 Teilnehmer untersuchte, zeigte sich eine Prävalenz der Basilarisarterienstenose ≥ 50 % von 0,7 % (Suri et al. 2016). In einer anderen großen multizentrischen Analyse von 4157 Patienten mit ischämischen Schlaganfällen oder transitorischen ischämischen Attacken (TIA) hatten 1,2 % der Patienten eine Stenose der Arteria basilaris ≥ 50 % (Weimar et al. 2006). Des Weiteren wurde in anderen Studien mit großen Patientenanzahlen berichtet, dass 5-8 % aller intrakraniellen Arterienstenosen die Basilarisarterie betreffen (Homburg et al. 2011; Kim et al. 2012). Obwohl die Prävalenz der Basilarisarterienstenose insgesamt niedrig erscheint, gibt es mehrere Gründe warum diese eine hohe klinische Relevanz hat. Die Stenose der Arteria basilaris ist eine der Hauptursache des akuten Verschlusses der Arteria basilaris (Jung et al. 2011; Schonewille et al. 2009), welcher mit einer hohen Mortalität verbunden ist (Fiehler und Thomalla 2009). In Studien, in welchen die Angiographie zur Feststellung des Basilarisverschlusses verwendet wurde, ergab sich, dass die akuten Basilarisverschlüsse in

26-35 % der Fälle auf einer lokalen atherosklerotischen Stenose basieren. Akute Basilarisverschlüsse werden in 30-35 % durch Kardioembolie verursacht und bei 22-34 % blieb die Ursache unklar (Jung et al. 2011; Schonewille et al. 2009). Des Weiteren ist durch eine Basilarisarterienstenose das Risiko eines Rezidivschlaganfalls erhöht (Gulli et al. 2013; Marquardt et al. 2009; Qureshi et al. 2003; WASID Study Group 1998). Die WASID-Studien-Gruppe (The Warfarin-Aspirin symptomatic intracranial Disease) untersuchte die Rezidivrate der Schlaganfälle bei Patienten mit 50-99%iger intrakranieller Stenose im vertebrobasilären Stromgebiet. Die Patientengruppe mit Basilarisstenose ergab die höchste Schlaganfallrezidivrate mit 15,0 pro 100 Patientenjahren (WASID Study Group 1998). Unterstützend zeigten Qureshi et al. in einer multizentrischen retrospektiven Studie, dass die schlaganfallfreie Überlebenszeit der Patienten mit symptomatischer vertebrobasilärer Stenose bei Patienten mit Basilarisarterienstenose (mit oder ohne Beteiligung der Arteria vertebralis) die niedrigste Zwei-Jahres-Schlaganfallfreie-Überlebenszeit haben (62-66 %) (Qureshi et al. 2003). Im Gegensatz hierzu haben Patienten mit Stenose der Arteria vertebralis eine Zwei-Jahres-Schlaganfallfreie-Überlebenszeit von 79 % (Qureshi et al. 2003).

1.2.2.3 Klinische Präsentation der Basilarisarterienstenose

Die Basilarisarterienstenose und der daraus resultierende Verschluss der Arteria basilaris führen, je nach Lokalisation der Stenose und betroffener Hirnstammregion, Ausmaß der Kollateralversorgung und Pathomechanismus, zu vielfältigen Symptomen mit unterschiedlichem Schweregrad. Der Verschluss des proximalen und mittleren Segments resultiert häufig in einem Ponsinfarkt, der je nach beeinträchtigter anatomischer Struktur zu einer Hemi- oder Tetraparese, Dysarthrie, Dysphagie, Störung der Blickmotorik, wie horizontalen Blickparese oder internukleäre Ophthalmoplegie, Pupillenstörung und Parästhesien führen kann. Bei ausgedehntem Ponsinfarkt kann auch das Locked-in-Syndrom auftreten. Bei Verschluss des distalen Segments können Infarkte im Mittelhirn und Thalamus verursacht werden. Hier werden Vigilanzminderung, Okulomotorik- und Pupillenstörung und bei Beteiligung des Stromgebietes der Arteria cerebri posterior auch Sehstörungen (Hemianopsie oder kortikale Blindheit) beobachtet. Bei Beteiligung des Kleinhirns treten auch zerebelläre Symptome wie Schwindel, Übelkeit, Ataxie und Nystagmus auf. Bei dem ischämischen Ereignis im Basilarisstromgebiet sind Kopfschmerzen auch keine seltene Symptomatik. Diese werden in 25-41 % der Patienten beobachtet (Devuyst et al. 2002; Voetsch et al. 2004). Von einer, dem ischämischen Infarkt vorausgehenden TIA, wird ebenfalls häufig berichtet. Bei ca. 34-66 % der Patienten mit

ischämischem Infarkt basierend auf einer Basilarisarterienstenose wird innerhalb von zwei Wochen vor dem Ereignis eine TIA Symptomatik mit Schwindel, Dysarthrie, Doppelbildern und Synkopen beobachtet (Devuyst et al. 2002; Hacke 2010; Mattle et al. 2011; Schulz und Fischer 2017; Voetsch et al. 2004; Woolfenden et al. 2000).

1.3 Diagnostik der Basilarisarterienstenose

Für die Diagnose der Basilarisarterienstenose stehen mehrere Verfahren zur Verfügung. Diese diagnostischen Methoden, ihre Vor- und Nachteile werden in den folgenden Abschnitten ausführlich besprochen.

1.3.1 Angiographische Diagnostik

Bislang gilt die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) als der Goldstandard der Diagnose einer Basilarisarterienstenose. Die DSA ist eine invasive Gefäßdarstellungsmethode durch eine Röntgenuntersuchung. Bei dieser Methode erfolgen vor und nach der intraarteriellen Kontrastmittelgabe digitale Röntgenaufnahmen. Die Röntgenbilder ohne Kontrastmittel werden von denen mit Kontrastmittel abgezogen (subtrahiert), sodass nur die kontrastmittelgefüllten Gefäße dargestellt werden. Hierdurch wird im Vergleich zu konventionellen Röntgenuntersuchungen eine bessere Darstellung und somit genauere Beurteilung der untersuchten Gefäße ermöglicht. In den letzten Jahren wurde in mehreren Studien die computertomographische Angiographie (CTA) auch als alternatives, weniger invasives diagnostisches Instrument zur DSA in der Klinik bei der Untersuchung der Basilarisarterienstenose vorgeschlagen. Bei dieser Methode erfolgt die Gefäßdarstellung mittels Computertomographie und intravenöser Kontrastmittelgabe. Anhand von mehreren Studien wurde gezeigt, dass die CTA der DSA bezüglich der Diagnose der Basilarisarterienstenose nicht unterlegen zu sein scheint (Bash et al. 2005; Graf et al. 2000; Nguyen-Huynh et al. 2008). Die Magnetresonanztomographie (MRA) wurde auch als alternative, nicht invasive Methode untersucht. Die Studien ergaben allerdings eine unzureichende Genauigkeit der MRA im Vergleich zu CTA oder DSA (Bash et al. 2005; Feldmann et al. 2007). Daher werden CTA und DSA als zuverlässiges diagnostisches Instrument bei Beurteilung der Basilarisarterienstenose angewendet.

Durch DSA und CTA wird ein Abbild der Gefäßstenose erhalten. Um eine Quantifizierung des Stenosegrades durchzuführen und die klinische Relevanz der Stenose beurteilen zu können, wird die Stenose vermessen. Im Allgemeinen werden für die Stenosemessung der hirnversorgenden Arterien die Methoden von zwei großen

randomisierten und kontrollierten Studien zum Vergleich der medikamentösen Therapie und operativen Therapie der Stenose der Arteria carotis (NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) und ECST (European Carotid Surgery Trial)) verwendet (European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group 1998; North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Steering Committee 1991). Bisher liegen keine umfassenden Studien in Bezug auf die angiographische Bemessungsmethoden des Stenosegrades der Basilarisarterienstenose vor.

Nach der NASCET Methode wird das sogenannte distale Stenosemaß bestimmt. Hierzu wird der Durchmesser in Höhe der maximalen Einengung in Bezug zum Durchmesser des distalen nicht befallenen Lumens der Arteria carotis interna gesetzt. Dahingegen wird in der ECST-Studie das lokale Stenosemaß durch einen Vergleich des Durchmesser der maximalen Einengung mit der Weite des geschätzten ursprünglichen Lumens in Höhe der Stenose bestimmt (European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group 1998; North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Steering Committee 1991) (Abbildung 2). Inzwischen hat sich die NASCET-Methode international durchgesetzt, da die Empfehlungen zur operativen Behandlung der Carotisstenose auf der NASCET-Graduierung beruhen (DGG-Leitlinie 2012).

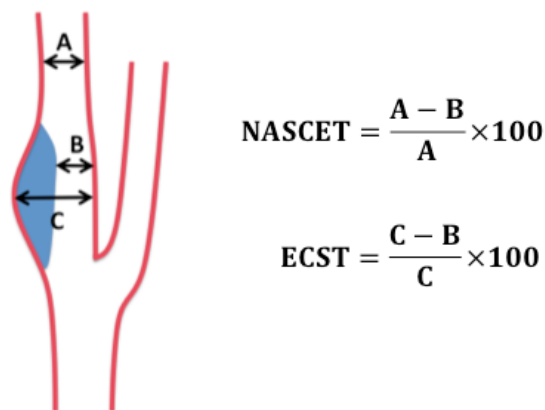


Abbildung 2: Radiologische Stenosegraduierung nach NASCET und ECST an der Arteria carotis interna.

Diese Abbildung zeigt eine graphische und mathematische Darstellung der zwei Standard-Stenosegraduierungsmethoden nach NASCET und ECST. NASCET = North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, ECST = European Carotid Surgery Trial, A = distaler Durchmesser, B = residualer Durchmesser, C = Bulbusdurchmesser.

1.3.2 Sonographische Diagnostik der Basilarisarterienstenose

Obwohl die angiographische Diagnostik, DSA und CTA, aktuell als Goldstandard betrachtet werden, haben diese beiden Methoden auch Nachteile. DSA und CTA sind invasive diagnostische Methoden mit Strahlenbelastung und potentiellen kontrastmittelinduzierten unerwünschten Wirkungen. Solche Limitationen sind bei akuten lebensbedrohlichen Situationen, wie z.B. bei Verdacht auf einen akuten Verschluss der Arteria basilaris, akzeptabel. Auf Grund des hohen Rezidivrisikos eines Basilararterienverschlusses und damit verbundenem Schlaganfallrisikos ist eine regelmäßige Verlaufskontrolle notwendig. Für diesen Zweck wird eine sensitive und spezifische diagnostische Methode benötigt, die im Idealfall jedoch weniger invasiv und mit geringeren Nebenwirkungen verbunden ist. Zudem ist die angiographische Diagnostik für Patienten auf der Intensivstation erschwert, da sich die Patienten meist in einem medizinisch kritischen Zustand befinden, der den Transport und die Untersuchung nicht zulassen.

In den letzten Jahren zeigte sich, dass sonographische Untersuchungen, wie die transkranielle Dopplersonographie und transkranielle farbkodierte Duplexsonographie, eine hohe Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik von Stenosen der Arteria carotis haben (Nederkoorn et al. 2003; Wardlaw et al. 2006). Basierend auf diesen Studien wurden die sonographischen Methoden als präzise, nicht invasive und risikoarme Diagnostik für die Arteria carotis dargestellt und gelten heute ebenfalls als Standarddiagnostik. Aufgrund des nicht-invasiven Charakters und der günstigen Verfügbarkeit wird die sonographische Untersuchungsmethode heutzutage in vielen Kliniken auch als Routineuntersuchung in der Untersuchung der Basilarisarterienstenose verwendet. Allerdings ergeben die bisherigen Studien bezüglich der diagnostischen Genauigkeit der sonographischen Methoden einer Basilarisstenose widersprüchliche Ergebnisse (Brandt et al. 1999; de Bray et al. 1997; Ghorbani et al. 2010; Lindegaard et al. 1986; Ringelstein 1985; Rorick et al. 1994; Zhao et al. 2011).

1.4 Grundlagen der sonographischen Diagnostik der Basilarisarterienstenose

Die Untersuchung der intrakraniellen Blutgefäße durch transkranielle Dopplersonographie (TCD, transcranial doppler sonography) wurde Anfang der 1980er erstmals vorgestellt (Aaslid et al. 1982). Danach entwickelte sich die sonographische Diagnostik der hirnversorgenden Gefäßen weiter und es wurde Ende der 1980er die transkranielle farbkodierte Duplexsonographie (TCCS, transcranial color-coded duplex sonography)

eingeführt (Schöning et al. 1989). Zur Detektion und Beurteilung der Basilarisarterienstenose werden aktuell diese beiden Methode angewendet.

1.4.1 Grundlagen der Ultraschalltechnik

Ultraschall sind die Schallwellen mit hohen Frequenzen, die vom menschlichen Ohr nicht mehr wahrgenommen werden können ($>20,000$ Hz). Grundsätzlich wird bei allen diagnostischen Ultraschallverfahren der Ultraschall über einen „Lautsprecher“ in das Gewebe eingestrahlt und die von Gewebestrukturen reflektierten Schallanteile mit einem „Mikrofon“ aufgenommen (Hofer 2013; Widder und Görtler 2004).

Die Ultraschallsonden, die als „Lautsprecher“ bzw. „Mikrofon“ verwendet werden, bestehen aus Keramikscheiben. Die Keramikelemente besitzen die Fähigkeit, bei Anlegen einer Wechselfspannung ihre Form zu ändern. Dieses Phänomen wird als piezoelektrischer Effekt bezeichnet. Die Formänderung erfolgt proportional zum Phasenwechsel der Spannung und wird zum Aussenden der Schallwellen in das Gewebe verwendet. Werden die Schallwellen von dem Gewebe reflektiert und treffen auf die Keramikscheiben, wird durch den piezoelektrischen Effekt eine elektrische Wechselfspannung mit der Frequenz des empfangenen Schalls induziert, welche elektronisch in das Ultraschallbild verarbeitet wird (Hofer 2013; Widder und Görtler 2004).

Es gibt zwei verschiedene Arten von Schallsonden: i) die eindimensionale Schallsonde und ii) die zweidimensionale Schallsonde. Bei der eindimensionalen Schallsonde handelt es sich um eine Schallsonde mit einem einzelnen bzw. geteilten piezokeramischen Ultraschallwandler, welcher einen einzigen Schallstrahl erzeugt. Diese werden bei Blutströmungsmessung in extra- und transkraniellen Dopplergeräten ohne Bildgebung angewendet. Man spricht von einer zweidimensionalen Schallsonde, wenn mehrere Ultraschallwandler nebeneinander angeordnet werden. Hierdurch entstehen zahlreiche einzelne Schallstrahlen, welche ein zweidimensionales Beschallungsfeld ermöglichen. Diese finden in der Schnittbildsonographie und Duplexsonographie Anwendung (Widder und Görtler 2004).

Bei dem diagnostischen Ultraschall liegen die angewendeten Frequenzen im Allgemeinen bei 1-15 MHz, sodass eine ausreichende räumliche Auflösung erzielt werden kann. Die räumliche Auflösung hat einen engen Zusammenhang mit der Wellenlänge λ des Ultraschalls, die nach der Formel

$$\lambda = c / f \quad (\text{Widder und Görtler 2004})$$

durch die Schallausbreitungsgeschwindigkeit c und Ultraschallfrequenz f berechnet wird. Unter Berücksichtigung der relativ konstanten Schallausbreitungsgeschwindigkeit im Gewebe von ca. 1500 m/s liegt die Wellenlänge bei den genannten Frequenzen bei 0,1-1 mm (Widder und Görtler 2004).

Bei der transkraniellen Sonographie stellen die Schädelknochen ein großes Hindernis dar, da durch die Schädelknochen ein enormer Signalverlust entsteht. Die Abschwächung der Ultraschallsignale durch den Knochen ist frequenzabhängig. Je höher die Sendefrequenz ist, desto größer ist die Ultraschallabschwächung. Daher wird bei der transkraniellen Sonographie üblicherweise eine Sendefrequenz um 2 MHz verwendet, obwohl die Ortsauflösung hierdurch niedriger wird. Bei der Untersuchung der extrakraniellen Gefäße wird eine Sendefrequenz um 4-5 MHz angewendet. Um die Ultraschallabschwächung durch die Knochen zu minimieren, wird für die Untersuchung der Basilarisarterie das transforaminale Schallfenster verwendet (Kaps et al. 2016a).

1.4.2 Grundlagen der Doppler- und Duplexsonographie

Der Dopplereffekt ist die Grundlage für die Bestimmung der Blutströmungsgeschwindigkeit und -richtungen und wurde 1842 von dem Physiker Christian Johann Doppler beschrieben. Unter dem Dopplereffekt versteht man die Frequenzverschiebung, die bei einer Relativbewegung zwischen Schallsender und dem Empfänger einer Wellenfront auftritt. Sollte sich der Schallsender und Empfänger aufeinander zubewegen, werden die Schallwellen „zusammengepresst“ und erreichen den Empfänger mit einer höheren, als der ursprünglichen Frequenz bei Aussendung. Umgekehrt erscheint die Frequenz niedriger, wenn sich der Schallsender und Empfänger voneinander entfernen. Wenn die Bewegung des Schallsenders deutlich langsamer als die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Wellenfront ist, besteht vereinfacht eine direkt proportionale Beziehung zwischen der Geschwindigkeit V des Schallsenders und der Frequenzverschiebung Δf (Widder und Görtler 2004).

$$\Delta f \sim V$$

Bei der Blutströmungsbestimmung wird der Ultraschall mit einer bestimmten Frequenz f_0 ins Gewebe gesendet, und der Schall wird in den Blutgefäßen die sich bewegenden Erythrozyten treffen. Der Erythrozyt selbst stellt hier eine sich bewegende Schallquelle dar und reflektiert den Schall wieder zur Schallquelle, die hier als Empfänger dient.

Bei dieser Konstellation gilt ebenfalls die oben beschriebene Beziehung zwischen der Geschwindigkeit V , mit der sich der Erythrozyt bewegt, und der Frequenzverschiebung, da

die Blutströmungsgeschwindigkeit (maximal 5 m/s) im Vergleich zur Schallausbreitungsgeschwindigkeit im Körper (ca. 1500 m/s) deutlich langsamer ist. Allerdings kommen hier noch weitere zu berücksichtigende Faktoren vor, wie Schallausbreitungsgeschwindigkeit, Schallsendefrequenz und Winkel zwischen Ultraschallstrahl und Gefäß (Beschallungswinkel). Zudem ist noch zu berücksichtigen, dass in dieser Konstellation durch den fixierten Schallsender und Empfänger (Ultraschallsonde) und sich bewegenden Reflektor (Erythrozyten) eine doppelte Dopplerverschiebung entsteht. Unter Berücksichtigung dieser Faktoren ergibt sich für die Berechnung der Frequenzverschiebung Δf die sog. Dopplergleichung (Widder und Görtler 2004):

$$\Delta f = 2/c \cdot f_0 \cdot V \cdot \cos \alpha$$

Dabei ist:

Δf = Frequenzverschiebung in Hz

f_0 = Schallsendefrequenz in Hz

V = Geschwindigkeit des Schallsenders in m/s

c = Schallgeschwindigkeit im Medium m/s

α = Winkel zwischen Ultraschallstrahl und Gefäß (Beschallungswinkel)

Die Frequenzverschiebung Δf verhält sich sowohl zur Sendefrequenz f_0 als auch zur Geschwindigkeit des Schallsenders proportional und umgekehrt proportional zur Schallgeschwindigkeit im Medium. Da die Schallgeschwindigkeit c konstant ist, ist die Frequenzverschiebung Δf ein direktes Maß für die Flussgeschwindigkeit der Erythrozyten und somit Geschwindigkeit des strömenden Blutes im Körper.

