



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Der Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln in der Ultraschall-  
unterstützten thrombolytischen Therapie der akuten cerebralen  
Ischämie. Untersuchungen an einem Flussmodell**

Autor: Christine Schmitt  
Institut / Klinik: Neurologische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. M. Daffertshofer

Eine Weiterentwicklung der rein enzymatischen Thrombolyse in der Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls stellt die transkraniale Sonothrombolyse dar, welche in vorangegangenen Experimenten durch den Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln weiter beschleunigt werden konnte. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die diesbezügliche Wirkung der Ultraschallkontrastmittel SonoVue® und GU 98132 zu untersuchen. Das schwefelhexafluoridhaltige SonoVue® (Bracco) wurde in drei verschiedenen Verdünnungsstufen (SV1:1, SV1:10 und SV1:100) und das lufthaltige, experimentelle Kontrastmittel GU 98132 (Schering) in vier verschiedenen Verdünnungsstufen (GU1:50, GU1:100, GU1:500 und GU1:1000) getestet. Zusätzlich wurden drei Kontrollgruppen (keine Behandlung, rt-PA und rt-PA+US) untersucht.

Die Versuche wurden an einem Flussmodell mit artifiziellen Thromben durchgeführt. Zu Versuchsbeginn wurde den Behandlungsgruppen entsprechend, ein Bolus rt-PA, Ultraschallkontrastmittel in entsprechender Verdünnung, und während der gesamten Versuchsdauer Ultraschall (cw; 185kHz, 2W/cm<sup>2</sup>) transkranial appliziert. Der Beobachtungszeitraum betrug 60 Minuten. Während dieser Zeit wurde das Volumen der den Thrombus durchströmenden Flüssigkeit gemessen. Als vollständig rekanalisiert galt ein Thrombus, wenn er von mindestens 6000µl Testflüssigkeit pro Minute durchflossen wurde. Ermittelt wurden gruppenweise die Rekanalisationsrate (Anzahl der vollständig rekanalisierten Thromben/Anzahl der nicht rekanalisierten Thromben), die mittlere Rekanalisationszeit und die minütliche Rekanalisationsflussrate.

Als Ergebnis erbrachten die Versuche die, im Vergleich zu den Kontrollgruppen, deutlichste Steigerung der Rekanalisationsrate und der Rekanalisationsflussrate in den Gruppen GU1:100 und SV1:10. Betrachtet man die mittleren Rekanalisationszeiten im Vergleich, so lagen die Werte aller mit Ultraschallkontrastmittel behandelten Gruppen (einzige Ausnahme SV1:100) unter den für die Kontrollen ermittelten Zeiten. Ein diesbezüglich statistisch signifikanter Unterschied bei Anwendung des Wilcoxon Tests, ergab sich sowohl zwischen der Kontrollgruppe *rt-PA* und den Gruppen *GU 1:100* ( $p=0,018$ ), *GU 1:50* ( $p=0,018$ ), *SV 1:1* ( $p=0,018$ ) und *SV 1:10* ( $p=0,018$ ), als auch zwischen der Kontrollgruppe *rt-PA+US* und genannten Gruppen *GU 1:100* ( $p=0,018$ ), *GU 1:50* ( $p=0,018$ ) *SV 1:1* ( $p=0,027$ ) und *SV 1:10* ( $p=0,018$ ). Auch zwischen den jeweils besten Gruppen *GU 1:100* und *SV 1:10* ergab sich wiederum ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,005$ ).

Die Ergebnisse bestätigen, dass die ultraschallunterstützte enzymatische Thrombolyse durch Ultraschallkontrastmittel weiter beschleunigt werden kann. Der zugrundeliegende Mechanismus ist vermutlich in der Verstärkung von Mikrokavitationsphänomenen im Ultraschallfeld zu sehen. Die besten Resultate wurden in Gruppen erreicht, welche mit relativ hohen Kontrastmittelkonzentrationen behandelt wurden. Wurde die eingesetzte Kontrastmittelkonzentration jedoch weiter gesteigert nahm der thrombolytische Effekt wieder ab. Ursächlich kommt hierfür eine Aggregatbildung der Microbubbles und das sogenannten „Shadowing“ in einer dichten Kontrastmittelwolke in Frage. Wurden die Ultraschallkontrastmittel hingegen in niedrigeren Verdünnungen eingesetzt, stagnierte die Flussrate auf einem mittleren Niveau. Es blieb jedoch weiterhin ein Trend in Richtung der Beschleunigung der Thrombolyse erkennbar. Die stärkste thrombolytische Wirkung im Versuch zeigte GU 98132 1:100 verdünnt, gefolgt von SonoVue® in einer Verdünnung 1:10.