

Novel ultrasonic imaging of the brain and its vasculature: the long way to clinical guideline recommendation

Innovative Ultraschallbildgebung des Gehirns und seiner Gefäße: der lange Weg in die medizinischen Leitlinien



Prof. Dr. med. Uwe Walter

Correspondence

Prof. Dr. med. Uwe Walter
Department of Neurology, University of Rostock, Gehlsheimer
Str. 20, 18147 Rostock, Germany
uwe.walter@med.uni-rostock.de

Bibliography

Ultraschall in Med 2023; 44: 460–466

DOI 10.1055/a-2143-7233

ISSN 0172-4614

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

The classical ultrasound modalities used nowadays in clinical routine for imaging of the brain and its vasculature were pioneered in the 1960s (B-mode) and 1980s (color Doppler) [1–7], however, became part of clinical standard recommendations and guidelines not before the late 1990s [8–12]. An important reason for the delay in transferring transcranial B-mode sonography (TCS) and transcranial color-coded duplex sonography (TCCS) into clinical routine was the competition with the in-parallel evolving CT and MRI techniques that enable complete brain and (static) vasculature scans in short time and highly reproducible manner, unlike transcranial ultrasound [13]. The limitation of ultrasound image quality by the cranial bone accounted for the relatively long dominance of one-dimensional echo-encephalography (A-scan) over two-dimensional (B-mode) scan, and of conventional transcranial Doppler sonography over TCCS, despite their early availability and comparative evaluation [14–16]. This is different in infants in whom the intracranial structures can be visualized ultrasonically with high image resolution through open fontanelles, allowing even for the assessment of cerebral cortex and bridging veins as is elegantly demonstrated using a 14-MHz transducer in the case reported by K.H. Deeg in the present issue of *Ultraschall in der Medizin* [17]. Also, cranial bone surface can well be assessed with high-frequency ultrasound, as is nicely shown using a 11-MHz transducer in the study of Pogliani et al. (this issue) [18]. Transcranial sonography, however, requires lower ultrasound frequencies of around 2.5 MHz in adolescents and adults to penetrate the bone which limits image resolution. Despite this drawback, image resolution on TCS reached a remarkable level already in the 2000s thanks to technological advances, allowing for relatively high resolution of echogenic deep brain structures in the focal zone of transducer [19]. The recent boom of therapeutic transcranial

focused ultrasound (tFUS), applied e.g. for the treatment of essential tremor, has boosted the efforts in individualized optimization of transcranial ultrasound penetration which may also benefit the diagnostic TCS and TCCS technologies in near future [20].

Using the “old” B-mode and color Doppler techniques, continuously refined through technological progress, many clinical routine questions can be answered today, and still novel and trend-setting findings are made. This is underpinned in several articles in the present issue of *Ultraschall in der Medizin*. The current standard applications of TCCS in clinical neurology and neuro-intensive care are concisely presented in the CME article of Gröschel et al. (this issue) [21]. Pinto et al. (this issue) investigated the clinical relevance of TCCS in the detection of intracranial vasospasms in patients with posterior reversible encephalopathy syndrome and/or reversible cerebral vasoconstriction syndrome [22]. These diseases share pathophysiological mechanisms and may co-occur, however the knowledge on outcome-related factors is still limited. Pinto and co-workers demonstrate that TCCS-detected intracranial vasospasms are clearly related to a worse outcome in these entities [22]. K.H. Deeg (this issue) presents the diagnostic potential of high-resolution trans-fontanelar ultrasound in shaken baby syndrome [17]. In the study of Kozel et al. (this issue) classical diagnostic TCS of deep brain structures is combined with the recent technology of real-time fusion imaging of the brain, allowing here for the accurate detection and digitized echogenicity quantification of caudate and lenticular nucleus in patients with Huntington’s disease [23]. With this, the authors were able to prove and quantify the increase of basal ganglia hyperechogenicity in this progressive disease, reported in earlier studies only as a visually rated semi-quantitative finding. Their

► **Table 1** Timeline of establishment of ultrasound technologies for brain and intracranial vessel imaging.

Ultrasound imaging modality	Application in humans (any clinical)	Transfontanellar or open-skull imaging	Transcranial imaging (postnatal)	Clinical standard (guideline-listed transcranial imaging)	Reasons for delay
B-mode	1960s	1975 [2]	1960s [1]	2002 [9] ¹	C, T
				2013 [12] ²	C, R
Color Doppler	1980s	1988 [4]	1988 [4]	2004 [10] ³	C
CEUS-angiography	1980s	2015 [33]	1993 [25]	2004 [10] ³	C
				2015 [29] ⁴	C, E
CEUS-parenchyma	1980s	2014 [35]	1998 [34]	–	C, R
3D surface rendering	1990s	2007 [39]	–	–	C, I
RT fusion imaging	2000s	2003 [42]	2011 [43]	–	T, R, (I)
SW elastography	2000s	2014 [48]	2018 [54]	–	C, I, S
AMI	2010s	2017 [58]	–	–	E