Bei der Beurteilung der Blutströmung liegt in den meisten Fällen die Schallstrahlachse schräg zu der Achse der Blutströmung und hierdurch entsteht der Beschallungswinkel α . Die Höhe der Frequenzverschiebung ist abhängig vom Beschallungswinkel α . Sie wird umso kleiner, je größer der Beschallungswinkel α ist. Sollte die Schallsonde im ungünstigsten Fall im 90°-Winkel zum Gefäß stehen (d.h. $\cos \alpha = 0$), ergibt sich eine Frequenzverschiebung von 0 (Abbildung 3). Dies bedeutet, dass mit einer Schallsonde im 90°-Winkel kein Signal detektiert werden kann, obwohl Blutfluss vorhanden ist. Diese

Beziehung wird mathematisch durch den Kosinus des Beschallungswinkels α beschrieben. Da bei zu großem Beschallungswinkel (Winkel $> 60^\circ$) durch kleine Änderung der Positionierung der Sonde ein großer Messfehler verursacht werden würde, wird angestrebt, den Beschallungswinkel kleiner als 60° zu halten (Hofer 2013; Widder und Görtler 2004).

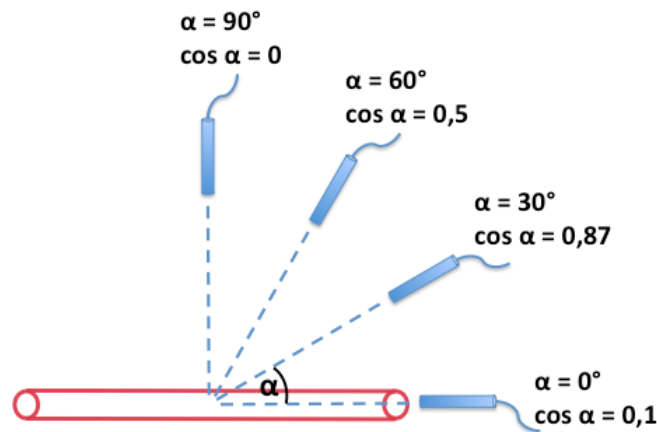


Abbildung 3: Einfluss des Beschallungswinkels auf die Dopplerverschiebung.

Die Abbildung zeigt eine schematische Darstellung des Einflusses des Beschallungswinkels mit dazugehöriger Kosinusfunktion auf die Dopplerverschiebung. Die Höhe der Frequenzverschiebung ist abhängig vom Beschallungswinkel α . Sie wird umso kleiner, je größer der Beschallungswinkel α ist.

1.4.2.1 Dopplersonographie

Mittels Dopplersonographie-Geräte kann die Blutströmungsgeschwindigkeit und -richtung in Gefäßen durch den Doppler-Effekt dargestellt und analysiert werden. Für die Dopplersonographie werden eindimensionale Stiftsonden verwendet. Bei der Dopplersondentechnik unterscheiden sich eine kontinuierliche Schallemission und eine gepulste Schallemission, welche entsprechend CW (continuous-wave) - Dopplersonographie und PW (pulsed-wave) - Dopplersonographie genannt werden.

Die CW-Dopplersonographie ist die technisch einfachere Methode. In der Ultraschallsonde befinden sich zwei Piezokristalle, von denen einer als Sender, der andere als Empfänger dient. Mit diesen Kristallen wird kontinuierlich Ultraschall einer konstanten Frequenz ausgesendet und die reflektierten Signale empfangen. Es erfolgt dann die Frequenzauswertung aller entlang des Schallstrahls reflektierten Echos. Daher ist eine räumliche Zuordnung nicht möglich. Dieses sonographische Verfahren ist somit für die transkranielle Sonographie nicht geeignet, da hier eine räumliche Zuordnung eine wichtige Rolle spielt, um die verschiedenen Arterien der Hirnbasis auseinander zu halten. Dieses

Verfahren wird bei der Dopplersonographie der extrakraniellen Gefäßen angewendet (Kaps et al. 2016a; Reutter und Thalhammer 2015; Widder und Görtler 2004).

Im Gegensatz zu der CW-Dopplersonographie erfolgt bei der PW-Dopplersonographie das Senden und Empfangen abwechselnd (gepulst) mit einem Piezokristall. Bei diesem Verfahren wird aus der Latenzzeit bis zum Eintreffen des Echos die Tiefe des Ortes, aus dem das Echo stammt, berechnet. Somit sind eine räumliche Zuordnung der gemessenen Flussgeschwindigkeit und eine tiefenselektive Messung möglich. Man nennt den Bereich, aus dem das Signal abgeleitet wird, Messvolumen (oder Samplevolumen). Bei der transkraniellen Dopplersonographie wird daher dieses Verfahren verwendet.

Bei diesem PW-Dopplerverfahren werden die periodisch ausgesendeten kurzen Folgen der Ultraschallwellen Pulse genannt und die Häufigkeit des Aussendens der Pulse als Pulsrepetitionsfrequenz (PRF) bezeichnet. Beim PW-Dopplerverfahren kann ein Schallimpuls erst dann ausgesendet werden, nachdem die reflektierten Signale am Empfänger eingetroffen sind. Daher muss die PRF an die gewünschte Untersuchungstiefe angepasst werden, da bei größerer Gewebetiefe die Rückkehr des Signals länger dauert. Hierdurch entsteht eine obere Begrenzung der PRF, da mit steigender PRF die Untersuchungstiefe niedriger wird. Für die korrekte Erfassung der Frequenzverschiebung ist eine, von der PRF abhängige, minimale Anzahl an Empfangssegmenten notwendig. Bei zu niedriger PRF tritt das sogenannte Aliasing-Phänomen auf, und die Frequenzverschiebung kann fehlerhaft zu niedrig gemessen werden. Die bei einer bestimmten PRF noch korrekt messbare Dopplerfrequenzverschiebung beträgt die halbe PRF. Dies wird als Nyquist-Frequenz bezeichnet. Zusammengefasst ist zur korrekten Erfassung der schnellen Frequenzverschiebung und somit schnellen Flussgeschwindigkeit eine hohe PRF notwendig. Dieser Aspekt stellt eine Schwierigkeit des PW-Dopplersystems bei Bemessung der hohen Flussgeschwindigkeiten der tiefliegenden Gefäßen dar (Kaps et al. 2016a; Widder und Görtler 2004).

1.4.2.2 Dopplerfrequenzspektrum

In einem Blutgefäß ist die Geschwindigkeit der Blutpartikel nicht homogen. Der Blutstrom ist am Gefäßrand langsamer als im zentralen Bereich und zeigt ein annähernd parabolisches Verhältnis über den Querschnitt des Gefäßes. Daher wird durch das Dopplerverfahren ein Gemisch bzw. Spektrum von verschiedenen Dopplerfrequenzverschiebungen erhalten. Dieses Gemisch von Frequenzen entspricht den Strömungsgeschwindigkeiten, die in dem untersuchten Gefäßabschnitt vorhanden sind. Das Frequenzgemisch liegt im kHz-Bereich

und kann zunächst über einen Audioverstärker und Stereolautsprecher akustisch bewertet werden. Eine visuelle Bewertung erfolgt durch die Darstellung des Doppler-Frequenzspektrums mittels sogenannter Fast-Fourier-Transformation (FFT). Hier werden die komplexen Dopplerfrequenzen in kurze Zeitabschnitte zerlegt und in ein Spektrum umgewandelt. Das Doppler-Frequenzspektrum wird am gängigsten als Frequenz-Zeit-Spektrum dargestellt. Hier wird die zeitliche Verteilung der Frequenzen bzw. Strömungsgeschwindigkeiten wie eine Pulskurve angezeigt, woraus die Messparameter wie systolisch und die enddiastolische Maximalfrequenz ausgelesen werden und dementsprechende Geschwindigkeit ausgerechnet werden können.

Bei der Dopplersonographie kann im Prinzip eine exakte Geschwindigkeit aus Frequenzverschiebung aufgrund der fehlenden Information über genauen Beschallungswinkel nicht errechnet werden. Allerdings kann bei einem Winkel $< 40^\circ$ der Einfluss des Beschallungswinkel als gering erachtet werden. Im Allgemeinen sind die Beschallungswinkel der wichtigen intrakraniellen Arterien, inklusive Arteria basilaris, günstig. Daher erfolgt die Beurteilung der Geschwindigkeit in der klinischen Routine üblicherweise ohne Winkelkorrektur (Bartels 1993, 2012; Kaps et al. 2016d).

1.4.2.3 Farbkodierte Duplexsonographie

Die farbkodierte Duplexsonographie (color-coded duplex sonography) ist ein kombiniertes Verfahren aus Schnittbildsonographie und PW-Dopplersonographie. Bei diesem Verfahren können durch die Schnittbildsonographie die Gefäße und umgebende Strukturen in Form von 2-dimensionalen Schnittbildern dargestellt werden. Gleichzeitig werden mittels der PW-Dopplersonographie die Informationen über die Strömung in den durch die Schnittbildsonographie angezeigten Gefäßen ermittelt. Die durch die PW-Dopplersonographie erzeugten Informationen, die Dopplerfrequenzverschiebung bzw. Strömungsgeschwindigkeit und Strömungsrichtung, werden in Farbe umgesetzt und im Bildschirm dargestellt. Üblicherweise wird hier eine Rot-Blau-Skala verwendet. Bei der Untersuchung extrakranieller Gefäße wird eine Strömung von der Sonde weg rot und zur Sonde hin blau kodiert. Bei der transkraniellen Untersuchung ist die Konvention umgekehrt. Durch die farbliche Darstellung der Strömung kann bei der Untersuchung eine optimale Stelle für die Spektrumanalyse gewählt werden.

Der Vorteil der farbkodierten Duplexsonographie ist, dass bei diesem Verfahren anhand der bildlichen Darstellung bei Berechnung der Strömungsgeschwindigkeit der Beschallungswinkel berücksichtigt werden kann. Das Gerät erfasst den Beschallungswinkel

in Relation zur Einstrahlrichtung. Hierdurch kann automatisch die Winkelkorrigierte, somit genauere, Strömungsgeschwindigkeit berechnet werden (Kaps et al. 2016a; Widder und Görtler 2004).

Bei der Untersuchung der Arteria basilaris mit TCD erfolgt die Identifizierung der Arterie anhand der Tiefe und Strömungsrichtung. Allerdings stellen sich Unsicherheiten bei der Zuordnung der empfangenen Signale aufgrund der nahe beieinander liegenden Gefäßsegmente bei nicht vorhandener visueller Kontrolle. Hierzu bietet die TCCS gegenüber die TCD einen großen Vorteil, da hier durch die Schnittbildsonographie die Messvolumen unter optischer Kontrolle gezielt in erwünschte Gefäßsegmente gelegt werden und somit die Doppler-Signale räumlich und anatomisch korrekt zugeordnet und beurteilt werden können (Kaps et al. 2016d).

Die TCD wird trotz dieser Einschränkungen weiterhin in der Praxis angewendet, da die Geräte klein, kostengünstig und einfach zu bedienen sind und somit eine bessere Verfügbarkeit bieten.

1.4.3 Physikalische Grundlagen der Stenosebestimmung

Wie oben beschrieben, kann durch die Dopplersonographie die Blutströmungsgeschwindigkeit erfasst werden. Die Beurteilung des Ausmaßes der Gefäßstenose anhand der Strömungsgeschwindigkeit basiert auf den im Folgenden eingeführten physikalischen Grundprinzipien, welche die Strömung in Gefäßen charakterisieren.

Nach dem Ohmschen Gesetz ist die Stromstärke i , die pro Zeiteinheit durch ein Gefäß fließendes Flussvolumen, direkt proportional zu dem Druckgradient Δp , zwischen dem Druck am Anfang und am Ende des Gefäßes und umgekehrt proportional zu dem Strömungswiderstand R , der im nicht pathologischen Fall vor allem den peripheren Gefäßwiderstand entspricht. Bei Vorhandensein einer Stenose entspricht R dem Widerstand in dem stenotischen Gefäß. Diese Beziehung kann wie folgt ausgedrückt werden:

$$i = \Delta p / R$$

Durch das Gesetz von Hagen-Poiseuille kann der Einfluss der Stenosen auf den Gefäßwiderstand und somit auf die Strömungsstärke, näher erfasst werden. Bei konstanter Blutviskosität ergibt sich nach dem Gesetz von Hagen-Poiseuille folgende Beziehung zwischen Strömungswiderstand R und Abmessungen des Gefäßes (Länge l und Durchmesser d):

$$R \sim 1/d^4$$

Der Strömungswiderstand ist direkt proportional zur Länge und umgekehrt proportional zur 4. Potenz des Durchmessers. Das heißt, dass eine kleine Änderung des Gefäßdurchmessers (Stenose) zu einer erheblichen Zunahme des Widerstandes führt und somit einen großen Einfluss auf die Stromstärke hat.

Darüber hinaus kann der Zusammenhang zwischen Stenosegrad und Strömungsgeschwindigkeit durch das Kontinuitätsgesetz verdeutlicht werden. Das Kontinuitätsgesetz besagt, dass das Flussvolumen (= Stromstärke i) unabhängig von der Verengung des Gefäßes konstant gehalten wird. Hierzu entsteht folgende Formel:

$$i = Q_1 \times v_1 = Q_2 \times v_2$$

Laut dieser Formel kann das Flussvolumen bei stenotischer Veränderung des Gefäßes durch die kompensatorische Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit konstant gehalten werden.

Zur Beurteilung des Ausmaßes der Gefäßstenose wird aus dem Dopplerfrequenzspektrum die systolische und enddiastolische Maximalfrequenz ermittelt, woraus durch die Dopplergleichung die systolische Spitzengeschwindigkeit (PSV, peak systolic velocity) und enddiastolische Spitzengeschwindigkeit (EDV, end diastolic velocity) errechnet wird. Zudem wird auch die intensitätsgewichtete mittlere Frequenz bzw. mittlere Geschwindigkeit (V_{mean}) errechnet, die den Mittelwert des Frequenzspektrums bedeutet.

Für die direkte Abschätzung des Ausmaßes der Stenose werden die Maximalfrequenzen bzw. -geschwindigkeit verwendet, da die intensitätsgewichtete mittlere Frequenz störanfälliger ist. Diese sind zudem leichter abzulesen und zu messen.

Darüber hinaus kann anhand der PSV, EDV und V_{mean} ein sogenannter Pulsatilitätsindex (PI) mit folgender Formel berechnet werden:

$$PI = (PSV - EDV) / V_{\text{mean}}$$

Vor den Stenosen steigt die Pulsatilität an, da der Flusswiderstand erhöht ist und in den Stenosen zeigt sich eine verminderte Pulsatilität. Die Veränderungen der Pulsatilität sind ein indirektes Zeichen einer Stenose. Bei der Untersuchung des hinteren bzw. vertebrobasilären Stromgebiets deutet ein PI über 1,0 auf eine signifikante Stenose hin (Kaps et al. 2016b; Widder und Görtler 2004).

1.5 Behandlungsoptionen der Basilarisarterienstenose

Es existiert noch keine standardisierte Therapieempfehlung explizit für die Basilarisarterienstenose. Aktuell wird für die Behandlung der Basilarisarterienstenose wie andere intrakranielle Arterienstenosen standardmäßig primär eine konservative Therapie empfohlen, die eine Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmer und eine optimale Einstellung der vaskulären Risikofaktoren, wie arterieller Hypertonus und Hyperlipidämie, beinhaltet (DGN-Leitlinie 2015; Diener et al. 2012). Allerdings fand sich in Studien weiterhin ein erhöhtes Risiko eines erneuten Schlaganfalls trotz der konservativen Therapiemaßnahmen (Qureshi et al. 2003; WASID Study Group 1998).

Daraufhin wurde Anfang 2000 eine endovaskuläre Therapie mit Stenting (PTAS, percutaneous transluminal angioplasty and stenting) als weitere Therapieoption vorgeschlagen (Gomez und Orr 2001; SSYLVIA Study Investigators 2004). Zu dieser Therapieoption finden sich kontroverse Studienergebnisse. In den Jahren 2011 und 2015 wurden zwei randomisierte kontrollierte Studien (Die SAMMPRIS (Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis)- und VISSIT (Vitesse Stent Ischemic Therapy) -Studie) publiziert, welche die ausschließlich konservative Therapie mit der konservativen Therapie und der PTAS bei der intrakraniellen Stenose verglichen (Chimowitz et al. 2011; Zaidat et al. 2015). Die mit einem Stent behandelte Gruppe zeigte eine Schlaganfall- oder Todesrate innerhalb von 30 Tagen von 14-24 % und innerhalb von einem Jahr 12-36 %. Dahingegen ergab sich in der konservativ behandelten Patientengruppe eine Schlaganfall- oder Todesrate für den gleichen Zeitraum von 5,8-9,4 % und 12-15 %. Somit zeigte sich in den beiden Studien eine Überlegenheit der konservativen gegenüber der endovaskulären Therapie mit Stenting. Dahingegen ergab eine Metaanalyse von 23 Studien, welche die endovaskuläre Therapie mit einer konservativen Therapie bei Patienten mit vertebrobasilären Stenosen verglich, bei der Behandlung der Basilarisarterienstenose eine niedrigere Re-Infarkt-Rate in der durch PTAS behandelten Patientengruppe (8,9 pro 100 Patientenjahren) im Vergleich zur konservativ behandelten Patientengruppe (9,2 pro 100 Patientenjahren) (Abuzinadah et al. 2016). Unterstützend zeigte eine retrospektive Studie, ein signifikant niedrigeres Schlaganfallrezidivrisiko bei der endovaskulären Therapiegruppe (Hazard Ratio 0,42) (Maier et al. 2018). Zusammenfassend scheint, nur die Basilarisarterienstenose betrachtet, dass die endovaskuläre Therapie mit Stenting einen Vorteil bringen könnte.

1.6 In-Stent-Restenose der Arteria basilaris

Die PTAS wird als eine Therapieoption der Stenose der Arteria basilaris durchgeführt. Die In-Stent-Restenose ist eine der bekannten Komplikationen der PTAS. Der genaue Pathomechanismus der In-Stent-Restenose ist noch nicht vollständig geklärt. Es gibt keine systematische Untersuchung der Pathomechanismen der In-Stent-Restenosen der Arteria basilaris. Aus Untersuchungen der Koronararterien, Arteria carotis und an Tiermodellen wird folgende Theorie als ursächlich angesehen. Die Stentimplantation ist eine transiente Belastung für die Gefäßwand. Dies führt zu einer Inflammation und damit verbundenem Wundheilungsprozess durch Aktivierung der glatten Muskelzellen und Endothelzellen. Die exzessive Proliferation der glatten Muskelzellen und Migration durch das Netz des Stents führt zu einer hypertrophischen neointimalen Formation, welche letztendlich eine erneute Lumeneinengung bzw. In-Stent-Restenose verursacht (Geary et al. 1996; Geary et al. 1998; Schillinger et al. 2003; Virmani und Farb 1999).

Es gibt aktuell keine Studie mit einer großen Studienpopulation, die explizit die Inzidenz der In-Stent-Restenose der Arteria basilaris erfasst. In der Literatur wird berichtet, dass die In-Stent-Restenosen häufiger im vorderen Stromgebiet als im hinteren Stromgebiet auftreten (Bradac 2014; Levy et al. 2007; Turk et al. 2008). Eine Meta-Analyse von 31 Studien, die das Outcome der PTAS der intrakraniellen Arterienstenose des vorderen und hinteren Stromgebiets untersuchte, ergab, dass bei 14,4 % eine In-Stent-Restenose ≥ 50 % in einer Langzeit-Verlaufskontrolle beobachtet wurde. Von den Patienten, bei denen die In-Stent-Restenose beobachtet wurde, hatte ca. ein Drittel neurologische Symptome (TIA oder Schlaganfall) (Groschel et al. 2009).

Da die In-Stent-Restenose ein Risiko für einen erneuten Schlaganfall darstellt, ist eine valide Methode zur Verlaufskontrolle notwendig. Die DSA wird aktuell als Goldstandard angesehen. Allerdings ist aufgrund der bekannten möglichen Komplikationen der DSA durch die Invasivität und ungünstigere Verfügbarkeit eine weniger invasive und besser verfügbare Untersuchungsmethode erwünscht. Aufgrund des Stentmaterials kommt es bei CTA zu Artefakten, die eine verlässliche Messung des Stenosegrades einschränken (Hahnel et al. 2003; Trossbach et al. 2004). Bei fehlender Strahlenbelastung sowie einfache Durchführbarkeit werden sonographische Methoden in der Arteria carotis zu Detektion einer In-Stent-Restenose routinemäßig verwendet. In mehreren Studien konnte die Validität der sonographischen Methode bei der Untersuchung der In-Stent-Restenose der Arteria carotis belegt werden (AbuRahma et al. 2008; Robbin et al. 1997). Auch wird bei der Verlaufskontrolle der Arteria basilaris nach der PTAS die Sonographie zur Detektion

einer In-Stent-Restenose angewendet. Aktuell gibt es nur einen Fallbericht von zwei Fällen, welcher die Genauigkeit der TCCS mit angiographischen Methoden vergleicht und ein positives Ergebnis erbrachte (Oehm et al. 2002). Eine systemische Untersuchung der diagnostischen Validität der transkraniellen Sonographie bei Beurteilung der In-Stent-Restenose der Arteria basilaris mit größerer Studienpopulation besteht zum aktuellen Zeitpunkt nicht.

1.7 Zielsetzung der Arbeit

Die Basilarisarterienstenose und In-Stent-Restenose nach PTAS stellen ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall dar. Daher ist eine valide diagnostische Methode zur Erkennung und Verlaufskontrolle des Stenosegrades der Arteria basilaris notwendig. Der bisherige Goldstandard für die nicht gestentete Arteria basilaris ist DSA und CTA. Bei der gestenteten Basilarisarterien wird DSA als Goldstandard verwendet. Aufgrund der bekannten Komplikationen und Limitationen dieser angiographischen Methoden (Nephrotoxizität des Kontrastmittels, Strahlenbelastung, großer technischer Aufwand) wird eine weniger invasive und einfacher durchzuführende diagnostische Methode zur Stenosegradbestimmung erwünscht. Hierfür kommt die transkranielle Sonographie in Frage. In dieser retrospektiven Studie wird die Validität der transkraniellen Sonographie bei der Stenosegradbestimmung der Arteria basilaris mit und ohne PTAS evaluiert. Es sollen dabei die folgenden Fragestellungen beantwortet werden:

- Korreliert die PSV mit dem durch angiographische Methode erfassten Stenosegrad der nicht gestenteten Arteria basilaris?
- Ist es möglich bei der nicht gestenteten Arteria basilaris anhand der PSV eine Stenose $\geq 50\%$ und $\geq 70\%$ valide zu erkennen?
- Korreliert die PSV mit dem durch angiographische Methode erfassten Stenosegrad der Arteria basilaris nach PTAS?
- Ist es möglich bei der Arteria basilaris nach PTAS anhand der PSV eine Stenose $\geq 50\%$ und $\geq 70\%$ zu erkennen?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Diese Studie ist eine retrospektive diagnostische Studie zum Vergleich sonographischer und angiographischer Methoden zur Bestimmung des Grades einer Basilarisarterienstenose. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen) durchgeführt. Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) genehmigt (Nr.: 8/11/11 An). Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv nach untenstehenden Kriterien. Anhand der archivierten sonographischen Untersuchungsbefunde der Sonographie-Ambulanz der Klinik für Neurologie der UMG wurden Patienten identifiziert, die eine sonographische Untersuchung der Arteria basilaris erhalten haben. Die archivierten Daten des Zeitraums von April 2005 bis November 2013 wurden hierfür verwendet. Anhand des Datenarchivs des Instituts für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie der UMG wurden recherchiert, ob bei den Patienten, die eine sonographische Untersuchung der Arteria basilaris erhalten haben, im gleichen Zeitraum ebenfalls eine angiographische Untersuchung der Arteria basilaris durchgeführt wurde. Die Daten der Patienten, die beide Untersuchungen erhalten haben, wurden aus dem jeweiligen Archiv anonymisiert in eine Excel-Tabelle übertragen.

2.2 Patientenauswahl

Bei dem Studienkollektiv handelte es sich um Patienten, die in einem Zeitraum von April 2005 bis November 2013 bei Verdacht auf intrakranielle Gefäßstenose und/oder im Rahmen einer Verlaufskontrolle nach einem ischämischen Schlaganfall in der UMG behandelt und nachuntersucht wurden. Die Patienten wurden nach zuvor festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt. Es mussten alle Einschlusskriterien erfüllt sein.

Einschlusskriterien:

- Patienten, die mindestens eine sonographische Untersuchung (TCD oder TCCS) der Arteria basilaris erhalten haben.
- Patienten, die mindestens eine angiographische Untersuchung (CTA oder DSA) der Arteria basilaris erhalten haben.

Ausschlusskriterien:

- Der Abstand der sonographischen und angiographischen Untersuchung beträgt mehr als 30 Tage.
- Patienten mit Stenose der Arteria vertebralis.

Insgesamt wurden 72 Patienten identifiziert, die im Zeitraum von April 2005 bis November 2013 sowohl eine angiographische als auch eine sonographische Untersuchung der Arteria basilaris erhalten haben. Bei Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien und aufgrund unzureichender Daten wurden 13 Patienten ausgeschlossen. Insgesamt erfüllten 59 Patienten die Ein- und Ausschlusskriterien (Abbildung 4). Die Daten dieser Patienten wurden für die weitere Analyse verwendet.

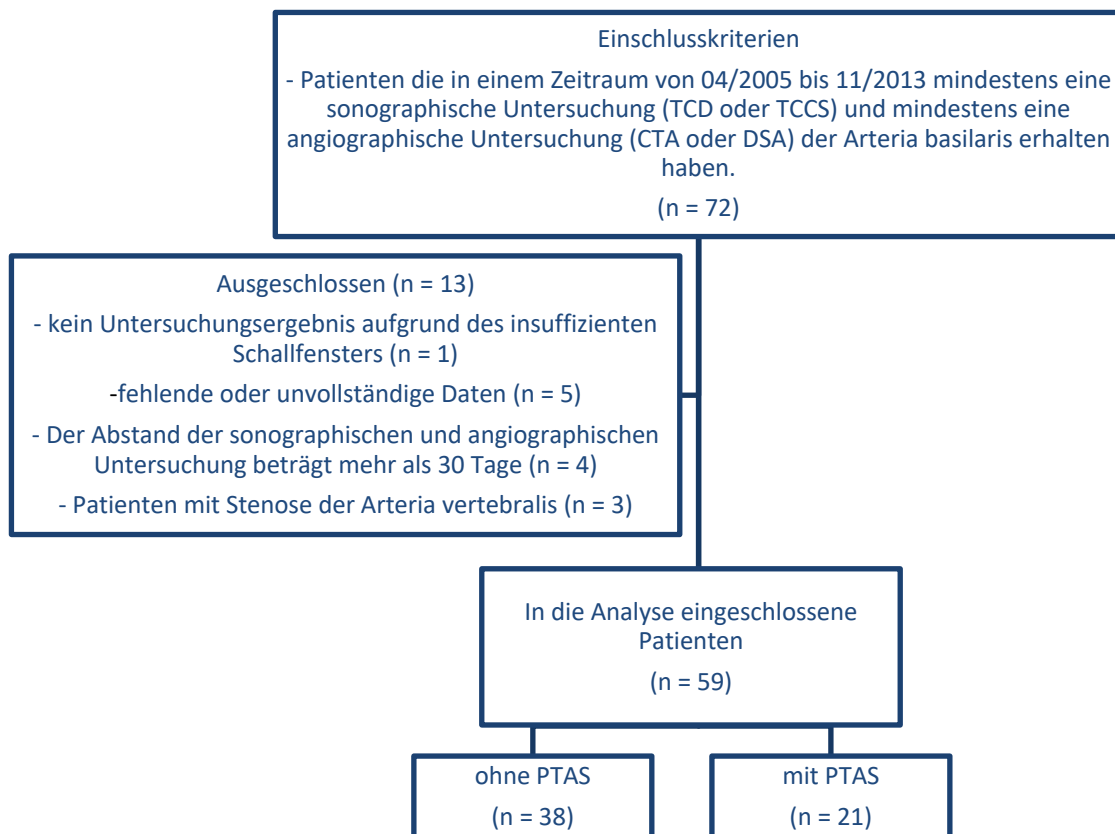


Abbildung 4: Flow-Chart der Ein- und Ausschlusskriterien

Abgebildet sind die Ein- und Ausschlusskriterien, die für diese Studie angewendet wurden. TCD: transkraniale Dopplersonographie, TCCS: transkraniale Duplexsonographie, CTA: Computertomographische Angiographie, DSA: Digitale Subtraktionsangiographie, PTAS: percutaneous transluminal angioplasty and stenting.

Eine sonographische und angiographische Untersuchung, die innerhalb von 30 Tagen durchgeführt wurden, wurden als ein Untersuchungspaar betrachtet. Von den 59 Patienten haben 27 Patienten während der Routineuntersuchung und klinischen Verlaufskontrolle mehrere sonographische und angiographische Untersuchungspaare der Arteria basilaris erhalten. Somit ergeben sich in der Studienpopulation 104 Untersuchungspaare der Arteria basilaris.

Einundzwanzig Patienten erhielten zur Behandlung der Basilarisarterienstenose eine endovaskuläre Therapie mit Stenting (PTAS: percutaneous transluminal angioplasty and stenting). In dieser Subpopulation wurde eine separate Analyse der Validität der sonographischen Untersuchungsmethoden (TCD und TCCS) zur Detektion der In-Stent-Restenose durchgeführt.

Die Patientenpopulation wurde zwischen April 2005 und November 2013 untersucht. In diesem Zeitraum wurden zur Untersuchung der Basilarisarterienstenosen unterschiedliche Messmethoden verwendet. Als angiographische Methoden wurden sowohl DSA wie auch CTA und als sonographische Methoden TCD und TCCS angewendet. Aus diesen Untersuchungen wurden, wie oben beschrieben, Untersuchungspaare erstellt. Aufgrund der vorliegenden Daten haben sich die folgenden Untersuchungspaare ergeben: In der Patientengruppe, die keine PTAS erhalten haben, wurde TCD mit den angiographischen Goldstandardmethoden DSA und CTA verglichen; in der Subpopulation der Patienten mit PTAS wurde sowohl TCD als auch TCCS mit dem angiographischen Goldstandard DSA verglichen. Eine Übersicht der Untersuchungspaare ist in Abbildung 5 dargestellt.

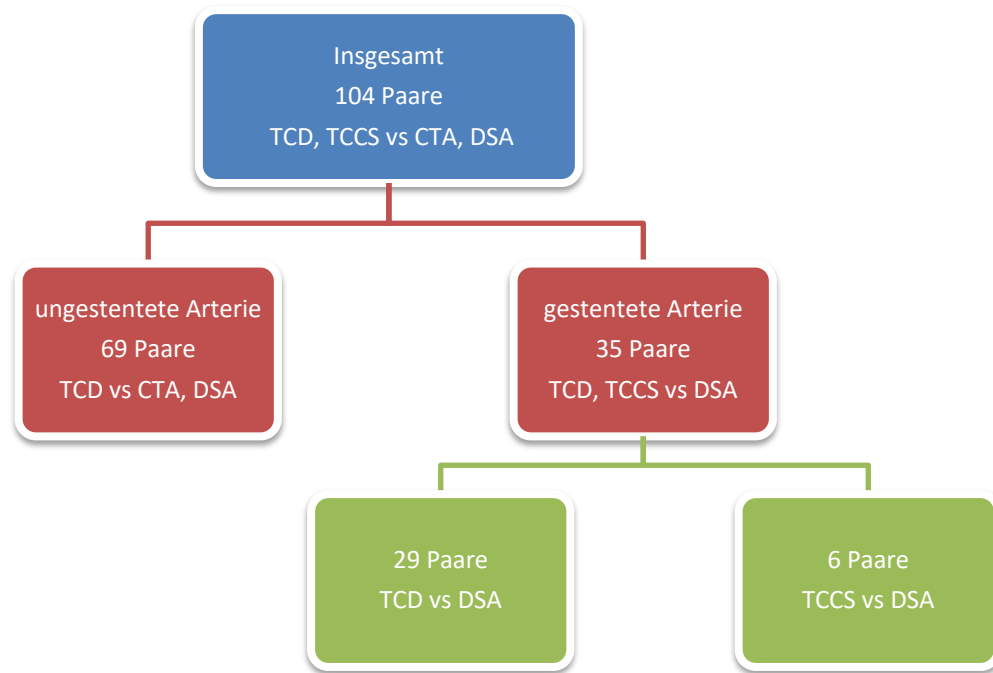


Abbildung 5: Abbildung der verschiedenen Untersuchungspaare

Abgebildet ist die Zusammensetzung der Untersuchungspaare bestehend aus jeweils mindestens einer sonographischen und angiographischen Untersuchung. TCD: transkranielle Dopplersonographie, TCCS: transkranielle Duplexsonographie, CTA: Computertomographische Angiographie, DSA: Digitale Subtraktionsangiographie.

2.3 Angiographische Untersuchungsmethode

Als angiographische Untersuchungsmethode zur Bestimmung des Stenosegrades der Arteria basilaris wurden DSA und/oder CTA durchgeführt. Alle Untersuchungen erfolgten im Institut für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie der UMG.

2.3.1 Technische Ausstattung und Durchführung

Alle CTA-Untersuchungen wurden an dem gleichen Gerät mit identischen Einstellungen durchgeführt. Die Untersuchungen wurden mittels eines 128-section-multi-detector-CT-Scanner von Siemens durchgeführt (Definition AS+, Siemens, Erlangen, Deutschland). Hierzu wurden folgende Einstellungen verwendet (Tabelle 2):

Tabelle 2: Parameter der CTA

Parameter	Wert
Röhrenspannung	120 kV
Röhrenstrom	120 Referenz mAs
Rotationszeit	0,3 sek
Pitchfaktor	0,6
Kollimation	2 x 64 x 0,6 mm

Für die Durchführung der CTA wurde ein biphasisches Protokoll der Kontrastmittelapplikation verwendet. Hierfür wurden 45 ml Kontrastmittel (konzentriertes Kontrastmittel mit 400 mg Jod/ml, (Imeron 400, Bracco, Konstanz, Deutschland)) mit einer Geschwindigkeit von 6 ml/s und 15ml Kontrastmittel mit einer Geschwindigkeit von 3 ml/s gefolgt von 30 ml Natriumchlorid-Spüllösung mit einer Geschwindigkeit von 3 ml/s intravenös appliziert. Es wurde eine automatische Bolus-Triggering-Technik verwendet. Das heißt, dass die CTA-Aufnahme automatisch bei Anfluten des Kontrastmittels (100 HE) gestartet wurde. Die Daten wurden mit einer Schichtdicke von 0,75 mm rekonstruiert. Zudem wurde die Maximumintensitätsprojektion in axialen und koronare Ebene rekonstruiert (10 mm Schichtdicke, 3 mm Inkrement).

Die DSA-Untersuchung erfolgte mit einem biplanaren DSA-Gerät (Axiom Artis dBA, Siemens, Erlangen, Deutschland). Für die Messung wurden in Tabelle 3. aufgelisteten Parameter verwendet. Die DSA erfolgte nach einem standardisierten Protokoll und wurde von erfahrenen Neuroradiologen durchgeführt.

Tabelle 3: Parameter der DSA

Parameter	Wert
Röhrenspannung	A 66/B 68 kV
Röhrenstrom	circa 400 mA
Serienzeit	Variabel mit 4F/sec
Angiographieinstrumente	Punktionskanüle 20 G Führungsdraht mit 45° Spitze, 0,035 Inch, 150 cm, Terumo 5F Vertebraliskatheter Merrit Medical Kontrastmittel: Imeron 400, Bracco, Konstanz, Deutschland

2.3.2 Angiographische Stenosegradbestimmung

Die Stenosegradbestimmungen der angiographischen Untersuchungen wurden durch zwei erfahrene Neuroradiologen (mehr als 12-jährige Erfahrung) durchgeführt. Die Neuroradiologen waren bezüglich der Ergebnisse der sonographischen Untersuchungen der Arteria basilaris verblindet. Die Bemessung des Stenosegrades erfolgte nach den Methoden von NASCET (siehe Abschnitt 1.3.1). In Analogie zu den NASCET-Kriterien der Arteria carotis wurde bei der Stenosegradbestimmung der Arteria basilaris folgende Formel angewendet:

$$\text{Stenosegrad \%} = \frac{\text{Durchmesser des normalen Lumen} - \text{Durchmesser des Restlumen}}{\text{Durchmesser des normalen Lumen}} \times 100$$

2.4 Sonographische Untersuchungsmethode

Als sonographische Untersuchungsmethode zur Bestimmung des Stenosegrades der Arteria basilaris wurden TCD und/oder TCCS durchgeführt. Alle Untersuchungen erfolgten in der Klinik für Neurologie der UMG.

2.4.1 Technische Ausstattung und Durchführung der TCD und TCCS

Alle Messungen wurden mit dem gleichen Gerät und den Einstellungen durch Neurologen oder medizinisch-technische Assistenten unter Supervision eines DEGUM-zertifizierten (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V.) Neurologen durchgeführt.

Zum Erreichen eines optimalen Schallfensters muss das Kinn bei gestrecktem Hals gebeugt werden, sodass der Abstand zwischen Os occipitale und Atlas vergrößert wird. Die Ultraschallsonde wird ca. zwei Querfinger unterhalb des Os occipitale in der Mittellinie mit Ausrichtung auf den Nasensattel positioniert.