AMI = advanced microvascular imaging; C = concurrence of other neuroimaging modalities (for details, see text); CEUS = contrast-enhanced ultrasound; E = missing/late evaluation; I = missing clinical indication; T = technological immaturity in the first years; R = limited resources (qualified sonographers, time resources), RT = real time; S = safety concerns; SW = shear wave

¹ transcranial B-mode sonography (TCS) implicitly recommended with reference to studies applying transtemporal scan of neonatal brain

² the first guideline recommendation of transcranial B-mode sonography (TCS) in adults (diagnosis of Parkinson's disease)

³ the first guideline recommendation of transcranial color-coded sonography (TCCS) and CEUS-TCCS (evaluation and monitoring of patients with ischemic cerebrovascular disease)

⁴ guideline-recommended CEUS-TCCS (optional) in the diagnosis of cerebral circulatory arrest

findings may open the door to a refined TCS-based disease monitoring in Huntington's disease.

What about the transfer of newer brain ultrasound technologies into clinical standard application?

Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) has been first applied in humans in the 1980s to improve assessment of vessels and parenchyma [24, 25] (► **Table 1**). Shortly after invention of the first specifically designed ultrasound contrast agent with stability during pulmonary transit, Bogdahn et al. (1993) investigated contrast-enhanced TCCS and demonstrated marked improvement of intracranial vessel visualization [25]. However, despite the many subsequent studies in the field of neurovascular medicine (reviewed in [26]), CEUS is nowadays only occasionally used in neurosonology, mostly for the assessment of intracranial vessels if the transcranial bone window is insufficient. The under-usage is caused on the one hand by the broad availability of CT- and MR-angiography, and on the other hand by the restricted availability of well-trained specialists who are familiar with using transcranial CEUS. This might change if ongoing studies can prove the value of CEUS for detecting acute large intracranial vessel occlusion in the pre-hospital emergency care setting [27]. Nevertheless, CEUS-TCCS was early included in a guideline on neurovascular imaging [10], and a special indication, i. e. the proof of cerebral circulatory arrest [28], made the way into a guideline in 2015 [29]. The application of CEUS to visualize vessels (e. g. vascular malformations, arterial aneurysms) during open brain surgery has been described by Prada et al. (2015) [30], however is still at an experimental stage. CEUS of brain parenchyma using low-mechanical index contrast-harmonic imaging, first reported by Postert et al.

(1998) [31], has been evaluated in adults mainly for the transcranial assessment of acute ischemic stroke lesions and brain tumors [32, 33]. Because of the limitation to usually one imaging plane, this technique has not reached the clinical routine application in neurology, and its potential in the emergency stroke management remains to be proven [34]. Also, CEUS of brain parenchyma in open-brain surgery and trans-fontanellar CEUS, both introduced in the past decade, are far from being routinely used [35–37]. Three-dimensional ultrasound surface rendering, established in the 1990s in clinical medicine [38], has been first used for transfontanellar brain imaging in 2007 [39]. A 3D transcranial brain surface rendering method using an 1–8 MHz abdominal volumetric transducer, applied in fetuses prenatally, recently allowed for excellent display of brain sulci and gyri [40], and could potentially be usable also in children and adults. This might enable, for example, the quantification and monitoring of temporal lobe atrophy in Alzheimer dementia, which is currently only indirectly possible with ultrasound [41]. Real-time ultrasound fusion imaging is another example of a novel technology, invented for brain imaging in the 2000s [42, 43], which is still performed clinically with hesitation and mainly employed in the neurosurgery setting [44, 45]. Reasons for this are (i) the ongoing need of improvement of the image fusion technology, which currently requires visual-manual fine tuning in high-precision applications [46], that should aim at a more precise automatic image fusion and the correction for imaging artifacts [45], and (ii) the shortage of operators trained with this new imaging technology. Also, relevant indications in clinical neurology and neuropediatrics are to be established for this new modality. Shear wave elastography (SWE) has been used

in clinical medicine since the 2000s [47]. Chan et al. (2014) reported the first clinical application of cerebral two-dimensional SWE (2D-SWE) during open brain surgery, to detect an MRI-negative epileptogenic brain lesion [48]. Subsequently the results of a first prospective study were published demonstrating the use of SWE to differentiate healthy brain tissue from tumor tissue in open brain surgery [49]. First trans-fontanellar applications in neonates for the assessment of altered brain stiffness associated with hydrocephalus or prematurity were published in 2017 [50, 51]. Still, however, biological safety aspects need to be assessed in studies before routine application in neonates and infants is considered [52]. If 2D-SWE is used in neonates, scan time should be carefully monitored and kept at a minimum [53]. More recently, SWE reference data have been reported for transcranial 2D-SWE of the brain in healthy adults at various ages [54]. The same group was able to show that transcranial SWE may discriminate between brain hematoma and brain infarction 1–2 days after the insult [55]. However, there is still a need of methodological standardization, and the elucidation of dynamic changes of brain elasticity [56]. Once safety and methodological issues are better defined, prospective investigations are desired demonstrating the predictive value of this brain imaging modality in investigator-blinded studies, e. g. on imaging-naïve patients with hyper-acute stroke. Advanced microvascular imaging (AMI) is a recently introduced new ultrasound imaging modality which allows the superior detection of low-velocity flow with high resolution and high frame rates [57]. First application of AMI in open brain tumor surgery was reported by Ishikawa et al. (2017) [58], and subsequently trans-fontanellar brain AMI by Goeral et al. (2019) [59]. So far, there are no reports of transcranial AMI.