Die TCD wurde mittels Multi Dop pro (DWL Elektronische Systeme GmbH, Singen, Deutschland) durchgeführt. Es wurde eine 2MHz Sonde verwendet. Die Insonationstiefe war 80 mm bis 120 mm.

Die TCCS erfolgte mit einem Ultraschallgerät von Siemens (Acuson Sequoia, Siemens, Erlangen, Deutschland) nach standardisiertem Ultraschallprotokoll: 2,5 MHz, 3V2 TCI (transkranieller Ultraschall, engl. transcranial imaging)-Sonde mit pw-Modus, MI (Mechanischer Index) < 1,9. D-color beginnend mit einer PRF von 0,30.

2.4.2 Sonographische Stenosegradbestimmung

Die Beurteilung des Ausmaßes der Gefäßstenose erfolgt anhand der Bestimmung der Strömungsgeschwindigkeit im Gefäß, da im stenosierten Gefäßabschnitt die Strömungsgeschwindigkeit steigt (siehe Abschnitt 1.4.3). Durch die Ultraschall-untersuchungen wurden die systolischen Spitzengeschwindigkeiten (PSV, peak systolic velocity) gemessen. Diese Werte werden aus dem Doppler-Frequenzspektrum durch die jeweiligen Geräte ausgelesen und dokumentiert (Abbildung 6). Generell wird davon ausgegangen, dass in der transkraniellen Dopplersonographie eine PSV < 50 - 59 cm/s für ein normales Gefäßlumen der Arteria basilaris und eine PSV > 120 cm/s für eine Stenose \geq 50 % spricht. Bei der transkraniellen Duplexsonographie gilt für eine normale Arteria basilaris eine PSV < 57 - 65 cm/s und für eine Stenose \geq 50 % der Arteria basilaris eine PSV > 140 cm/s (Staudacher 2016).

Inwieweit die dazwischen liegenden PSV mit einem Stenosegrad korrelieren, soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

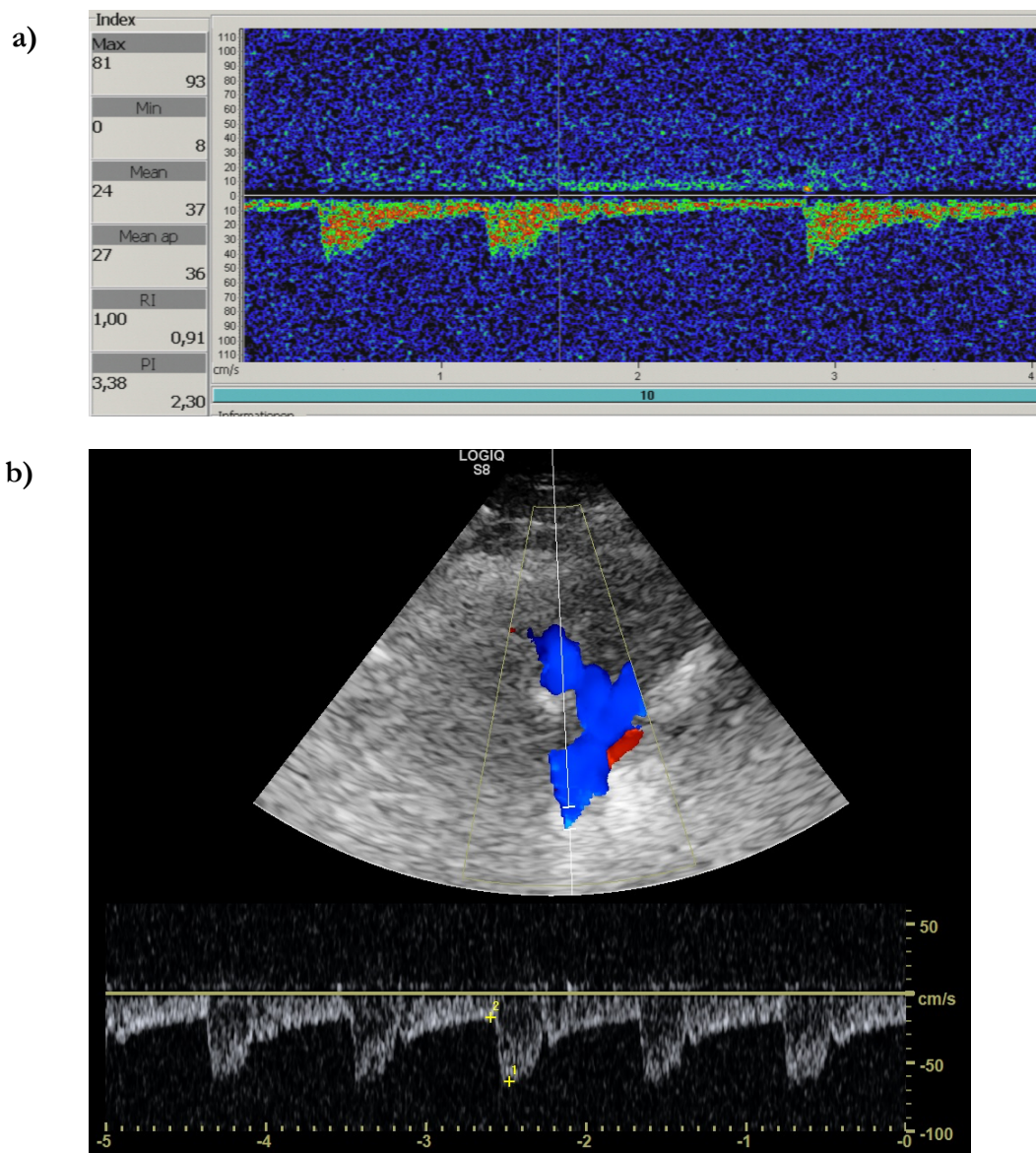


Abbildung 6: TCD- und TCCS-Bild: Sonographie-Labor Universitätsmedizin Göttingen

a) Dargestellt ist ein Beispielbild für eine TCD-Untersuchung der Arteria basilaris mit einem Flussprofil. Auf der Y-Achse ist die Flussgeschwindigkeit abgebildet. b) Dargestellt ist ein Beispielbild für eine TCCS-Untersuchung der Arteria basilaris mit einem Flussprofil im unteren Bildabschnitt sowie die Darstellung der Arteria basilaris in der Schnittbildsonographie im oberen Bildabschnitt.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Zum Vergleich der Ergebnisse der beiden angiographischen Untersuchungsmethoden, CTA und DSA, wurde der Intraklassen-Korrelationskoeffizient berechnet. Zum Vergleich der sonographischen und angiographischen Untersuchungs-

Methoden in Bezug auf die Stenosegradbeurteilung der Arteria basilaris wurden die in Abschnitt 2.2 beschriebenen Untersuchungspaare erstellt (siehe Abbildung 5). Die Analyse erfolgte in zwei Schritten. Zuerst wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient berechnet, um die Korrelation der Ergebnisse der angiographischen und sonographischen Methoden zu ermitteln. In dem zweiten Schritt wurde mit der Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (Grenzwertoptimierungskurve, ROC-Kurve) und Area-unter-the-curve (AUC, Fläche unterhalb der Kurve) die Sensitivität und Spezifität der sonographischen Methoden untersucht. Genauer wurde die Sensitivität und Spezifität für die Detektion einer Stenose der Arteria basilaris $\geq 50\%$ und $\geq 70\%$ berechnet. Anhand des Youden-Index ((J) ($J = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$)) (Youden 1950) wurde der PSV-Wert, der eine Stenose $\geq 50\%$ und $\geq 70\%$ mit höchster Sensitivität und Spezifität detektiert (dies wird im Weiteren als Schwellenwert bezeichnet), ermittelt. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha < 0,05$ festgelegt. Als Konfidenzintervall (CI) wird an den passenden Stellen das 95 % Konfidenzintervall angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Für die Studie wurden die Daten von insgesamt 59 Patienten (38 Männer und 21 Frauen; Durchschnittsalter 68,6 Jahre (Standardabweichung (SD)): 13,1 Jahre, Spannweite: 21 - 89 Jahre) ausgewertet. Die Patienten erhielten jeweils mindestens eine sonographische und eine angiographische Untersuchung. Das durchschnittliche Intervall zwischen den sonographischen und angiographischen Untersuchungen beträgt 3,4 Tage (SD: 3,7 Tage, Spannweite: 0 – 20 Tage). Eine Subgruppe von 21 Patienten erhielten PTAS der Arteria basilaris (14 Männer und 7 Frauen). Das Durchschnittsalter dieser Gruppe war 65,2 Jahre (SD: 16,3 Jahre, Spannweite: 21 - 86 Jahre).

3.2 Vergleich der angiographischen Methoden

Die beiden angiographischen Untersuchungsmethoden (DSA und CTA) werden, wie in der Einleitung beschrieben, in der klinischen Routine zu Diagnostik der intrakraniellen Gefäßstenose verwendet. Auch in der vorliegenden Studie wurde sowohl CTA als auch DSA zur Bestimmung des Stenosegrades der Arteria basilaris verwendet. Um beide Methoden als Goldstandard im Vergleich zu sonographischen Methoden anwenden zu können, wurde die Übereinstimmung der angiographischen Methoden untersucht. Hierfür wurden nur Messungen bei Patienten ohne PTAS analysiert. Dreizehn Stenosegradmessungen wurden sowohl mit CTA als auch DSA durchgeführt. Das Durchschnittsintervall zwischen den Untersuchungen betrug 4,5 Tage (SD: 2,8 Tage, Spannweite 0 – 11 Tage). Der Vergleich der beiden Methoden ergab einen Intraklassen-Korrelationskoeffizient von 0,87 (CI: 0,62 - 0,96; $p = <0,001$). Basierend auf diesem Ergebnis stimmen die beiden Methoden bei der Bestimmung des Grades der Basilarisarterienstenose gut überein. In der weiteren Analyse dieser Arbeit wurden in Anbetracht dieses Ergebnisses CTA und DSA als Goldstandard und als Referenz zur Validierung der sonographischen Methoden verwendet.

3.3 Vergleich sonographischer und angiographischer Befunde der gesamten Studienpopulation

In dem folgenden Abschnitt wurde die Vergleichbarkeit und Validität der sonographischen und angiographischen Methoden bezüglich der Stenosegradbestimmung untersucht. Hierfür wurden zunächst die Messungen der gesamten Studienpopulation, sowohl ohne PTAS als auch mit PTAS, verwendet. Insgesamt wurden 104 Untersuchungspaare der sonographischen (TCD und TCCS) und angiographischen (DSA und CTA) Messungen analysiert.

Zuerst wurde die Korrelation zwischen der PSV (cm/s) der sonographischen Untersuchungsmethoden und des durch die angiographischen Methoden berechneten Stenosegrades (%) bestimmt. Es ergab sich eine signifikante, wenn auch nur schwache, positive Korrelation ($\rho = 0,35$; $p < 0,001$) (Abbildung 7). Das heißt, dass bei höheren Stenosegraden auch höhere Flussgeschwindigkeiten (PSV) gemessen wurden.

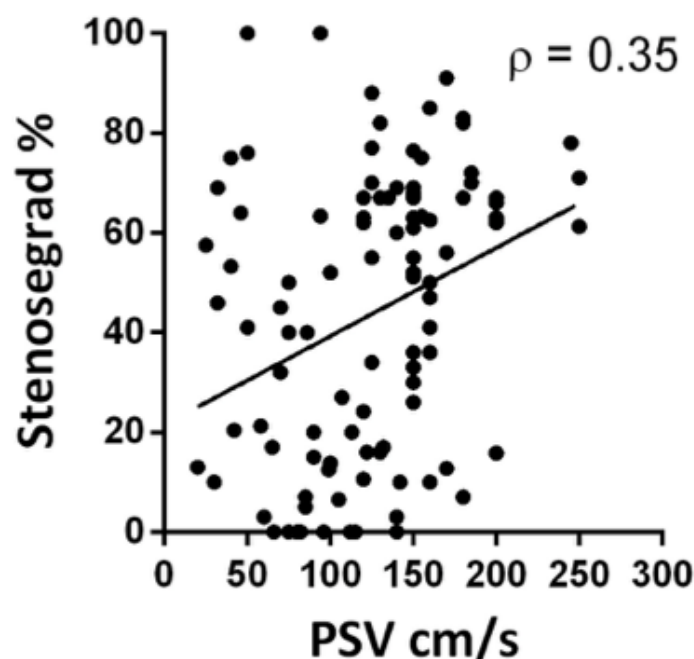


Abbildung 7: Korrelation zwischen Stenosegrad und Flussgeschwindigkeit

Die Abbildung zeigt eine schwache positive Korrelation ($\rho = 0,35$; $p < 0,001$) zwischen den durch CTA und DSA bestimmten Stenosegraden (%) und den maximalen systolischen Flussgeschwindigkeiten (PSV, cm/s), gemessen durch TCD und TCCS ($n = 104$).

Als zweiten Schritt wurde die Sensitivität und Spezifität der PSV zur Bestimmung eines Stenosegrades $\geq 50\%$ bzw. $\geq 70\%$ errechnet. Die Stenosegrade von 50% und 70% wurden ausgewählt, da eine Stenose $< 50\%$ als niedriggradig, zwischen 50% und 70% als mittelgradig und $\geq 70\%$ als hochgradig angesehen wird (Hacke 2010). Die ROC-Analyse ergab bezüglich der Erkennung einer Stenose $\geq 50\%$ eine AUC von $0,70$ (CI: $0,60 - 0,80$; $p < 0,001$) (Abbildung 8). Hieraus wurde eine Sensitivität von 74% und Spezifität von 65% zur Detektion einer Stenose $\geq 50\%$ durch sonographische Methoden bei einem PSV-Schwellenwert von 124 cm/s errechnet. Daraus ergibt sich, dass bei Anwendung eines PSV-Schwellenwertes von 124 cm/s 18 der 104 sonographischen Messungen einen falsch positiven Befund und 14 Messungen einen falsch negativen Befund in der Detektion einer Stenose $\geq 50\%$ erbringen.

Bei der Erkennung einer Stenose $\geq 70\%$ ergab die ROC-Analyse eine kleinere AUC ($0,64$, CI: $0,49 - 0,79$; $p = 0,055$) (Abbildung 8). Hieraus errechnete sich eine Sensitivität und Spezifität zur Detektion einer Stenose $\geq 70\%$ durch sonographische Untersuchung von 50% bzw. 80% . Die höchste Sensitivität und Spezifität wurde bei einem PSV-Schwellenwert von $152,5\text{ cm/s}$ erreicht. Bei Anwendung des PSV-Schwellenwertes von $152,5\text{ cm/s}$ wurden 17 Messungen falsch positiv und neun Messungen falsch negativ in der Erkennung einer Stenose $\geq 70\%$ bewertet. Für eine Übersicht siehe Tabelle 4.

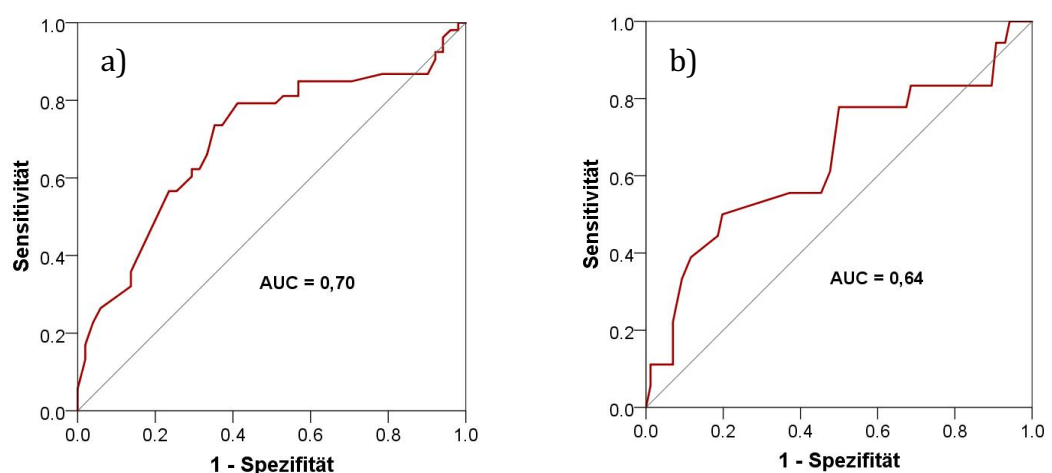


Abbildung 8: Sensitivität und Spezifität der TCD und TCCS zur Detektion einer Stenose.

Abgebildet sind die Sensitivität und Spezifität der TCD und TCCS zur Detektion einer Stenose a) $\geq 50\%$ (signifikante AUC) und b) $\geq 70\%$ (nicht signifikante AUC). AUC = Area under the curve.

Tabelle 4: PSV-Schwellenwerte zur Erkennung der Stenosen $\geq 50\%$ bzw. $\geq 70\%$ der Arteria basilaris durch TCD und TCCS und deren Sensitivität und Spezifität (Vergleich von TCD, TCCS vs CTA, DSA, $n = 104$)

Grad der Stenose	PSV-Schwellenwert (cm/s)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	AUC (CI 95 %)	p-Wert
$\geq 50\%$	124	74	65	0,70 (0,60 – 0,80)	< 0,001
$\geq 70\%$	152,5	50	80	0,64 (0,49 – 0,79)	0,055

3.4 Vergleich der TCD und Angiographie bei Studienpopulation ohne PTAS

In dem vorherigen Abschnitt 3.3 wurden sonographische Methoden zur Bestimmung des Stenosegrades mit dem Goldstandard Angiographie verglichen. Die Patientenpopulation in Abschnitt 3.3 ist heterogen. So sind auch Daten von Patienten mit PTAS in die Analyse mit eingeflossen. Da die Strömungsgeschwindigkeit durch PTAS beeinflusst werden kann, werden in diesem Abschnitt nur die Messungen der nicht gestenteten Arterien ausgewertet. Insgesamt wurden bei 45 Patienten (28 Männer, 17 Frauen) sowohl TCD als auch CTA und/oder DSA durchgeführt. Im Durchschnitt waren die Patienten 69,5 Jahre alt (SD: 11,7 Jahre, Spannweite: 37 - 89 Jahre). Patienten haben im Rahmen der Verlaufskontrolle mehr als eine Untersuchung erhalten. Dadurch ergaben sich insgesamt 69 Untersuchungspaare.

Durch TCD wurde im Durchschnitt eine PSV in der Arteria basilaris von 135,7 cm/s (SD: 50,2 cm/s, Spannweite: 25 – 250 cm/s) gemessen. Die angiographischen Methoden ergaben einen durchschnittlichen Stenosegrad der Arteria basilaris von 52,9 % (SD: 26,0 %, Spannweite: 0 – 100 %). Insgesamt ergaben 46 Messungen eine Stenose $\geq 50\%$ und 16 Messungen eine Stenose $\geq 70\%$. Um diese Ergebnisse der beiden Messmethoden zu vergleichen, wurde zunächst eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Es zeigte sich eine signifikante, aber nur schwache, positive Korrelation ($\rho = 0,25$; $p = 0,042$) zwischen den PSV-Werten und der angiographisch bestimmten Stenosegrade (Abbildung 9).