How can the time between the introduction of new ultrasonic brain imaging modalities and their inclusion in clinical guidelines be shortened?

Helpful would surely be a higher number of well designed, prospective multi-center studies proving the advantages of innovative ultrasonic imaging with respect to costs and patients outcome. To promote this, the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics (ESNCH) and the European Academy of Neurology (EAN) started several years ago a joint initiative of certification of European Reference Centers in Neurosonology (ERcNsono). The results of a first ERcNsono project have been reported recently [60]. In the coming years multi-center studies are being expected to be coordinated in this collaborative network. Efforts to educate and train students and physicians in performing ultrasound should also be enhanced. The ESNCH has recently collected and analyzed the data of a multi-national survey on education, training, practice requirements, and fields of application of neurosonology (Barracchini et al., submitted for publication). The results may help in further international harmonization and improvement of neurosonology training. And of course, every one of the experienced sonographers should keep on with personally sharing her/his enthusiasm, knowledge and practice with physician trainees!

Innovative Ultraschallbildgebung des Gehirns und seiner Gefäße: der lange Weg in die medizinischen Leitlinien

Die klassischen Ultraschallverfahren, die heute in der klinischen Routine zur Bildgebung des Gehirns und seiner Gefäße eingesetzt werden, wurden in den 1960er- (B-Mode) und 1980er-Jahren (Farbdoppler) entwickelt [1–7]. Allerdings wurden sie erst in den späten 1990er-Jahren in die klinischen Standardempfehlungen und Leitlinien aufgenommen [8–12]. Ein wichtiger Grund für die Verzögerung bei der Übernahme der transkranialen B-Mode-Sonografie (TCS) und der transkranialen farbkodierten Duplexsonografie (TCCS) in die klinische Routine war die Konkurrenz zu den sich parallel entwickelnden CT- und MRT-Techniken, die im Gegensatz zum transkranialen Ultraschall vollständige Gehirn- und (statische) Gefäßaufnahmen in kurzer Zeit und mit hoher Reproduzierbarkeit ermöglichen [13]. Die durch den Schädelknochen eingeschränkte Qualität der Ultraschallbilder war der Grund für die relativ lange Dominanz der eindimensionalen Echo-Enzephalografie (A-Scan) gegenüber der 2-dimensionalen Sonografie (B-Scan), sowie der konventionellen transkranialen Dopplersonografie gegenüber der TCCS, obwohl diese früh verfügbar waren und vergleichend evaluiert wurden [14–16]. Anders verhält es sich bei Säuglingen, denn hier können die intrakraniellen Strukturen durch die offene Fontanelle hindurch mit hoher Bildauflösung sonografisch dargestellt werden. Damit können sogar die Hirnrinde und die Brückenvenen beurteilt werden, was mit einem 14-MHz-Schallkopf in dem von K. H. Deeg in der vorliegenden Ausgabe von *Ultraschall in der Medizin* berichteten Fall elegant demonstriert wurde [17]. Auch die Oberfläche des Schädelknochens kann mit Hochfrequenz-Ultraschall gut untersucht werden, wie in der Studie von Pogliani et al. (diese Ausgabe) [18] unter Verwendung eines 11-MHz-Schallkopfes sehr schön gezeigt wird. Für die transkraniale Sonografie bei Jugendlichen und Erwachsenen sind jedoch niedrigere Ultraschallfrequenzen von etwa 2,5 MHz erforderlich, um den Knochen zu durchdringen, was die Bildauflösung limitiert. Trotz dieses Nachteils hat die Bildqualität der TCS dank technologischer Fortschritte bereits in den 2000er-Jahren ein bemerkenswertes Niveau erreicht, was zu einer relativ hohen Auflösung echogener tiefer Hirnstrukturen in der Fokuszone des Schallkopfes führte [19]. Der jüngste Boom des therapeutischen transkranialen fokussierten Ultraschalls (tFUS), der z. B. zur Behandlung des essenziellen Tremors eingesetzt wird, hat die Bemühungen um eine individualisierte Optimierung der Knochenpenetration des transkranialen Ultraschalls intensiviert. Davon könnten in naher Zukunft auch die diagnostischen TCS- und TCCS-Technologien profitieren [20].