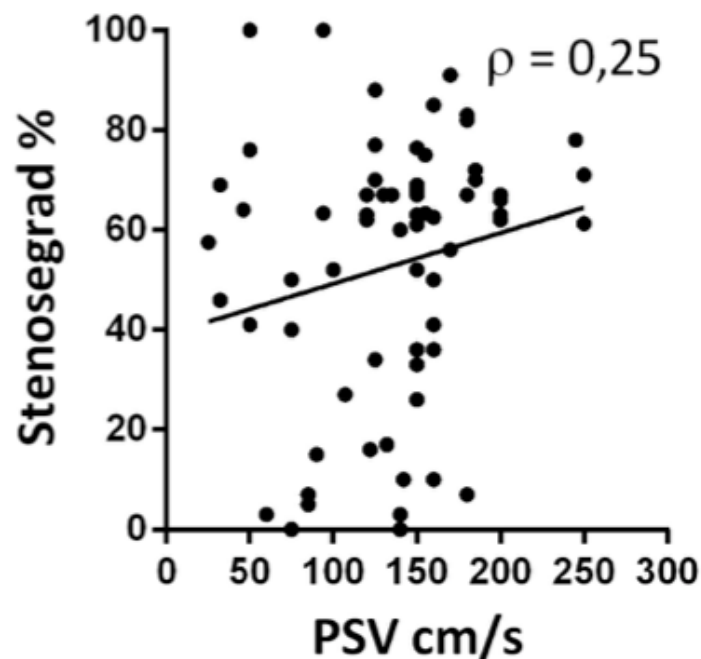


Abbildung 9: Korrelation zwischen Stenosegrad und Flussgeschwindigkeit

Die Abbildung zeigt eine schwache positive Korrelation ($\rho = 0,25$; $p = 0,042$) zwischen den durch CTA und DSA bestimmten Stenosegraden (%) und den maximalen systolischen Flussgeschwindigkeiten (PSV, cm/s), gemessen durch TCD ($n = 69$).

Im zweiten Schritt erfolgte die ROC-Analyse bezüglich der Erkennung einer Stenose ≥ 50 % bzw. ≥ 70 %. Die ROC-Analyse zur Beurteilung der Sensitivität und Spezifität der TCD zur Erkennung einer Stenose ≥ 50 % ergab eine AUC von 0,66 (CI: 0,53 – 0,79; $p = 0,031$) (Abbildung 10). Dabei wurde die höchste Sensitivität (61 %) und Spezifität (65 %) bei einem PSV-Schwellenwert von 146 cm/s erreicht. Bei Anwendung dieses PSV-Schwellenwertes resultieren acht falsch positive Befunde und 18 falsch negative Befunde von insgesamt 69 Messungen in Bezug auf die Detektion einer Stenose ≥ 50 % der Arteria basilaris. Ähnliche, jedoch nicht signifikante, Ergebnisse zeigten sich durch die ROC-Analyse in Bezug auf die Detektion einer Stenose ≥ 70 % durch TCD. Die AUC betrug 0,63 (CI: 0,46 – 0,80; $p = 0,115$) (Abbildung 10). Die höchste Sensitivität (56 %) und Spezifität (74 %) zeigte sich bei einem PSV-Schwellenwert von 152,5 cm/s. Durch Anwendung von TCD wurden bei diesem PSV-Schwellenwert somit 14 falsch positive und sieben falsch negative Befunde erstellt. Für eine Übersicht siehe Tabelle 5.

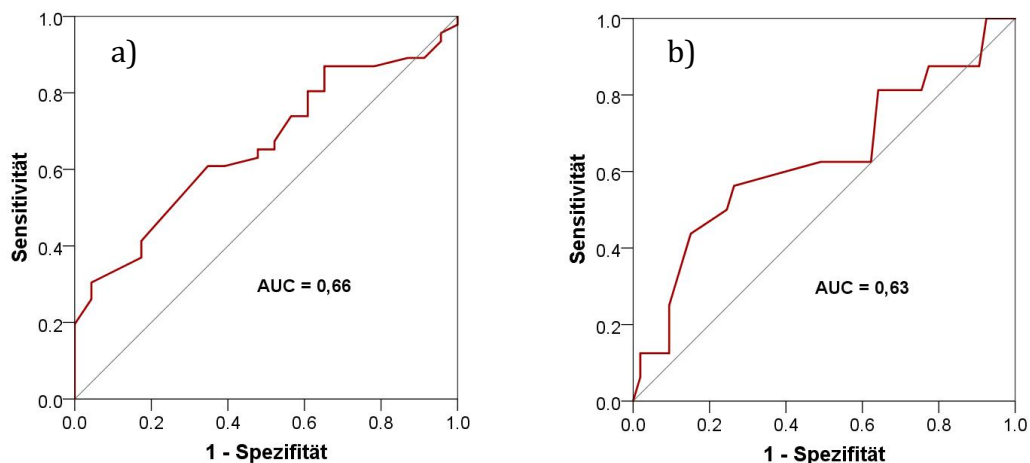


Abbildung 10: Sensitivität und Spezifität der TCD zur Detektion einer Stenose der Arteria basilaris ohne PTAS

Abgebildet sind die Sensitivität und Spezifität der TCD zur Detektion einer Stenose a) $\geq 50\%$ (signifikante AUC) und b) $\geq 70\%$ (nicht signifikante AUC) bei nativen Basilarisarterien. AUC= Area under the curve.

Tabelle 5: PSV-Schwellenwerte zur Erkennung der Stenosen $\geq 50\%$ bzw. $\geq 70\%$ der Arteria basilaris ohne PTAS durch TCD und deren Sensitivität und Spezifität (Vergleich TCD vs CTA, DSA, n = 69)

Grad der Stenose	PSV-Schwellenwert (cm/s)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	AUC (CI 95 %)	p-Wert
$\geq 50\%$	146	61	65	0,66 (0,53 – 0,79)	0,031
$\geq 70\%$	152,5	56	74	0,63 (0,46 – 0,80)	0,115

3.5 Vergleich TCD und TCCS mit DSA bei Studienpopulation mit PTAS

Eine Subpopulation von 21 Patienten erhielt eine PTAS. In dieser Subpopulation wurden insgesamt 35 Untersuchungspaare von DSA und TCD und/oder TCCS zur Bestimmung des Stenosegrades der Arteria basilaris durchgeführt. Neunundzwanzig Untersuchungspaare bestehen aus TCD und DSA und bei sechs Untersuchungspaaren wurden TCCS und DSA durchgeführt (siehe Abbildung 5).

Der mittlere PSV-Wert der sonographischen Untersuchungen der Subpopulation (35 Messungen) war 99,3 cm/s (SD: 42,5 cm/s, Spannweite: 20 – 200 cm/s). Durch DSA wurde im Durchschnitt ein Stenosegrad von 24,8 % (SD: 23,5 %, Spannweite: 0 - 82 %) gemessen. Insgesamt ergaben sieben Messungen eine Stenose ≥ 50 % und zwei Messungen eine Stenose ≥ 70 %. Aufgrund der geringen Anzahl ($n = 2$) an Messungen mit einem Stenosegrad ≥ 70 % wurde in dieser Subpopulation keine ROC-Analyse bezüglich dieses höheren Stenosegrades durchgeführt.

Die PSV-Werte ergaben eine nur geringe positive, jedoch nicht signifikante Korrelation mit den durch DSA bestimmten Stenosegraden ($\rho = 0,20$; $p = 0,25$). Die ROC-Analyse bezüglich der Erkennung einer Stenose ≥ 50 % ergab eine nicht signifikante AUC von 0,63 (CI: 0,35 - 0,91; $p = 0,293$) (Abbildung 11). Die höchste Sensitivität (71 %) und Spezifität (82 %) konnte bei einem PSV-Schwellenwert von 123 cm/s erreicht werden. Das heißt, dass es bei den insgesamt 35 Messungen unter Berücksichtigung dieses PSV-Schwellenwertes zu fünf falsch positiven und zwei falsch negativen Befunden kam.

In der Subpopulation mit PTAS wurden zwei sonographische Methoden, TCD und TCCS zur Untersuchung der Basilarisarterienstenose verwendet. Im Folgenden wird die Vergleichbarkeit und Validität dieser Untersuchungsmethoden im Vergleich zur DSA getrennt dargestellt.

Insgesamt wurde bei 29 Untersuchungspaaren TCD und DSA durchgeführt. Die mittlere PSV beträgt 102,9 cm/s (SD: 41,3 cm/s, Spannweite: 30 – 200 cm/s). Der durchschnittliche Stenosegrad, ermittelt durch DSA, war 25,8 % (SD: 24,5 %, Spannweite: 0 – 82 %). Es ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen den Ergebnissen der beiden Messmethoden in Bezug auf die Untersuchung der Basilarisarterienstenose ($\rho = 0,13$; $p = 0,50$). Die ROC-Analyse zeigte eine nicht signifikante AUC von 0,56 (CI: 0,25 – 0,87; $p = 0,667$) (Abbildung 11). Aus dieser Berechnung resultierte die höchste Sensitivität und Spezifität von 67 % bzw. 78 % bei einem PSV-Schwellenwert von 123 cm/s. Bei Anwendung dieses PSV-Schwellenwertes resultieren fünf falsch positive Befunde und zwei

falsch negative Befunde von 29 Messungen in Bezug auf die Detektion einer Stenose ≥ 50 % der gestenteten Arteria basilaris.

Es wurden sechs Untersuchungspaare, bestehend aus TCCS und DSA, in der Patientensubpopulation mit PTAS durchgeführt. Der PSV-Wert lag bei 81,7 cm/s (SD: 48,1 cm/s, Spannweite: 20 – 150 cm/s). Der mittlere durch DSA bestimmte Stenosegrad betrug 20,2 % (SD: 18,6 %, Spannweite: 0 – 55 %). Auch zwischen den Ergebnissen dieser beiden Untersuchungsmethoden ergab sich keine signifikante Korrelation ($\rho = 0,37$; $p = 0,47$). Die ROC-Analyse erbrachte eine AUC von 1,00 (CI: nicht berechenbar; $p = 0,143$) (Abbildung 11). Hieraus errechnet sich eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 100 % bei einem PSV-Schwellenwert von 132 cm/s. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass die Population ($n = 6$) in dieser Analyse sehr klein war. Für eine Übersicht siehe Tabelle 6.

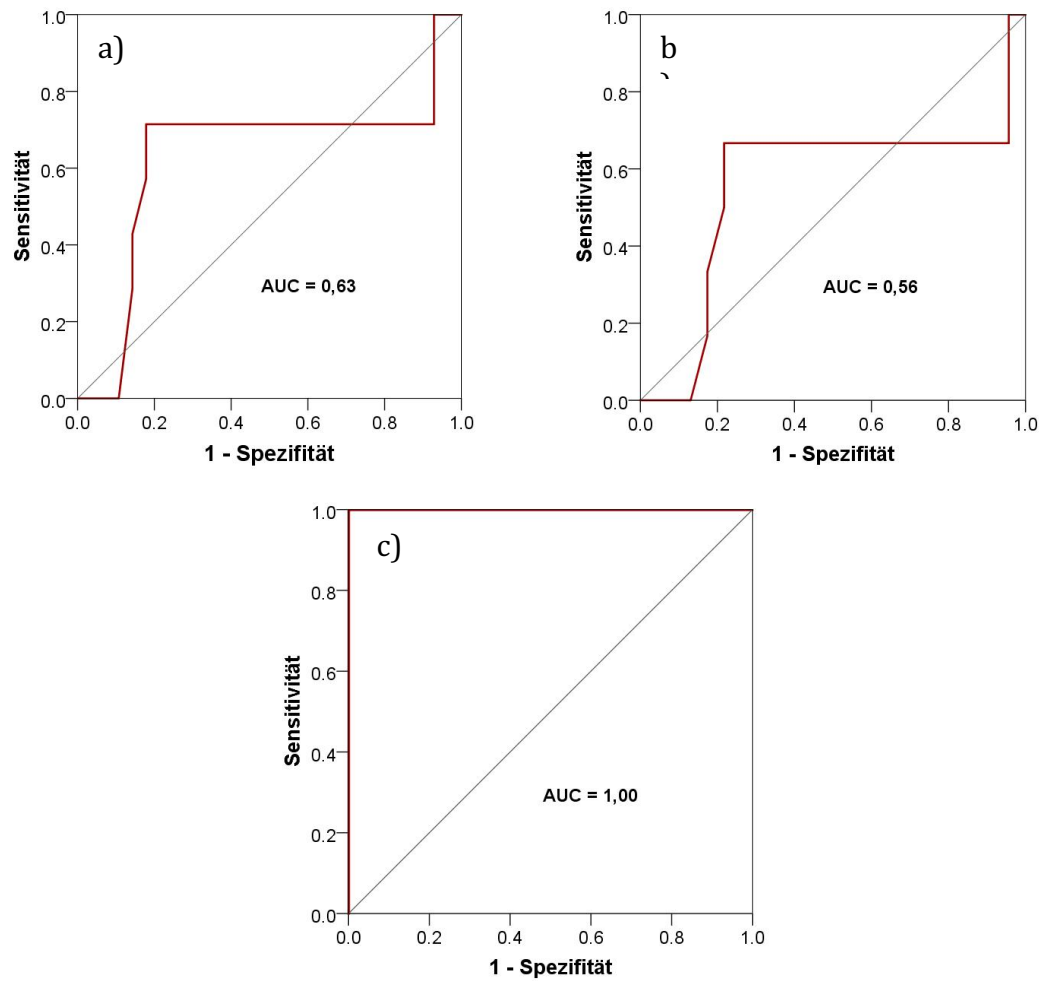


Abbildung 11: Sensitivität und Spezifität der TCD und TCCS zur Detektion einer Stenose der Arteria basilaris mit PTAS.

Abgebildet sind die Sensitivität und Spezifität der a) TCD und TCCS, b) TCD und c) TCCS zur Detektion einer Stenose $\geq 50\%$ bei gestenoteten Basilarisarterien. Alle AUC nicht signifikant. AUC= Area under the curve.

Tabelle 6: PSV-Schwellenwerte zur Erkennung der Stenosen $\geq 50\%$ der Arteria basilaris mit PTAS durch TCD und/oder TCCS und deren Sensitivität und Spezifität

Vergleich	PSV-Schwellenwert (cm/s)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	AUC (CI 95 %)	p-Wert
TCD, TCCS vs DSA (n = 35)	123	71	82	0,63 (0,35 - 0,91)	0,293
TCD vs DSA (n = 29)	123	67	78	0,56 (0,25 - 0,87)	0,667
TCCS vs DSA (n = 6)	132	100	100	1,00 (nicht berechenbar)	0,143

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die diagnostische Validität der transkraniellen Sonographie zur Detektion der Basilarisarterienstenose und Beurteilung des Stenosegrades sowohl in ungestenteten als auch in gestenteten Arterien evaluiert. Bei der ungestenteten Arteria basilaris zeigte sich im Vergleich von PSV, die durch TCD bestimmt wurde, mit dem angiographisch bestimmten Stenosegrad eine signifikante, aber sehr schwache, positive Korrelation. Die ROC-Analyse für die Erkennung einer Stenose $\geq 50\%$ durch TCD erbrachte zwar auch ein signifikantes Ergebnis, zeigte jedoch sehr niedrige Sensitivität (61 %) und Spezifität (65 %). Aus diesen Werten wird ersichtlich, dass es bei der Beurteilung des Stenosegrades mit TCD bei knapp 40 % der Untersuchungen zu einem falschen (entweder falsch positiven oder falsch negativen) Befund kommt. Die ROC-Analyse für die Erkennung einer Stenose $\geq 70\%$ ergab ein nicht signifikantes Ergebnis. Bei der Arteria basilaris mit PTAS ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen den sonographisch bestimmten PSV-Werten (TCD und TCCS) und den durch DSA bestimmten Stenosegraden. Die ROC-Analysen für die Detektion einer Stenose $\geq 50\%$ zeigten für diese Population ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse. Die Subgruppenanalyse, in der TCD und TCCS jeweils getrennt mit den Ergebnissen der DSA verglichen wurde, ergab in der ROC-Analyse für die Erkennung einer Stenose $\geq 50\%$ für beide Gruppen nicht signifikante Ergebnisse. Die Sensitivität und Spezifität mit der eine Stenose $\geq 50\%$ durch TCD detektiert werden konnte, waren mit 67 % bzw. 78 % niedrig. Dahingegen betrug die Sensitivität und Spezifität zur Erkennung einer Stenose $\geq 50\%$ durch TCCS jeweils 100 %.

4.1 Studiendesign

Diese Studie ist eine retrospektive Studie und erfasst Daten, die im Zeitraum von April 2005 bis November 2013 erhoben wurden. Durch das retrospektive Studiendesign konnte eine große Anzahl von Patienten und somit untersuchten Gefäßen eingeschlossen werden. Dies ist ein großer Vorteil gegenüber bisherigen Studien. Seit den 80iger Jahren, seit der Etablierung der transkraniellen Sonographie, wurden mehrere Studien zur Evaluation der diagnostischen Validität dieser Methode zur Untersuchung der Arteria basilaris im Vergleich zu angiographischen Methoden publiziert. Die bisherigen Studien ergaben kontroverse Ergebnisse und haben verschiedene Limitationen. Die meisten Studien

erfolgten an einem kleinen Patientenkollektiv, z. B. bei Ringelstein et al. (Ringelstein 1985), oder erfassten das vertebrobasilare Stromgebiet ohne spezifische Analyse der Arteria basilaris, z. B. bei Tettenborn et al. (Tettenborn et al. 1990). Zudem wurde in manchen Studien nur die Erkennung einer Stenose oder eines Verschlusses der Arterie ohne Bestimmung des Stenosegrades untersucht, z. B. bei Brandt et al. (Brandt et al. 1999). Ein weiterer Vorteil der aktuellen Studie liegt darin, dass in dieser Studie die Validität der sonographischen Methode im klinischen Alltag erfasst wurde. Einige Studien wurden nur an gesunden Probanden mit vermutlich optimalen anatomischen Bedingungen durchgeführt. Im Vergleich hierzu spiegelt die aktuelle Studie die Bedingungen der alltäglichen klinischen Diagnostik wider. Das retrospektive Studiendesign stellt aber auch einen Nachteil dar. Die sonographischen Messungen wurden über einen längeren Zeitraum, zwar mit standardisiertem Schema, aber von unterschiedlichen Untersuchern durchgeführt. Die Interrater-Reliabilität konnte nicht evaluiert werden.

In dieser Studie wurde die diagnostische Validität der sonographischen Methode bei Detektion einer Stenose $\geq 50\%$ und $\geq 70\%$ untersucht. Die Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Studiengruppe berichtete, dass bei einer intrakraniellen Stenose $\geq 50\%$ eine erhöhte Rate für ischämische Infarkte im Versorgungsgebiet der stenotischen Gefäße (7-8 %) besteht und diese Rate bei einem Stenosegrad von $\geq 70\%$ weiter ansteigt (18 %) (Kasner et al. 2006; WASID Study Group 1998). Durch die unterschiedliche Rate eines ischämischen Infarktes in Abhängigkeit des Stenosegrades, ergeben sich anhand des Stenosegrades dementsprechend auch unterschiedliche therapeutische Konsequenzen. Basierend auf den Leitlinien zur sekundären Schlaganfallprävention der US-amerikanischen Fachgesellschaften (American Heart Association und American Stroke Association) werden für Patienten mit moderatem Stenosegrad (50-69 %) und Patienten mit schwerem Stenosegrad (70-99 %) unterschiedliche Therapiemaßnahmen empfohlen (Kernan et al. 2014). Bei intrakranieller Stenose $\geq 50\%$ wird eine Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS) empfohlen, während bei einer Stenose $\geq 70\%$ eine vorübergehende doppelte Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und Clopidogrel von 3 Monaten empfohlen wird (Kernan et al. 2014). Zudem ist die korrekte Ermittlung des Stenosegrades auch bei der Verlaufskontrolle wichtig, da eine Zunahme des Stenosegrades in der Verlaufskontrolle eine Therapieoptimierung mit strengerer Einstellung der Risikofaktoren (z. B. Lipidstatus, arterieller Hypertonus) und gegebenenfalls eine Erwägung anderer Therapieoptionen (z. B. Stenten) nach sich zieht. Somit ist es von klinischer und therapeutischer Relevanz, durch

eine diagnostische Methode nicht nur das Vorhandensein einer Stenose zu erkennen, sondern den therapierelevanten Stenosegrad verlässlich ermitteln zu können.

4.2 Transkranielle Dopplersonographie (TCD) in der Untersuchung der ungestenteten Arteria basilaris

4.2.1 Bisherige Arbeiten

Wie oben beschrieben wurden bisher mehrere Studien zur diagnostischen Validität der TCD mit kontroversen Ergebnissen publiziert. Im folgenden Abschnitt werden deren Studienergebnisse und Limitationen näher erläutert.

Im Jahr 1985 wurden in der Studie von Ringelstein insgesamt 17 TCD-Untersuchungsbefunde des vertebrobasilären Stromgebiets mit den Ergebnissen einer angiographischen Untersuchung verglichen. Es wurde berichtet, dass durch TCD anhand der Änderungen der Dopplerfrequenzen alle Gefäße (fünf Gefäße mit Stenose und 12 normale Gefäße) korrekt beurteilt wurden. Auch wenn die Sensitivität und Spezifität nicht in der Veröffentlichung angegeben wurde, errechnet sich für die reine Erkennung einer Stenose ohne Bestimmung des Stenosegrades durch TCD eine Sensitivität und Spezifität von 100 % (Ringelstein 1985).

Lindegaard et al. berichteten 1986, dass die durch TCD bestimmten Flussgeschwindigkeiten der elf stenotischen intrakraniellen Gefäße eine starke signifikante negative Korrelation (Kendall-Tau (τ) = -0,89) mit den angiographisch bestimmten residualen Gefäßlumen ergeben. Somit wurde die TCD als nützliche Methode zur Untersuchung der intrakraniellen Gefäße beurteilt (Lindegaard et al. 1986). In der Studie von de Bray und Kollegen (1997) wurde ebenfalls eine hohe Sensitivität (80 %) und Spezifität (97 %) der TCD bei Verwendung systolischer Spitzenfrequenzen zur Detektion einer Stenose ≥ 50 % der Arteria vertebralis oder Arteria basilaris berichtet. In der Studie wurden 86 Patienten untersucht und eine Angiographie als Kontrolluntersuchung verwendet (de Bray et al. 1997). Im Jahr 2011 wurde eine Studie durch Zhao et al. publiziert. Hier wurde die Sensitivität und Spezifität der mittleren Flussgeschwindigkeit, gemessen durch TCD, bezüglich der Detektion einer Stenose ≥ 50 % und ≥ 70 % an 102 Patienten im Vergleich zur DSA untersucht. Für das vertebrobasiläre Stromgebiet ergab sich eine Sensitivität von 60-69 % und Spezifität von 95-98 %. Hieraus ergab sich eine Genauigkeit der Diagnose von 92 % (Zhao et al. 2011).

Im Gegensatz zu diesen Studien, in denen positive Ergebnisse bezüglich sonographischer Methoden zur Untersuchung einer Gefäßstenose der Arteria basilaris berichtet werden, wurden Studien publiziert, in denen, wie auch in der vorliegenden Arbeit, negative Ergebnisse hinsichtlich der diagnostischen Validität der TCD gezeigt werden. Rorick et al. berichteten einen sehr niedrigen positiven prädiktiven Wert von 25 % der TCD zur Erkennung einer Stenosen ≥ 50 % mittels der mittleren Flussgeschwindigkeit im Vergleich zur Angiographie bei Untersuchung von 85 vertebrobasilären Gefäßen (davon 38 Arteria basilaris) (Rorick et al. 1994). Zudem wurde in der Studie von Brandt et al. (1999) berichtet, dass TCD eine schlechte diagnostische Sicherheit zur Erkennung einer Okklusion der Arteria basilaris hat. Es wurden insgesamt 19 Patienten mit Verdacht auf einen akuten Verschluss der Arteria basilaris untersucht. Zwölf von 19 TCD-Befunden waren entweder falsch oder unschlüssig. Als Referenzuntersuchung wurden angiographischen Methoden (CTA, DSA) verwendet (Brandt et al. 1999). Im Jahr 2010 wurde eine Studie von Ghorbani et al. publiziert, in welcher insgesamt 81 TCD-Untersuchungsbefunde von vertebrobasilären Arterien (davon 27 Arteria basilaris) mit den Ergebnissen einer MR-Angiographie verglichen wurden. Hier ergab sich, dass zwischen der durch TCD ermittelten Strömungsgeschwindigkeit (PSV) und der durch MR-Angiographie bestimmten Stenosegrade keine signifikante Korrelation besteht (Ghorbani et al. 2010).

Wie bereits oben geschildert, weisen die genannten Studien einige Limitationen auf. Der Großteil der Studien wurde an kleinen Studienpopulationen durchgeführt. In Studien mit größerer Studienpopulation wurde nicht nur die Arteria basilaris, sondern das vertebrobasiläre Stromgebiet untersucht, ohne spezifische Analyse der Arteria basilaris. Die Zielparameter der Studien unterschieden sich. Einige Studien hatten als Zielparameter nur die Erkennung einer Okklusion oder Detektion einer Stenose, ohne dabei den Stenosegrad zu untersuchen. Auch die Messparameter unterschieden sich zwischen den Studien. In der aktuellen Studie wurde PSV zur Beurteilung der Flussgeschwindigkeit verwendet. Einige Studien analysierten andere hämodynamische Parameter wie z.B. die mittlere Flussgeschwindigkeit.

Die Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) empfiehlt aktuell trotz der kontroversen Daten die TCD als eine Standarddiagnostik zur Beurteilung der Basilarisarterienstenose. Aus diesem Grund hat eine systemische Untersuchung der diagnostischen Validität mit großer Studienpopulation und klinisch relevanter Untersuchungszielsetzung - Erkennung einer Stenose ≥ 50 % und ≥ 70 % - eine große klinische Relevanz.

4.2.2 Studienergebnisse

4.2.2.1 Diagnostische Validität der TCD zur Beurteilung der ungestenteten Arteria basilaris

4.2.2.1.1 CTA und DSA bei ungestenteter Arteria basilaris

Aufgrund der hervorragenden Genauigkeit gilt die DSA als Goldstandard zur Bestimmung des Grades einer Gefäßstenose. Wegen der Invasivität und limitierten Verfügbarkeit dieser Methode wurden in den letzten Jahren mehrere Studien durchgeführt, um eine alternative Methode für die klinische Routine zu finden. Vorherigen Studien zeigten, dass die CTA bei der Stenosegradbestimmung des hinteren Stromgebiets der DSA in Bezug auf die Genauigkeit nicht unterlegen ist (Bash et al. 2005; Graf et al. 2000; Nguyen-Huynh et al. 2008). Die MR-Angiographie dagegen ergab eine niedrigere Genauigkeit (Bash et al. 2005; Feldmann et al. 2007). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen die bisherigen Studienergebnisse. Es ergab sich ein guter Intraklassen-Korrelationskoeffizient zwischen DSA und CTA, sodass die CTA auch in dieser Studie als Goldstandard angewendet werden konnte.

4.2.2.1.2 Korrelation

In dieser Arbeit ergab sich eine nur sehr schwache, aber signifikante, positive Korrelation ($\rho = 0,25$) zwischen PSV (cm/s) und Stenosegrad (%). Das heißt, dass bei hohen Stenosegraden hohe PSV gemessen wurden. Dieses Ergebnis reflektiert die Arbeit von Spencer und Reid (Spencer und Reid 1979). Spencer und Reid demonstrierten 1979 mit der sogenannten „Spencer’s Curve“ anhand des Gesetzes von Hagen-Poiseuille und dem Kontinuitätsgesetz die Korrelation zwischen PSV, Stenosegrad und Flussstromstärke bei Stenosen der Arteria carotis. Es wurde beschrieben, dass es mit Zunahme des Stenosegrades, um die Flussstromstärke zu konstant zu halten, zu einem Anstieg der Flussgeschwindigkeit kommt.

Es gibt zwei Studien, welche eine Korrelation zwischen der Flussgeschwindigkeit und dem Stenosegrad untersucht haben. Lindegaard et al. zeigten in deren Studie eine starke negative Korrelation (Kendall-Rank Korrelationskoeffizient $\tau = -0,89$) zwischen angiographisch gemessenen Residuallumendiametern und dopplersonographisch bestimmten intensitätsgewichteten mittleren Flussgeschwindigkeiten (V_{mean}) (Lindegaard et al. 1986). Dagegen zeigte die Studie von Ghorbani et al in 2010, dass bei Untersuchung des

vertebrobasilären Stromgebiets zwischen der PSV und durch MRA bestimmte Stenosegraden keine Korrelation besteht (Ghorbani et al. 2010).

In der vorliegenden Studie ergab sich eine deutlich schwächere Korrelation im Vergleich zu dem Ergebnis von Lindegaard et al. (1986). Allerdings war in der Studie von Lindegaard et al. die Studienpopulation mit elf Gefäßen sehr klein. Des Weiteren wurden verschiedene Gefäße untersucht, und nur eine Untersuchung bezog sich auf die Arteria basilaris, sodass ein direkter Vergleich mit der aktuellen Studie nicht möglich ist. Die starke Korrelation könnte dadurch zustande gekommen sein, dass sechs der elf Arterien Untersuchungen der Arteria cerebri media waren. In einer Metaanalyse von Navarro et al. (2007) zeigte sich eine sehr gute diagnostische Validität der TCD bei der Untersuchung der Arteria cerebri media (Navarro et al. 2007). Die Studie von Ghorbani et al. (2010) untersuchte eine Korrelation zwischen der durch TCD gemessenen Flussgeschwindigkeit und des durch MRA bestimmten Stenosegrades im vertebrobasilären Stromgebiet an 27 Patienten. Wie bereits oben beschrieben ergab sich hier keine signifikante Korrelation zwischen PSV und angiographischer Stenosegraduierung. Bei Analyse der anderen hämodynamischen Parameter, V_{mean} und EDV, zeigte sich eine schwache negative Korrelation ($(V_{\text{mean}}) \rho = -0,486$, (EDV) $\rho = -0,323$). Dieses Ergebnis ist im Widerspruch zu der oben beschriebenen Annahme, dass eine Zunahme des Stenosegrades zu einer Erhöhung der Flussgeschwindigkeit führt. Ghorbani et al. diskutierten, dass dieses Ergebnis möglicherweise durch die fehlende optische Kontrolle der TCD und somit möglicherweise geringe Kongruenz zwischen der durch TCD und MRA untersuchten Lokalisation bedingt sein könnte. Sie vermuteten, dass die durch TCD untersuchte Lokalisation am ehesten poststenotisch lag, da die meisten Vertebralisstenosen im Bereich der proximalen Arteria vertebralis nahe am Vertebralisabgang liegen. Bezüglich der Arteria basilaris wurde keine Begründung für das Ergebnis angegeben. Zudem wird die Hypothese bezüglich der Arteria vertebralis von den Autoren nicht durch weitere Daten, z. B. statistische Analyse der durch MRA beobachteten Stenoselokalisierung, unterstützt (Ghorbani et al. 2010).

Zusammenfassend bestehen aktuell unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich einer Korrelation zwischen den durch TCD gemessenen Flussgeschwindigkeiten und angiographisch bestimmten Stenosegraden bei der Untersuchung des hinteren Stromgebiets. Die vorliegende Studie ergab eine positive, aber nur sehr schwache Korrelation zwischen PSV und angiographisch bestimmten Stenosegraden bei der Untersuchung der Arteria basilaris. Dieses Ergebnis könnte durch folgende Faktoren erklärt werden:

1. Eine Limitation der Stenosegradbestimmung mittels Flussgeschwindigkeit besteht bei höchstgradigen Gefäßstenosen. Wie oben beschrieben besteht ein quadratischer Zusammenhang zwischen Flussgeschwindigkeit und Gefäßlumen. Allerdings gilt diese Regel nicht bei höchstgradigen Stenosen. Bei höchstgradigen Stenosen nahe einer Gefäßokklusion nimmt die Flussgeschwindigkeit ab, da der Strömungswiderstand bei sehr hochgradigen Stenosen nach dem Gesetz von Hagen-Poiseuille stark zunimmt. Dies resultiert in einer Abnahme der Flussgeschwindigkeit. Dieses Phänomen wird in der Spencer's Curve gut beschrieben (Spencer und Reid 1979; Widder und Görtler 2004). Aus diesem Grund könnte bei Vorliegen einer höchstgradigen Stenose eine niedrige PSV fälschlicherweise als unauffällig beurteilt werden.

2. Die fehlende visuelle Kontrolle bei TCD kann Fehlermöglichkeiten verursachen. Wie in der Einleitung beschrieben ist nach der Dopplergleichung eine korrekte Umrechnung von Frequenz auf Flussgeschwindigkeit nur dann möglich, wenn der Beschallungswinkel bekannt ist. Je größer der Beschallungswinkel ist, desto größer ist der mögliche Messfehler. Da hier eine Kosinus-Beziehung besteht, wird der Einfluss des Beschallungswinkel $< 40^\circ$ als gering erachtet. In bisherigen Studien wurde der Beschallungswinkel bei der sonographischen Untersuchung der Arteria basilaris auf 0° bis 30° geschätzt (Bartels 1993, 2012). Das heißt, dass der Kosinus-Wert zwischen 1,00 und 0,86, liegt und daraus ein maximaler prozentualer Fehler von weniger als 15 % resultiert. Basierend auf diesen Annahmen ist theoretisch die Flussgeschwindigkeitsbestimmung durch TCD, trotz fehlender optischer Kontrolle des Beschallungswinkels, ohne größeren Messfehler möglich. Allerdings gilt diese Annahme nur bei einer Arteria Basilaris mit normaler Morphologie und anatomischem Verlauf. Es ist bekannt, dass im hinteren Stromgebiet häufig anatomische Varianten vorhanden sind, z.B. Elongationen oder Fenestrationen (Busch 1966; Dimmick und Faulder 2009; Lanfermann et al. 2015; Schulte-Altendorneburg et al. 2000; Widder und Görtler 2004). Bei solchen anatomischen Varianten kann das Fehlen der visuellen Kontrolle aufgrund des nicht genau einzuschätzenden Beschallungswinkels zu erheblichen Messfehlern führen. Da solche anatomischen Varianten im hinteren Stromgebiet häufiger auftreten, würde dies eine niedrigere Korrelation zwischen Flussgeschwindigkeit, gemessen durch TCD, und Stenosegrad im hinteren im Vergleich zum vorderen Stromgebiet, insbesondere der Arteria cerebri media, erklären (Purkayastha und Sorond 2012).

3. Die kollaterale Blutversorgung hat Einfluss auf die Hämodynamik im hinteren Stromgebiet. Bei hämodynamisch relevanten hochgradigen Stenosen oder Verschlüssen wird ein Kollateralsystem entwickelt, um die Durchblutung des Versorgungsgebiets der

stenosierten Arterien aufrechtzuhalten. Bei den Stenosen der Arteria basilaris erfolgen die Umgehungskreisläufe über Arteria cerebri posterior und Anastomosen der Kleinhirnarterien. In der Studie von Alqadri et al. wurde gezeigt, dass bei mehr als der Hälfte der Patienten mit chronischer Basilarisarterienstenose Kollateralflüsse beobachtet wurden (Alqadri et al. 2013). Bei Stenosen der Arterien kommt es über die Stenose zu einem Druckgradienten, und dadurch zu einer Flussbeschleunigung. Bei einer guten ausgebildeten kollateralen Blutversorgung des poststenotischen Gebietes wird der Druckabfall über der Stenose geringer. Somit kommt es nicht zu einer Erhöhung der Flussgeschwindigkeit über der Stenose. Dies führt zu einer Unterschätzung des Stenosegrades (Kaps et al. 2016c). Dies wurde in Untersuchung an Stenosen der Arteria carotis beschrieben (Zachrisson et al. 2001). Dieser Mechanismus kann möglicherweise auch auf die Untersuchungen und Hämodynamik der Arteria basilaris übertragen werden.

4. Aufgrund der großen Tiefe kann der distale Abschnitt der Arteria basilaris, vor allem bei dickeren Halsweichteilen, häufig nicht gut dargestellt werden. Es wurde in mehreren Studien gezeigt, dass der distale Basilarisabschnitt (sog. Basilariskopf) sonographisch nur eingeschränkt darstellbar ist, sodass eine Basilarisarterienstenose in diesem Gebiet bei Verwendung von TCD übersehen werden kann (Mull et al. 1990; Schoning und Walter 1992; Schulte-Altendorneburg et al. 2000; Staudacher 2016; Widder und Görtler 2004).

Die beschriebenen Faktoren könnten zu der schwachen Korrelation zwischen PSV und Stenosegrad beigetragen haben. Bei der Interpretation der Ergebnisse der sonographischen Messungen sollten daher diese Faktoren berücksichtigt werden.

4.2.2.1.3 Sensitivität und Spezifität der PSV zur Bestimmung des Stenosegrades bei ungestenteter Arteria basilaris

Durch die ROC-Analyse wurde in dieser Studie die Sensitivität und Spezifität der TCD zur Detektion einer Stenose $\geq 50\%$ bzw. $\geq 70\%$ berechnet. In dieser Analyse ergab sich ein signifikanter Befund bei der Erkennung einer Stenose $\geq 50\%$, wobei sich bei der Erkennung der $\geq 70\%$ igen Stenose kein signifikantes Ergebnis zeigte. Ein Grund hierfür könnte die unterschiedliche Patientenzahl sein. Zur ROC-Analyse der $\geq 70\%$ igen Stenose wurden insgesamt 16 Messungen ausgewertet. Dagegen waren für die Analyse der Stenose $\geq 50\%$ 46 Messungen verfügbar. Je kleiner die Studienpopulation ist, desto anfälliger ist das Ergebnis bezüglich verschiedener Fehlermöglichkeiten, wie anatomische Variationen oder nicht optimale Einstellung der TCD. Zudem, wie oben beschrieben, fällt die Flussgeschwindigkeit bei einer höchstgradigen Stenose ab. Dieser Faktor könnte auch zu

dem nicht signifikanten Ergebnis der ROC-Analyse für die Erkennung einer Stenose ≥ 70 % beigetragen haben.