Mit den „alten“ B-Mode- und Farbduplexmethoden, die durch den technologischen Fortschritt kontinuierlich verfeinert wurden, können heute viele Fragen in der klinischen Praxis beantwortet werden, und es werden immer noch neue und richtungsweisende Erkenntnisse gewonnen. Dies wird durch mehrere Beiträge in der vorliegenden Ausgabe von *Ultraschall in der Medizin* unterstrichen. Die aktuellen Standardanwendungen der TCCS in der klinischen

► **Tab. 1** Zeitlicher Ablauf der Einführung von Ultraschalltechnologien für die Bildgebung von Gehirn und intrakraniellen Gefäßen.

Ultraschallbildgebung Methode	Anwendung beim Menschen (jede klinische)	Transfontanelläre Bildgebung oder Bildgebung am offenen Schädel	Transkranielle Bildgebung (postnatal)	Klinischer Standard (in Leitlinien gelistete transkranielle Bildgebung)	Gründe für Verzögerung
B-Mode	1960er	1975 [2]	1960er [1]	2002 [9] ¹ 2013 [12] ²	C, T C, R
Farbdoppler	1980er	1988 [4]	1988 [4]	2004 [10] ³	C
CEUS-Angiografie	1980er	2015 [33]	1993 [25]	2004 [10] ³ 2015 [29] ⁴	C C, E
CEUS-Parenchym	1980er	2014 [35]	1998 [34]	–	C, R
3D-Oberflächenrendering	1990er	2007 [39]	–	–	C, I
RT-Fusionsbildgebung	2000er	2003 [42]	2011 [43]	–	T, R, (I)
SW-Elastografie	2000er	2014 [48]	2018 [54]	–	C, I, S
AMI	2010er	2017 [58]	–	–	E

AMI = „advanced microvascular imaging“; C = Konkurrenz mit anderen Neuroimaging-Verfahren (Einzelheiten siehe Text); CEUS = kontrastverstärkter Ultraschall; E = fehlende/späte Evaluation; I = fehlende klinische Indikation; T = technologische Unreife in den Anfangsjahren; R = begrenzte Ressourcen (qualifizierte Untersucher, Zeit-Ressourcen), RT = Echtzeit (real-time); S = Sicherheitsbedenken; SW = Scherwellen

¹ transkranielle B-Mode-Sonografie (TCS), die implizit unter Bezugnahme auf Studien empfohlen wird, die eine transtemporale Untersuchung des Gehirns des Neugeborenen beinhaltet haben.

² die erste Leitlinien-Empfehlung für die transkranielle B-Mode-Sonografie (TCS) bei Erwachsenen (Diagnostik der Parkinson-Krankheit).

³ die erste Leitlinien-Empfehlung für die transkranielle farbkodierte Duplex-Sonografie (TCCS) und CEUS-TCCS (Diagnostik und Überwachung von Patienten mit ischämischen zerebrovaskulären Erkrankungen).

⁴ von der Leitlinie empfohlener CEUS-TCCS (optional) zur Diagnose des zerebralen Zirkulationsstillstands.

Neurologie und der Neuro-Intensivmedizin werden im CME-Artikel von Gröschel et al. (in dieser Ausgabe) prägnant dargestellt [21]. Pinto et al. (diese Ausgabe) untersuchten die klinische Relevanz der TCCS bei der Erkennung von intrakraniellen Vasospasmen bei Patienten mit posteriorem reversiblen Enzephalopathie-Syndrom und/oder reversiblen zerebralen Vasokonstriktionssyndrom [22]. Diese Erkrankungen haben gemeinsame pathophysiologische Mechanismen und können auch gleichzeitig auftreten, allerdings ist das Wissen über Outcome-relevante Faktoren noch begrenzt. Pinto und Mitarbeiter zeigen, dass mittels TCCS nachgewiesene intrakranielle Vasospasmen bei diesen Entitäten eindeutig mit einem schlechteren Outcome verbunden sind [22]. K. H. Deeg (in dieser Ausgabe) stellt das diagnostische Potenzial des hochauflösenden transfontanellären Ultraschalls beim Schütteltrauma-Syndrom vor [17]. In der Studie von Kozel et al. (diese Ausgabe) wird die klassische diagnostische TCS der tiefen Hirnstrukturen mit der neuesten Technologie der Echtzeit-Fusionsbildgebung des Gehirns kombiniert. Dies ermöglicht die akkurate Zuordnung und digitalisierte Quantifizierung der Echogenität des Nucleus caudatus und des Nucleus lenticularis bei Patienten mit der Huntington-Krankheit [23]. Damit konnten die Autoren die Zunahme der Hyperechogenität der Basalganglien bei dieser fortschreitenden Krankheit fundieren und quantifizieren, während frühere Studien diesen Befund nur visuell semi-quantitativ ergaben. Ihre Ergebnisse könnten einem verfeinerten TCS-basierten Krankheits-Monitoring bei Chorea Huntington den Weg ebnen.

Wie steht es um den Transfer neuerer HirnUltraschall-Technologien in die klinische Standardanwendung?