Da die ROC-Analyse für die Erkennung einer Stenose ≥ 50 % einen signifikanten Befund erbrachte, erfolgte in einer weiteren Analyse die Berechnung der Sensitivität und Spezifität. Dies ergab weder eine gute Sensitivität (61 %) noch eine gute Spezifität (65 %). Diagnostische Tests in der klinischen Routine besitzen selten sowohl eine gute Sensitivität als auch eine gute Spezifität. Häufig werden mehrere diagnostische Verfahren verwendet, um eine Diagnose zu stellen. Eine Methode mit guter Sensitivität eignet sich als Screeninguntersuchung. Dagegen ist zur Bestätigung einer Diagnose eine Untersuchungsmethode mit einer hohen Spezifität notwendig. Die TCD ist nach diesem Studienergebnis weder als eine Screening-Methode noch als eine Bestätigungsmethode bei der Beurteilung des Stenosegrades der Arteria basilaris geeignet. Diese Methode ist ungenau, sodass bei knapp 40 % der Untersuchungen eine falsche Beurteilung entsteht, und die TCD, insbesondere für Therapieentscheidungen, nicht angewendet werden kann.

Dieses Ergebnis widerspricht den Studienergebnissen von Ringelstein et al., De Bray et al. sowie Zhao et al. (de Bray et al. 1997; Ringelstein 1985; Zhao et al. 2011). Die Studie von Ringelstein et al. erbrachte wie oben beschrieben eine sehr gute diagnostische Validität. Allerdings ist eine Übertragung auf ein größeres Patientenkollektiv bei der kleinen Fallzahl von $n=17$, vor allem der Basilarisstenose $n=1$, nur eingeschränkt möglich. Bei den Studien von De Bray et al. und Zhao et al. wurden auch eine sehr gute Spezifität und gute Sensitivität der TCD gezeigt. Allerdings wurden in diesen Studien mehrere Arterien, Arteria Vertebralis und Arteria Basilaris sowie andere Messparameter (systolische Spitzenfrequenzen und mittlere Flussgeschwindigkeit) zur Analyse verwendet. Dadurch ist ein direkter Vergleich mit der vorliegenden Studie nicht möglich.

Die aktuelle Studie unterstützt die Studienergebnisse von Rorick et al. und Brandt et al., die einen schlechten positiven prädiktiven Wert bzw. eine schlechte diagnostische Sicherheit der TCD darstellen (Brandt et al. 1999; Rorick et al. 1994). Als mögliche Ursache für diese Ergebnisse wurden durch die Autoren der beiden Studien ähnlichen Punkten genannt. Die Autoren führten die ungenaue Messungsergebnisse auf die nicht mögliche Winkelkorrektur, eingeschränkte Darstellbarkeit der distalen Arteria basilaris sowie den Einfluss des kollateralen Kreislaufs zurück.

Wie oben beschrieben wurden bisher viele Studien durchgeführt, um die diagnostische Genauigkeit der TCD bei der Untersuchung der Arteria basilaris zu überprüfen. Diese Studien ergaben unterschiedliche Ergebnisse. Es wäre auch denkbar, dass die

Untersuchungsergebnisse möglicherweise in Abhängigkeit des jeweiligen klinikspezifischen Untersuchungsprotokolls variieren, sodass die Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen gekommen sind. Weitere Untersuchungen mit gleichen Untersuchungsprotokollen sind notwendig, um diesen Umstand zu klären.

4.2.2.2 Diagnostische Validität der transkraniellen Sonographie zur Beurteilung der gestenteten Arteria basilaris

4.2.2.2.1 Angiographische diagnostische Methode zur Stenosebeurteilung der gestenteten Arteria basilaris

Zur Beurteilung der Genauigkeit der sonographischen Methoden bei der Untersuchung einer In-Stent-Restenose der gestenteten Arteria basilaris wurde zum Vergleich DSA als Goldstandard angewendet. Bei der ungestenteten Arteria basilaris erbringen DSA und CTA vergleichbare Ergebnisse. Dies gilt bei gestenteten Arterien jedoch nicht. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass es durch Stentmaterial zu Artefakten (sog. „artificial lumen narrowing“) kommen kann, die zu einer Überschätzung des Stenosegrades führen (Trossbach et al 2004, Hähnel et al 2003, Turk et al 2008). Das Ausmaß des Artefaktes ist von dem Stentlumen abhängig. Je kleiner das Lumen, desto größer ist das Artefakt. In der Arteria basilaris werden aufgrund des geringen Gefäßdurchmessers (2-4 mm (Widder und Görtler 2004)) Stents mit kleinem Lumen verwendet. Daher ist CTA bei der Beurteilung der In-Stent-Restenose der Arteria basilaris nur eingeschränkt einsetzbar. Aufgrund des Stentmaterials ist die Stenosegradbestimmung durch MRA wegen des Metalartefaktes ebenfalls nicht möglich. Aus diesen Gründen wurde DSA als Goldstandard in dieser Studie verwendet.

4.2.2.2.2 Sonographische diagnostische Methode zur Stenosebeurteilung der gestenteten Arteria basilaris

Die oben genannten Probleme mit Stentmaterialien treffen bei sonographischen Methoden nicht zu. Es wurde in Studien gezeigt, dass TCCS zur Untersuchung der In-Stent-Restenose der Arteria carotis als nicht-invasive und zuverlässige Methode eingesetzt werden kann (AbuRahma et al. 2008; Lal et al. 2008). Basierend auf diesen Ergebnissen wurde die TCCS auch zur Beurteilung der In-Stent-Restenose der Arteria basilaris verwendet. Aufgrund der technischen und praktischen Vorteile der TCD, die auch bei der Beurteilung der ungestenteten Arteria basilaris verwendet wird, wurde diese Methode zu Studienzwecken zusätzlich angewendet. Bisher wurde keine Studie über die Validität der TCD bei der Stenosebeurteilung der gestenteten Arteria basilaris durchgeführt. Die

Anwendbarkeit der TCCS wurde bisher nur in einem Fallbericht mit zwei Patienten berichtet. Jedoch fehlen bisher systematische Untersuchungen der Validität der TCCS zur Stenosebeurteilung der gestenteten Arteria basilaris.

In dem Fallbericht von Oehm et al. mit zwei Patienten wurde untersucht, ob mit TCCS die Durchgängigkeit der Arteria basilaris nach PTAS korrekt beurteilt werden kann. In den beiden Fällen konnte jeweils ein Blutfluss mittels TCCS in, durch DSA nachgewiesenen durchlässigen, Basilarisarterien dargestellt werden. Somit ergab sich hier ein vielversprechendes Ergebnis. Allerdings wurde in dieser Studie ein transtemporales Schallfenster anstelle eines transnuchales Schallfensters verwendet, sodass ein direkter Vergleich mit vorliegender Arbeit nicht möglich ist. In der Studie von Oehm et al. wurde ebenfalls die TCD als Methode zur Verlaufskontrolle angewendet. Jedoch wurden die Ergebnisse dieser Methode nicht im Detail beschrieben (Oehm et al. 2002).

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt sechs TCCS-Befunde mit den Ergebnissen der DSA verglichen. Angiographisch zeigte sich kein Verschluss und alle sechs Arteria basilaris waren mit unterschiedlichem Stenosegrad durchgängig. Bei diesen sechs Gefäßen konnte durch TCCS ein Blutfluss detektiert werden. Somit konnten, in Anbetracht der Fragestellung „Durchgängigkeit (Patency)“, die Ergebnisse der TCCS Untersuchung der aktuellen Studie, die Studienergebnisse von Oehm et al. reproduzieren. Allerdings ist für eine Verlaufskontrolle nach PTAS eine einfache korrekte Beurteilung der Durchgängigkeit nicht ausreichend, da der Grad der Stenose therapieentscheidend ist. Anhand der kleinen Studienpopulation ergab sich in der aktuellen Studie, dass die TCCS für die Beurteilung des Stenosegrades der Arteria basilaris mit PTAS nicht geeignet ist. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen DSA und PSV. Die ROC-Analyse zur Beurteilung der Sensitivität und Spezifität der TCCS zur Detektion einer $\geq 50\%$ igen Stenose erbrachte ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse. Laut Studienlage kann die TCCS zur Beurteilung des Stenosegrades der gestenteten Arteria carotis angewendet werden und valide Ergebnisse erbringen (AbuRahma et al. 2008; Robbin et al. 1997). Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit kann dies nicht auf die Arteria basilaris übertragen werden. Am ehesten ist das durch die deutlich tiefer liegende anatomische Lokalisation der Arteria basilaris zu erklären. Vor allem werden durch die anatomischen Gegebenheiten die Beurteilung des distalen Abschnitts der Arteria basilaris erheblich eingeschränkt. Allerdings sollte hervorgehoben werden, dass die Patientenpopulation der eigenen Studie mit $n = 6$, nicht ausreicht, um eine abschließende Beurteilung treffen zu können. Hierfür sind weitere Untersuchungen mit größerer Studienpopulation notwendig.

In Übereinstimmung mit dem Ergebnis von TCCS ergaben die TCD-Befunde ebenfalls keine signifikante Korrelation mit den durch DSA gemessenen Stenosegraden. Die ROC-Analyse bezüglich der Erkennung einer Stenose $\geq 50\%$ erbrachte auch keine signifikanten Ergebnisse. Die TCCS hat gegenüber TCD einen großen Vorteil, da sie eine optische Kontrolle bei der Untersuchung ermöglicht. Somit können die gewünschten Gefäße durch die TCCS mit größerer Sicherheit untersucht und durch die Möglichkeit der Winkelkorrektur die Flussgeschwindigkeit genauer erfasst werden. Trotz dieser Vorteile konnten in der vorliegenden Studie die Stenosegrade durch TCCS nicht valide beurteilt werden. Bei der TCD fehlen diese Vorteile. Die durch TCD bestimmten Flussgeschwindigkeiten sind bei der gestenteten Arteria basilaris weiterhin durch die oben beschriebenen Faktoren, wie z.B. Fehlermöglichkeit bei höchstgradigen Stenosen und Flussveränderungen durch einen Kollateralkreislauf beeinflusst. Hierdurch könnten die nicht signifikanten Ergebnisse der TCD erklärt werden.

4.3 Limitationen der Studie

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Studie. Daher besteht kein vorher definiertes Studienprotokoll, wie dies bei prospektiven Studien der Fall ist. Es ist somit nicht möglich, alle denkbaren Störfaktoren zu kontrollieren.

In dieser Studie war die Geschlechtsverteilung nicht ausgeglichen. Es waren deutlich mehr Männer ($n = 38$) als Frauen ($n = 21$) in der Studienpopulation. Vorherige Untersuchungen zeigten, dass bei 4-10 % der Fälle ein insuffizientes Schallfenster besteht und die Häufigkeit mit dem Alter zunimmt und auch häufiger bei Männern vorkommt (Kaps et al. 2016d). Durch die ungleiche Geschlechtsverteilung in der aktuellen Studie konnte der mögliche Einfluss des Geschlechts nicht untersucht werden.

Die sonographischen Untersuchungen in dem Studienzeitraum von 2005 bis 2013 wurden durch unterschiedliche Untersucher durchgeführt. Die Daten sind retrospektiv erfasst. Daher war eine Untersuchung der Interrater-Reliabilität nicht möglich. Hierdurch konnte der mögliche Einfluss dieses Aspektes nicht untersucht werden. In der Studie von Maeda et al. wurde allerdings eine gute Interobserver Reproduzierbarkeit (Korrelationskoeffizient = 0,78) beobachtet. Basierend auf den Ergebnissen von Maeda et al wird in der vorliegenden Studie kein großer Einfluss der unterschiedlichen Untersucher erwartet (Maeda et al. 1990).

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns wurden die Untersuchungsunterlagen von 2005 bis 2013 zur Datenerfassung ausgewertet. Um den Einfluss unvollständiger

Datenerfassung zu minimieren, wurden Patienten mit unvollständigen Daten aus der Analyse ausgeschlossen. Dadurch reduzierte sich die Studienpopulation.

Insgesamt bestehen nur wenige Studien, welche die diagnostische Validität der transkraniellen Sonographie der Arteria basilaris untersuchten. Der größte Teil der Studien wurde an einer kleinen Studienpopulation durchgeführt. In dieser Studie wurden insgesamt 59 Patienten und 104 unabhängige Messungen untersucht. Diese Studienpopulation ist zwar auch relativ klein, im Vergleich zu den bisherigen durchgeführten Studien handelt es sich aber um eine der größten Studienpopulationen. Zur Bestätigung der Ergebnisse sind weitere prospektive Studien mit größeren Studienpopulationen notwendig.

5 Zusammenfassung

Ca. 10 % aller ischämischen Schlaganfälle betreffen das Versorgungsgebiet der Arteria basilaris mit meist ungünstiger Prognose. Die häufigste Ursache der ischämischen Insulte im Basilarisstromgebiet ist die Makroangiopathie bzw. Stenose der Arteria basilaris, sodass eine Erkennung sowie Verlaufskontrolle der Stenose wichtig ist. Für die Detektion und Beurteilung der Stenose der nativen Arteria basilaris werden DSA und CTA als Goldstandard verwendet. Bei der gestenteten Arteria basilaris gilt die DSA als Goldstandard. Allerdings wird aufgrund der Invasivität und bekannten Limitationen der angiographischen Methoden eine weniger invasive und einfacher verfügbare Methode gewünscht. Die TCD wird, aufgrund der hervorragenden Verfügbarkeit, seit der Vorstellung als nicht-invasive diagnostische Methode für die Untersuchung der nicht gestenteten Arteria basilaris verwendet. Die bisherigen Studienergebnisse bezüglich der diagnostischen Validität dieser Methode zur Beurteilung der Arteria basilaris ergaben widersprüchliche Ergebnisse. Für die Beurteilung der gestenteten Arteria basilaris scheint die sonographische Untersuchungsmethode sehr vorteilhaft zu sein, da hier weniger invasive angiographische Methoden wie CTA und MRA aufgrund der Artefakte, die durch das Stentmaterial verursacht werden, nur eingeschränkt angewendet werden können. Die TCCS wurden als valide diagnostische Methode zur Beurteilung der gestenteten Arteria carotis in bisherigen Studien verwendet. Bezüglich der Validität der sonographischen Methode zur Beurteilung der gestenteten Arteria basilaris bestehen allerdings bisher keine systematischen Studien. Das Ziel dieser Studie war die Evaluierung der Validität der transkraniellen Sonographie zur Stenosegradbestimmung der nativen und gestenteten Arteria basilaris.

In dieser Studie wurden die Daten von 59 Patienten retrospektiv analysiert. Bei den ungestenteten Basilarisarterien wurden die Korrelation zwischen den durch TCD bestimmten PSV und den Stenosegraden, die durch DSA und CTA ermittelt wurden, berechnet. Zudem wurde mittels ROC-Analyse die Sensitivität und Spezifität der TCD zur Detektion einer Stenose $\geq 50\%$ und Stenose $\geq 70\%$ ermittelt. Bei den gestenteten Arterien wurde die Korrelation zwischen durch TCD und TCCS ermittelten PSV und den durch DSA bemessenen Stenosegraden berechnet. In dieser Gruppe wurde auch die Sensitivität und Spezifität für die Erkennung einer Stenose $\geq 50\%$ mittels ROC-Analyse ermittelt.

Zur Analyse wurden insgesamt 69 TCD-Untersuchungsbefunde der ungestenteten Arteria basilaris mit Befunden der angiographischen Untersuchungsmethoden (DSA und CTA) verglichen. Hier ergab sich eine sehr schwache positive, aber signifikante Korrelation ($\rho = 0,25$). Die Sensitivität und Spezifität der PSV zur Erkennung einer $\geq 50\%$ igen Stenose waren sehr niedrig und betragen jeweils 61 % und 65 % (AUC 0,66). Für die Detektion einer $\geq 70\%$ igen Stenose zeigte sich in der ROC-Analyse kein signifikantes Ergebnis. Bei der gestenteten Arteria basilaris konnten insgesamt 35 Sonographie-Befunde (29 TCD, 6 TCCS) mit DSA-Befunden verglichen werden. Hier ergab sich keine signifikante Korrelation. Die ROC-Analyse zur Erkennung einer Stenose $\geq 50\%$ erbrachte ebenfalls kein signifikantes Ergebnis. Im separaten Vergleich der TCD und DSA sowie TCCS und DSA ergab sich ebenfalls kein signifikantes Ergebnis bei der ROC-Analyse.

Die vorliegende Studie zeigte, dass die durch TCD bestimmten PSV-Werte zur Beurteilung der nativen Arteria basilaris keine ausreichende Genauigkeit bietet. Es ist zu vermuten, dass die niedrige Sensitivität und Spezifität dieser Methode auf den verschiedenen Limitationen der TCD, wie Fehleinschätzungsmöglichkeit bei höchstgradigen Stenosen, Einfluss eines Kollateralkreislaufs sowie fehlende optische Kontrolle und fehlende Möglichkeit der Winkelkorrektur, beruhen. Die tief-liegende anatomische Lokalisation der Arteria basilaris trägt wahrscheinlich auch zu dem Ergebnis bei.

Die transkranielle Sonographie, TCD und TCCS, erbrachte zur Beurteilung der gestenteten Arteria basilaris im Vergleich zum Goldstandard DSA auch keine validen Untersuchungsbefunde. Vor allem zeigte die TCCS, trotz Vorteil einer optischen Kontrolle, kein signifikantes Ergebnis. Dies könnte am ehesten durch die ungünstigen anatomischen Gegebenheiten erklärt werden. Dieses Ergebnis wurde jedoch mit einer Studienpopulation von $n = 6$ ermittelt, sodass hiermit keine absolute Aussage getroffen werden kann. Zur genaueren Beurteilung der Validität der TCCS sind weitere prospektive Studien mit größerer Studienpopulation erforderlich.

Zusammenfassend ergab diese Arbeit, dass die sonographisch bestimmte PSV positiv mit dem angiographisch gemessenen Stenosegrad der nicht gestenteten Arteria basilaris korreliert. Jedoch konnte der Stenosegrad weder bei der nicht gestenteten noch gestenteten Arteria basilaris valide durch sonographische Methoden beurteilt werden. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie eignet sich die sonographische Methode derzeit nicht zur verlässlichen Beurteilung des stenosegrades der Arteria basilaris in der klinischen Routine.

6 Literaturverzeichnis

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

AbuRahma AF, Abu-Halimah S, Bensenhaver J, Dean LS, Keiffer T, Emmett M, Flaherty S (2008): Optimal carotid duplex velocity criteria for defining the severity of carotid in-stent restenosis. *J Vasc Surg* 48, 589-594

Abuzinadah AR, Alanazy MH, Almekhlafi MA, Duan Y, Zhu H, Mazighi M, Lutsep HL, Donnon T, Hill MD (2016): Stroke recurrence rates among patients with symptomatic intracranial vertebrobasilar stenoses: systematic review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg* 8, 112-116

Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd (1993): Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24, 35-41

Alqadri S, Adil MM, Watanabe M, Qureshi AI (2013): Patterns of collateral formation in basilar artery steno-occlusive diseases. *J Vasc Interv Neurol* 6, 9-13

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

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

Bartels E (1993): Transkranielle farbkodierte Duplexsonographie - Möglichkeiten und Grenzen der Methode im Vergleich zur konventionellen transkraniellen Dopplersonographie. *Ultraschall Med* 14, 272-278

Bartels E (2012): Transcranial color-coded duplex ultrasonography in routine cerebrovascular diagnostics. *Perspect Med* 1, 325-330

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

Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F (1988): The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 19, 1083-1092

Bradac GB: Cerebral Angiography: Normal anatomy and vascular pathology. 2. Auflage; Springer-Verlag, Heidelberg 2014

Brandt T, Knauth M, Wildermuth S, Winter R, von Kummer R, Sartor K, Hacke W (1999): CT angiography and Doppler sonography for emergency assessment in acute basilar artery ischemia. *Stroke* 30, 606-612

Busch MA, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Gosswald A (2013): Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56, 656-660

Busch W (1966): Beitrag zur Morphologie und Pathologie der Arteria basialis (Untersuchungsergebnisse bei 1000 Gehirnen). *Arch Psychiatr Nervenkr* (1970) 208, 326-344

Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, Janis LS, Lutsep HL, Barnwell SL, Waters MF, et al. (2011): Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 365, 993-1003

Chung JW, Park SH, Kim N, Kim WJ, Park JH, Ko Y, Yang MH, Jang MS, Han MK, Jung C, et al. (2014): Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) classification and vascular territory of ischemic stroke lesions diagnosed by diffusion-weighted imaging. *J Am Heart Assoc* 3, e001119

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

Devuyst G, Bogousslavsky J, Meuli R, Moncayo J, de Freitas G, van Melle G (2002): Stroke or transient ischemic attacks with basilar artery stenosis or occlusion: clinical patterns and outcome. *Arch Neurol* 59, 567-573

DGG-S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose. (2012) https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/004-028l_S3_Extra_cranielle_Carotisstenose_2012_abgelaufen.pdf; Zugriff am 01.09.2019

DGN-S3-Leitlinie (Teil 1). Langversion. Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke. (2015) https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2014/PDFs_Download/030-133_lang_S3_Sekund%C3%A4rprophylaxe_isch%C3%A4mischer_Schlaganfall_2015-02.pdf; Zugriff am 01.09.2019

Diener HC, Weber R, Dichgans M: Primäre und sekundäre Prävention der zerebralen Ischämie. In: Brandt T, Diener HC, Gerloff C (Hrsg.): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. 6. Auflage; Kohlhammer, Stuttgart 2012, 371-391

Dimmick SJ, Faulder KC (2009): Normal variants of the cerebral circulation at multidetector CT angiography. *Radiographics* 29, 1027-1043

European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group (1998): Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 351, 1379-1387

European Registers of Stroke Investigators, Heuschmann PU, Di Carlo A, Bejot Y, Rastenyte D, Ryglewicz D, Sarti C, Torrent M, Wolfe CD (2009): Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke* 40, 1557-1563

Evers SM, Engel GL, Ament AJ (1997): Cost of stroke in The Netherlands from a societal perspective. *Stroke* 28, 1375-1381

Feldmann E, Wilterdink JL, Kosinski A, Lynn M, Chimowitz MI, Sarafin J, Smith HH, Nichols F, Rogg J, Cloft HJ, et al. (2007): The Stroke Outcomes and Neuroimaging of Intracranial Atherosclerosis (SONIA) trial. *Neurology* 68, 2099-2106

Fiehler J, Thomalla G (2009): Vertebrobasiläre Gefäßverschlüsse, Pathophysiologie, Diagnostik und Behandlung. *Radiologe* 49, 319-327

Geary RL, Williams JK, Golden D, Brown DG, Benjamin ME, Adams MR (1996): Time course of cellular proliferation, intimal hyperplasia, and remodeling following angioplasty in monkeys with established atherosclerosis. A nonhuman primate model of restenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16, 34-43

Geary RL, Nikkari ST, Wagner WD, Williams JK, Adams MR, Dean RH (1998): Wound healing: a paradigm for lumen narrowing after arterial reconstruction. *J Vasc Surg* 27, 96-106; discussion 106-108

Ghorbani A, Ashtari F, Fatehi F (2010): The assessment value of transcranial Doppler sonography versus magnetic resonance angiography in vertebrobasilar stroke. *J Res Med Sci* 15, 133-139

Glass TA, Hennessey PM, Pazdera L, Chang HM, Wityk RJ, Dewitt LD, Pessin MS, Caplan LR (2002): Outcome at 30 days in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Arch Neurol* 59, 369-376

Global Burden of Disease Study Collaborators (2015): Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 386, 743-800

Gomez CR, Orr SC (2001): Angioplasty and stenting for primary treatment of intracranial arterial stenoses. *Arch Neurol* 58, 1687-1690

Graf J, Skutta B, Kuhn FP, Ferbert A (2000): Computed tomographic angiography findings in 103 patients following vascular events in the posterior circulation: potential and clinical relevance. *J Neurol* 247, 760-766

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

Groschel K, Schnaudigel S, Pilgram SM, Wasser K, Kastrup A (2009): A systematic review on outcome after stenting for intracranial atherosclerosis. *Stroke* 40, e340-347

Gulli G, Marquardt L, Rothwell PM, Markus HS (2013): Stroke risk after posterior circulation stroke/transient ischemic attack and its relationship to site of vertebrobasilar stenosis: pooled data analysis from prospective studies. *Stroke* 44, 598-604

Hacke W: Neurologie. 13. Auflage; Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2010

Hahnel S, Trossbach M, Braun C, Heiland S, Knauth M, Sartor K, Hartmann M (2003): Small-vessel stents for intracranial angioplasty: in vitro comparison of different stent designs and sizes by using CT angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 24, 1512-1516

Heuschmann P, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky-Rabas PL, Berger K (2010): Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland Für das Kompetenznetz Schlaganfall, die Deutsche Schlaganfall Gesellschaft sowie die Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe. *Akt Neurol* 37, 333-340

Hofer M: Physikalische und technische Grundlagen. In: Hofer M (Hrsg.): FKDS-Trainer Ein Arbeitsbuch für den Einstieg in die farbkodierte Duplexsonographie und Echokardiographie 4. Auflage; Didamed-Verlag, Düsseldorf 2013, 7-18

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

Ionita CC, Xavier AR, Kirmani JF, Dash S, Divani AA, Qureshi AI (2005): What proportion of stroke is not explained by classic risk factors? *Prev Cardiol* 8, 41-46

Johnston SC, Mendis S, Mathers CD (2009): Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurol* 8, 345-354

Jung S, Mono ML, Fischer U, Galimanis A, Findling O, De Marchis GM, Weck A, Nedeltchev K, Colucci G, Mordasini P, et al. (2011): Three-month and long-term outcomes and their predictors in acute basilar artery occlusion treated with intra-arterial thrombolysis. *Stroke* 42, 1946-1951

Kaps M, Seidel G, von Reutern G-M, Stolz E, von Büdingen HJ: Physikalische und technische Grundlagen der Ultraschallanwendung. In: Kaps M, von Reutern G-M, Stolz E, von Büdingen HJ (Hrsg.): *Sonografie in der Neurologie*. 3. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2016a, 17-58

Kaps M, von Reutern G-M, Stolz E, von Büdingen HJ: Hämodynamische Grundlagen und Spektrumanalyse der Strömungssignale. In: Kaps M, von Reutern G-M, Stolz E, von Büdingen HJ (Hrsg.): *Sonografie in der Neurologie*. 3. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2016b, 87-98

Kaps M, von Reutern G-M, Stolz E, von Büdingen HJ: Stenose- und Verschlussignale. In: Kaps M, von Reutern G-M, Stolz E, von Büdingen HJ (Hrsg.): *Sonografie in der Neurologie*. 3. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2016c, 150-154

Kaps M, von Reutern G-M, Stolz E, von Büdingen HJ: Transkranielle Ultraschalldiagnostik-Untersuchungstechnik und Normalbefunde. In: Kaps M, von Reutern G-M, Stolz E, von Büdingen HJ (Hrsg.): *Sonografie in der Neurologie*. 3. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2016d, 119-140

Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Benesch CG, et al. (2006): Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 113, 555-563

Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, et al. (2014): Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 45, 2160-2236

Kim JS, Nah HW, Park SM, Kim SK, Cho KH, Lee J, Lee YS, Kim J, Ha SW, Kim EG, et al. (2012): Risk factors and stroke mechanisms in atherosclerotic stroke: intracranial compared with extracranial and anterior compared with posterior circulation disease. *Stroke* 43, 3313-3318

Kulesh SD, Filina NA, Frantava NM, Zhytko NL, Kastsinevich TM, Kliatskova LA, Shumskas MS, Hilz MJ, Schwab S, Kolominsky-Rabas PL (2010): Incidence and case-fatality of stroke on the East border of the European union: The Grodno Stroke Study. *Stroke* 41, 2726-2730

Lal BK, Hobson RW, 2nd, Tofighi B, Kapadia I, Cuadra S, Jamil Z (2008): Duplex ultrasound velocity criteria for the stented carotid artery. *J Vasc Surg* 47, 63-73

Lanfermann H, Raab P, Kretschmann H-J, Weinrich W: Hirnarterien und ihre vaskulären Territorien.; in: Lanfermann H, Raab P, Kretschmann H-J, Weinrich W; (Hrsg.): *Klinische Neuroanatomie-kranielle MRT und CT*, 4. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2015, 261-299

Levy EI, Turk AS, Albuquerque FC, Niemann DB, Aagaard-Kienitz B, Pride L, Purdy P, Welch B, Woo H, Rasmussen PA, et al. (2007): Wingspan in-stent restenosis and thrombosis: incidence, clinical presentation, and management. *Neurosurgery* 61, 644-650; discussion 650-641

Lindgaard KF, Bakke SJ, Aaslid R, Nornes H (1986): Doppler diagnosis of intracranial artery occlusive disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49, 510-518

Maeda H, Etani H, Handa N, Tagaya M, Oku N, Kim BH, Naka M, Kinoshita N, Nukada T, Fukunaga R, et al. (1990): A validation study on the reproducibility of transcranial Doppler velocimetry. *Ultrasound Med Biol* 16, 9-14

Maier IL, Karch A, Lipke C, Behme D, Mpotsaris A, Kabbasch C, Liebig T, Faymonville A, Reich A, Nikoubashman O, et al. (2018): Transluminal angioplasty and stenting versus conservative treatment in patients with symptomatic basilar artery stenosis : Perspective for future clinical trials. *Clin Neuroradiol* 28, 33-38

Marquardt L, Kuker W, Chandratheva A, Geraghty O, Rothwell PM (2009): Incidence and prognosis of > or = 50% symptomatic vertebral or basilar artery stenosis: prospective population-based study. *Brain* 132, 982-988

Mattle HP, Arnold M, Lindsberg PJ, Schonewille WJ, Schroth G (2011): Basilar artery occlusion. *Lancet Neurol* 10, 1002-1014

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

Mull M, Aulich A, Hennerici M (1990): Transcranial Doppler ultrasonography versus arteriography for assessment of the vertebrobasilar circulation. *J Clin Ultrasound* 18, 539-549

Navarro JC, Lao AY, Sharma VK, Tsivgoulis G, Alexandrov AV (2007): The accuracy of transcranial Doppler in the diagnosis of middle cerebral artery stenosis. *Cerebrovasc Dis* 23, 325-330

Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Hunink MG (2003): Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke* 34, 1324-1332

Nguyen-Huynh MN, Wintermark M, English J, Lam J, Vittinghoff E, Smith WS, Johnston SC (2008): How accurate is CT angiography in evaluating intracranial atherosclerotic disease? *Stroke* 39, 1184-1188

North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Steering Committee (1991): North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Methods, patient characteristics, and progress. *Stroke* 22, 711-720

Oehm E, Els T, Spreer J, Kassubek J, Hetzel A (2002): Transcranial color-coded sonography in basilar artery stenting. *Ultrasound Med Biol* 28, 383-387

Palm F, Urbanek C, Rose S, Buggle F, Bode B, Hennerici MG, Schmieder K, Inselmann G, Reiter R, Fleischer R, et al. (2010): Stroke Incidence and Survival in Ludwigshafen am Rhein, Germany: the Ludwigshafen Stroke Study (LuSSt). *Stroke* 41, 1865-1870

Purkayastha S, Sorond F (2012): Transcranial Doppler ultrasound: technique and application. *Semin Neurol* 32, 411-420

Qureshi AI, Ziai WC, Yahia AM, Mohammad Y, Sen S, Agarwal P, Zaidat OO, Suarez JJ, Wityk RJ (2003): Stroke-free survival and its determinants in patients with symptomatic vertebrobasilar stenosis: a multicenter study. *Neurosurgery* 52, 1033-1039; discussion 1039-1040

Reutter D, Thalhammer C: Funktionell orientierte angiologische Untersuchung mit den verschiedenen Dopplerverfahren. In: Amann-Vesti B, Thalhammer C (Hrsg.): *Kursbuch Doppler- und Duplexsonografie*. 4. Auflage; Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart 2015, 18-83

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

Ringelstein EB (1985): Ultraschalldiagnostik am vertebrobasilären Kreislauf Teil II: Transnuchale Diagnose intrakranieller vertebrobasilärer Stenosen mit Hilfe eines neuartigen Impulsschall-Doppler-Systems. *Ultraschall Med* 6, 60-67

Robbin ML, Lockhart ME, Weber TM, Vitek JJ, Smith JK, Yadav J, Mathur A, Iyer SS, Roubin GS (1997): Carotid artery stents: early and intermediate follow-up with Doppler US. *Radiology* 205, 749-756

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

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

Saka O, McGuire A, Wolfe C (2009): Cost of stroke in the United Kingdom. *Age Ageing* 38, 27-32

Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Rumpold H, Ahmadi R, Sabeti S, Lang W, Wagner O, Minar E (2003): Acute-phase response after stent implantation in the carotid artery: association with 6-month in-stent restenosis. *Radiology* 227, 516-521

Schonewille WJ, Wijman CA, Michel P, Rueckert CM, Weimar C, Mattle HP, Engelter ST, Tanne D, Muir KW, Molina CA, et al. (2009): Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. *Lancet Neurol* 8, 724-730

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

Schöning M, Grunert D, Stier B (1989): Transkranielle Duplexsonographie durch den intakten Knochen: Ein neues diagnostisches Verfahren. *Ultraschall Med* 10, 66-71

Schulte-Altendorneburg G, Droste DW, Popa V, Wohlgemuth WA, Kellermann M, Nabavi DG, Csiba L, Ringelstein EB (2000): Visualization of the basilar artery by transcranial color-coded duplex sonography : comparison with postmortem results. *Stroke* 31, 1123-1127

Schulz UG, Fischer U (2017): Posterior circulation cerebrovascular syndromes: diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 88, 45-53

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

SSYLVIA Study Investigators (2004): Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVIA): study results. *Stroke* 35, 1388-1392

Statistisches Bundesamt (Destatis) (Hrsg.) Gesundheit; Todesursachen in Deutschland. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2017; https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Publikationen/Downloads-Todesursachen/todesursachen-2120400157004.pdf?__blob=publicationFile; Zugriff am 01.09.2019

Staudacher T: Stenosen und Verschlüsse des vertebrobasilären Systems. In: Kaps M, von Reutern G-M, Stolz E, von Büdingen HJ (Hrsg.): *Sonografie in der Neurologie*. 3. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2016, 180-201

Sudlow CL, Warlow CP (1997): Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. *International Stroke Incidence Collaboration*. *Stroke* 28, 491-499

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

Suri MF, Qiao Y, Ma X, Guallar E, Zhou J, Zhang Y, Liu L, Chu H, Qureshi AI, Alonso A, et al. (2016): Prevalence of Intracranial Atherosclerotic Stenosis Using High-Resolution Magnetic Resonance Angiography in the General Population: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 47, 1187-1193

Tettenborn B, Estol C, De Witt L, Krämer G, Caplan LR (1990): Accuracy of transcranial Doppler in the vertebrobasilar circulation. *Journal of Neurology*, 237, Seite 159

Trossbach M, Hartmann M, Braun C, Sartor K, Hahnel S (2004): Small vessel stents for intracranial angioplasty: in vitro evaluation of in-stent stenoses using CT angiography. *Neuroradiology* 46, 459-463

Turk AS, Levy EI, Albuquerque FC, Pride GL, Jr., Woo H, Welch BG, Niemann DB, Purdy PD, Aagaard-Kienitz B, Rasmussen PA, et al. (2008): Influence of patient age and stenosis location on wingspan in-stent restenosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 29, 23-27

Virmani R, Farb A (1999): Pathology of in-stent restenosis. *Curr Opin Lipidol* 10, 499-506

Voetsch B, DeWitt LD, Pessin MS, Caplan LR (2004): Basilar artery occlusive disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Arch Neurol* 61, 496-504

Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJ, Wartolowska K, Berry E, Research NHS, Development Health Technology Assessment Carotid Stenosis Imaging G (2006): Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet* 367, 1503-1512

WASID Study Group (1998): Prognosis of patients with symptomatic vertebral or basilar artery stenosis. The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Study Group. *Stroke* 29, 1389-1392

Weimar C, Goertler M, Harms L, Diener HC (2006): Distribution and outcome of symptomatic stenoses and occlusions in patients with acute cerebral ischemia. *Arch Neurol* 63, 1287-1291

White H, Boden-Albala B, Wang C, Elkind MS, Rundek T, Wright CB, Sacco RL (2005): Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Circulation* 111, 1327-1331

Widder B, Görtler M: Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien. 4. Auflage; Springer-Verlag, Berlin 2004

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

Wong KS, Huang YN, Gao S, Lam WW, Chan YL, Kay R (1998): Intracranial stenosis in Chinese patients with acute stroke. *Neurology* 50, 812-813

Wong KS, Li H, Chan YL, Ahuja A, Lam WW, Wong A, Kay R (2000): Use of transcranial Doppler ultrasound to predict outcome in patients with intracranial large-artery occlusive disease. *Stroke* 31, 2641-2647

Woolfenden AR, Tong DC, Norbash AM, Ali AO, Marks MP, O'Brien MW, Albers GW (2000): Basilar artery stenosis: clinical and neuroradiographic features. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 9, 57-63

Youden WJ (1950): Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 3, 32-35

Zachrisson H, Berthelsen B, Blomstrand C, Holm J, Volkmann R (2001): Influence of poststenotic collateral pressure on blood flow velocities within high-grade carotid artery stenosis: differences between morphologic and functional measurements. *J Vasc Surg* 34, 263-268

Zaidat OO, Fitzsimmons BF, Woodward BK, Wang Z, Killer-Oberpfalzer M, Wakhloo A, Gupta R, Kirshner H, Megerian JT, Lesko J, et al. (2015): Effect of a balloon-expandable intracranial stent vs medical therapy on risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis: the VISSIT randomized clinical trial. *JAMA* 313, 1240-1248

Zhao L, Barlinn K, Sharma VK, Tsivgoulis G, Cava LF, Vasdekis SN, Teoh HL, Triantafyllou N, Chan BP, Sharma A, et al. (2011): Velocity criteria for intracranial stenosis revisited: an international multicenter study of transcranial Doppler and digital subtraction angiography. *Stroke* 42, 3429-3434