Der kontrastverstärkte Ultraschall (CEUS) wurde erstmals in den 1980er-Jahren beim Menschen eingesetzt, um die Beurteilung von Gefäßen und Parenchym zu verbessern [24, 25] (► **Tab. 1**). Kurz nach der Generierung des ersten speziell entwickelten Ultraschall-Kontrastmittels mit Stabilität während der Lungenpassage untersuchten Bogdahn et al. (1993) die kontrastverstärkte TCCS und zeigten eine deutliche Verbesserung der Darstellung der intrakraniellen Gefäße [25]. Trotz zahlreicher nachfolgender Studien auf dem Gebiet der neurovaskulären Medizin (Review siehe [26]) wird CEUS heute nur gelegentlich in der Neurosonologie eingesetzt, meist zur Beurteilung intrakranieller Gefäße bei insuffizientem transkraniellem Schallfenster. Die unzureichende Nutzung ist zum einen auf die breite Verfügbarkeit der CT- und MR-Angiografie zurückzuführen, zum anderen auf die begrenzte Anzahl gut ausgebildeter Spezialisten, die mit transkraniellem CEUS vertraut sind. Dies könnte sich ändern, wenn laufende Studien den Wert des CEUS für die Erkennung akuter großer intrakranieller Gefäßverschlüsse in der prähospitalen Notfallversorgungssituation belegen können [27]. Dennoch wurde CEUS-TCCS schon früh in eine Leitlinie zur neurovaskulären Bildgebung aufgenommen [10], und eine spezielle Indikation, nämlich der Nachweis des zerebralen Zirkulationsstillstands [28], fand 2015 Eingang in eine Leitlinie [29]. Die Anwendung von CEUS zur Darstellung von Gefäßen (z. B. vaskuläre Fehlbildungen, arterielle Aneurysmen) während einer Hirnoperation am eröffneten Schädel wurde von Prada et al. (2015) [30] beschrieben,

befindet sich aber noch im experimentellen Stadium. Die CEUS-Untersuchung des Hirnparenchyms mit sogenanntem Contrast Harmonic Imaging mit niedrigem mechanischem Index, erstmals beschrieben von Postert et al. (1998) [31], wurde bei Erwachsenen hauptsächlich zur transkraniellen Beurteilung akuter Schlaganfall-Läsionen und von Hirntumoren evaluiert [32, 33]. Wegen der Beschränkung auf gewöhnlich eine Schallebene hat diese Technik in der Neurologie nicht die klinische Routineanwendung erreicht, und ihr Potenzial für die Notfallversorgung des Schlaganfalls muss noch belegt werden [34]. Sowohl der CEUS des Hirnparenchyms in der offenen Operation des Gehirns als auch der transfontanelläre CEUS, die beide im letzten Jahrzehnt eingeführt wurden, werden bei weitem noch nicht routinemäßig eingesetzt [35–37]. Das 3-dimensionale sonografische Oberflächenrendering, das in den 1990er-Jahren in der klinischen Medizin eingeführt wurde [38], wurde 2007 erstmals für die transfontanelläre Bildgebung des Gehirns eingesetzt [39]. Eine 3D-Methode zur Rekonstruktion der Gehirnoberfläche unter Verwendung eines 1–8 MHz volumetrischen Abdomen-Schallkopfes, die pränatal bei Feten eingesetzt wurde, ermöglichte kürzlich eine hervorragende Darstellung der Sulci und Gyri des Gehirns [40] und ist möglicherweise auch bei Kindern und Erwachsenen einsetzbar. Dies könnte zum Beispiel die Quantifizierung und Überwachung der Temporallappen-Atrophie bei Alzheimer-Demenz ermöglichen, was derzeit mit Ultraschall nur indirekt möglich ist [41]. Die Echtzeit-Ultraschall-Fusionsbildgebung ist ein weiteres Beispiel für eine neuartige Technologie, die in den 2000er-Jahren für die Bildgebung des Gehirns entwickelt wurde [42, 43], die jedoch klinisch noch zögerlich durchgeführt und hauptsächlich in der Neurochirurgie eingesetzt wird [44, 45]. Gründe hierfür sind (i) der anhaltende Verbesserungsbedarf der Bildfusionstechnologie, die derzeit bei hochpräzisen Anwendungen ein visuell-manuelles Feintuning erfordert [46], und der auf eine präzisere automatische Bildfusion und die Korrektur von Bildgebungsartefakten abzielen sollte [45]; und (ii) der Mangel an Anwendern, die in dieser neuen Bildgebungstechnologie geschult sind. Außerdem müssen für diese neue Modalität in der klinischen Neurologie und Neuropädiatrie relevante Indikationen ausgemacht werden. Die Scherwellen-Elastografie (SWE) wird seit den 2000er-Jahren in der klinischen Medizin eingesetzt [47]. Chan et al. (2014) berichteten über die erste klinische Anwendung der zerebralen 2-dimensionalen SWE (2D-SWE) während einer offenen Operation am Gehirn, um eine MRT-negative epileptogene Hirnläsion zu erkennen [48]. Anschließend wurden die Ergebnisse einer ersten prospektiven Studie veröffentlicht, die den Einsatz der SWE zur Differenzierung von gesundem Hirngewebe und Tumorgewebe bei offenen Operationen zeigte [49]. Erste transfontanelläre Anwendungen bei Neugeborenen zur Beurteilung der veränderten Hirnsteifigkeit im Zusammenhang mit Hydrozephalus oder Frühgeburtlichkeit wurden 2017 veröffentlicht [50, 51]. Bevor eine routinemäßige Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen in Betracht gezogen wird, müssen allerdings die biologischen Sicherheitsaspekte durch Studien noch genauer bewertet werden [52]. Wenn 2D-SWE bei Neugeborenen eingesetzt wird, sollte die Scanzeit sorgfältig überwacht und auf ein Minimum beschränkt werden [53]. In jüngerer Zeit wurden SWE-Referenzdaten für die transkranielle 2D-SWE des Gehirns bei gesunden Erwachsenen in verschiedenen Altersgruppen veröffentlicht [54]. Dieselbe Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass die transkranielle SWE 1–

2 Tage nach einem Schlaganfall zwischen Hirnhämatom und -infarkt unterscheiden kann [55]. Es besteht jedoch noch Bedarf an einer methodischen Standardisierung und an der Charakterisierung dynamischer Veränderungen der Gehirnlastizität [56]. Sobald die offenen Fragen zur Sicherheit und Methodik hinreichend beantwortet sind, sollte der prädiktive Wert der transkraniellen SWE in prospektiven verblindeten Studien nachgewiesen werden, z. B. bei Patienten mit hyperakutem Schlaganfall, die noch keine Bildgebung erhalten haben. Advanced Microvascular Imaging (AMI) ist eine kürzlich eingeführte, neue Ultraschall-Bildgebungsmethode, die eine hochsensitive Darstellung langsam durchströmter Blutgefäße bei hoher Auflösung und hoher Bildrate ermöglicht [57]. Die erste AMI-Anwendung in der offenen Chirurgie von Hirntumoren wurde von Ishikawa et al. (2017) berichtet [58] und nachfolgend das transfontanelläre AMI des Gehirns von Goeral et al. (2019) [59]. Bislang gibt es keine Berichte über das transkranielle AMI.

Wie kann die Zeit zwischen der Einführung neuer Hirn-ultraschall-Technologien und ihrer Aufnahme in die medizinischen Leitlinien verkürzt werden?

Hilfreich wäre zweifellos eine größere Anzahl gut konzipierter, prospektiver multizentrischer Studien, die die Vorteile einer innovativen Ultraschallbildgebung hinsichtlich Kosten und Patienten-Outcome belegen. Um dies zu fördern, haben die „European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics“ (ESNCH) und die „European Academy of Neurology“ (EAN) vor einigen Jahren eine gemeinsame Initiative zur Zertifizierung von europäischen Referenzzentren in der Neurosonologie (ERCnsono) gestartet. Ergebnisse eines ersten ERCnsono-Projekts wurden gerade publiziert [60]. In den nächsten Jahren sollen durch dieses Kooperationsnetzwerk multizentrische Studien koordiniert werden. Die Bemühungen um die Ausbildung und Schulung von Studenten und Ärzten in der Durchführung von Ultraschalluntersuchungen sollten ebenfalls verstärkt werden. Die ESNCH hat kürzlich die Daten einer multinationalen Umfrage zu Ausbildung, Training, Praxisanforderungen und Anwendungsgebieten der Neurosonologie gesammelt und analysiert (Barracchini et al., zur Veröffentlichung eingereicht). Die Ergebnisse können zu einer weiteren internationalen Harmonisierung und Verbesserung der Neurosonologie-Ausbildung beitragen. Und natürlich sollte jede/r erfahrene Ultraschaller/in auch weiterhin persönlich ihre/seine Begeisterung, Wissen und praktische Erfahrung mit den auszubildenden Kolleginnen und Kollegen teilen!

Conflict of Interest

The author declares that he has no conflict of interest.

References

- [1] de Vlieger M. Evolution of echo-encephalography in neurology – a review. *Ultrasonics* 1967; 5: 91–97. doi:10.1016/s0041-624x(67)80008-8
- [2] Shkolnik A. B-mode scanning of the infant brain. A new approach case report. *Craniopharyngioma. J Clin Ultrasound* 1975; 3 (3): 229–231. doi:10.1002/jcu.1870030315

- [3] Black KL, Rubin JM, Chandler WF et al. Intraoperative color-flow Doppler imaging of AVM's and aneurysms. *J Neurosurg* 1988; 68 (4): 635–639. doi:10.3171/jns.1988.68.4.0635
- [4] Mitchell DG, Merton D, Needleman L et al. Neonatal brain: color Doppler imaging. Part I. Technique and vascular anatomy. *Radiology* 1988; 167 (2): 303–306. doi:10.1148/radiology.167.2.3282250
- [5] Schöning M, Grunert D, Stier B. Transcranial duplex sonography through intact bone: a new diagnostic procedure. *Ultraschall in Med* 1989; 10 (2): 66–71. doi:10.1055/s-2007-1005964
- [6] Becker G, Winkler J, Bogdahn U. Transcranial color-coded real-time sonography in the adult. 1: Normal findings and cerebrovascular ischemia. *Ultraschall in Med* 1991; 12 (2): 74–79. doi:10.1055/s-2007-1003973
- [7] Kaps M, Seidel G, Bauer T et al. Imaging of the intracranial vertebrobasilar system using color-coded ultrasound. *Stroke* 1992; 23 (11): 1577–1582. doi:10.1161/01.str.23.11.1577
- [8] Deeg KH, Staudt F, von Rohden L. Classification of intracranial hemorrhage in premature infants. *Ultraschall in Med* 1999; 20 (4): 165–170. doi:10.1055/s-1999-8898
- [9] Ment LR, Bada HS, Barnes P et al. Practice parameter: neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2002; 58 (12): 1726–1738. doi:10.1212/wnl.58.12.1726
- [10] Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH et al. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 62 (9): 1468–1481. doi:10.1212/wnl.62.9.1468
- [11] European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25 (5): 457–507. doi:10.1159/000131083
- [12] Berardelli A, Wenning GK, Antonini A et al. EFNS/MDS-ES/ENS recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013; 20 (1): 16–34. doi:10.1111/ene.12022
- [13] Hoksbergen AW, Legemate DA, Ubbink DT et al. Success rate of transcranial color-coded duplex ultrasonography in visualizing the basal cerebral arteries in vascular patients over 60 years of age. *Stroke* 1999; 30 (7): 1450–1455. doi:10.1161/01.str.30.7.1450
- [14] de Vlioger M. Evaluation of echoencephalography. *J Clin Ultrasound* 1980; 8 (1): 39–47. doi:10.1002/jcu.1870080110
- [15] Bartels E. Transcranial color-coded duplex ultrasound—possibilities and limits of this method in comparison with conventional transcranial Doppler ultrasound. *Ultraschall in Med* 1993; 14 (6): 272–278. doi:10.1055/s-2007-1005260
- [16] Krejza J, Swiat M, Pawlak MA et al. Suitability of temporal bone acoustic window: conventional TCD versus transcranial color-coded duplex sonography. *J Neuroimaging* 2007; 17 (4): 311–314. doi:10.1111/j.1552-6569.2007.00117.x
- [17] Deeg KH. Subcortical Lacerations, a Significant Sign of Shaken Baby Syndrome – Diagnosis with High-Resolution Duplex Sonography. *Ultraschall in Med* 2023. doi:10.1055/a-1824-5322
- [18] Pogliani LM, Zuccotti GV, Reggiori M et al. Surface Cranial Ultrasound: The Natural Heir to X-Ray for the Screening of Skull Deformities in Infants. *Ultraschall in Med* 2023. doi:10.1055/a-1820-8101
- [19] Walter U, Kanowski M, Kaufmann J et al. Contemporary ultrasound systems allow high-resolution transcranial imaging of small echogenic deep intracranial structures similarly as MRI: a phantom study. *Neuroimage* 2008; 40 (2): 551–558. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.12.019
- [20] Mazzotti M, Kohtanen E, Erturk A et al. Optimizing transcranial ultrasound delivery at large incident angles by leveraging cranial leaky guided wave dispersion. *Ultrasonics* 2023; 128: 106882. doi:10.1016/j.ultras.2022.106882
- [21] Gröschel K, Harrer JU, Schminke U et al. Ultrasound assessment of brain supplying arteries (transcranial). *Ultraschall in Med* 2023. doi:10.1055/a-2103-4981
- [22] Pinto MJ, Schon M, Sousa J et al. Ultrasonographic Vasospasm and Outcome of Posterior Reversible Encephalopathy and Cerebral Vasospasm Syndromes. *Ultraschall in Med* 2023. doi:10.1055/a-2127-9459
- [23] Kozel J, Školoudík D, Rössner P et al. Echogenicity of Brain Structures in Huntington's Disease Patients Evaluated by Transcranial Sonography – Magnetic Resonance Fusion Imaging using Virtual Navigator and Digital Image Analysis. *Ultraschall in Med* 2023. doi:10.1055/a-2081-1635
- [24] Ophir J, Parker KJ. Contrast agents in diagnostic ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1989; 15 (4): 319–333. doi:10.1016/0301-5629(89)90044-6
- [25] Bogdahn U, Becker G, Schlieff R et al. Contrast-enhanced transcranial color-coded real-time sonography. Results of a phase-two study. *Stroke* 1993; 24 (5): 676–684. doi:10.1161/01.str.24.5.676
- [26] Allendoerfer J, Tanislav C. Diagnostic and prognostic value of contrast-enhanced ultrasound in acute stroke. *Ultraschall in Med* 2008; 29 (Suppl. 4): S210–S214. doi:10.1055/s-2008-1027794
- [27] Schlachetzki F, Herzberg M, Hölscher T et al. Transcranial ultrasound from diagnosis to early stroke treatment: part 2: prehospital neurosonography in patients with acute stroke: the Regensburg stroke mobile project. *Cerebrovasc Dis* 2012; 33 (3): 262–271. doi:10.1159/000334667
- [28] Llompert-Pou JA, Abadal JM, Velasco J et al. Contrast-enhanced transcranial color sonography in the diagnosis of cerebral circulatory arrest. *Transplant Proc* 2009; 41 (5): 1466–1468. doi:10.1016/j.transproceed.2008.12.036
- [29] Walter U, Schreiber SJ, Kaps M. Doppler and Duplex Sonography for the Diagnosis of the Irreversible Cessation of Brain Function ("Brain Death"): Current Guidelines in Germany and Neighboring Countries. *Ultraschall in Med* 2016; 37 (6): 558–578. doi:10.1055/s-0042-112222
- [30] Prada F, Del Bene M, Saini M et al. Intraoperative cerebral angiosonography with ultrasound contrast agents: how I do it. *Acta Neurochir (Wien)* 2015; 157 (6): 1025–1029. doi:10.1007/s00701-015-2412-x
- [31] Postert T, Muhs A, Meves S et al. Transient response harmonic imaging: an ultrasound technique related to brain perfusion. *Stroke* 1998; 29 (9): 1901–1907. doi:10.1161/01.str.29.9.1901
- [32] Seidel G, Meairs S. Ultrasound contrast agents in ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27 (Suppl. 2): 25–39. doi:10.1159/000203124
- [33] van Leyen K, Klötzsch C, Harrer JU. Brain tumor imaging with transcranial sonography: state of the art and review of the literature. *Ultraschall in Med* 2011; 32 (6): 572–581. doi:10.1055/s-0031-1273443
- [34] Eyding J, Fung C, Niesen WD et al. Twenty Years of Cerebral Ultrasound Perfusion Imaging—Is the Best yet to Come? *J Clin Med* 2020; 9 (3): 816. doi:10.3390/jcm9030816
- [35] Prada F, Perin A, Martegani A et al. Intraoperative contrast-enhanced ultrasound for brain tumor surgery. *Neurosurgery* 2014; 74 (5): 542–552. doi:10.1227/NEU.0000000000000301
- [36] Kastler A, Manzoni P, Chapuy S et al. Transfontanellar contrast enhanced ultrasound in infants: initial experience. *J Neuroradiol* 2014; 41 (4): 251–258. doi:10.1016/j.neurad.2013.11.001
- [37] Freeman CW, Hwang M. Advanced Ultrasound Techniques for Neuroimaging in Pediatric Critical Care: A Review. *Children (Basel)* 2022; 9 (2): 170. doi:10.3390/children9020170
- [38] Merz E. Use of 3D ultrasound technique in prenatal diagnosis. *Ultraschall in Med* 1995; 16 (4): 154–161. doi:10.1055/s-2007-1003931
- [39] Araujo Júnior E, Leite AP, Pires CR et al. Postnatal evaluation of schizencephaly by transfontanellar three-dimensional sonography. *J Clin Ultrasound* 2007; 35 (6): 351–355. doi:10.1002/jcu.20285
- [40] Chen Z, Ma Y, Wen H et al. Sonographic demonstration of sulci and gyri on the convex surface in normal fetus using 3D-ICRV rendering technology. *Ultraschall in Med* 2023. doi:10.1055/a-2122-6182

- [41] Yilmaz R, Granert O, Schäffer E et al. Transcranial Sonography Findings in Alzheimer's Disease: A New Imaging Biomarker. *Ultraschall in Med* 2021; 42 (6): 623–633. doi:10.1055/a-1146-3036
- [42] Lindseth F, Kaspersen JH, Ommedal S et al. Multimodal image fusion in ultrasound-based neuronavigation: improving overview and interpretation by integrating preoperative MRI with intraoperative 3D ultrasound. *Comput Aided Surg* 2003; 8 (2): 49–69. doi:10.3109/10929080309146040
- [43] Laganà MM, Forzoni L, Viotti S et al. Assessment of the cerebral venous system from the transcondylar ultrasound window using virtual navigator technology and MRI. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc* 2011; 2011: 579–582. doi:10.1109/IEMBS.2011.6090108
- [44] Prada F, Del Bene M, Mattei L et al. Preoperative magnetic resonance and intraoperative ultrasound fusion imaging for real-time neuronavigation in brain tumor surgery. *Ultraschall in Med* 2015; 36 (2): 174–186. doi:10.1055/s-0034-1385347
- [45] Ganau M, Ligarotti GK, Apostolopoulos V. Real-time intraoperative ultrasound in brain surgery: neuronavigation and use of contrast-enhanced image fusion. *Quant Imaging Med Surg* 2019; 9 (3): 350–358. doi:10.21037/qims.2019.03.06
- [46] Walter U, Müller JU, Rösche J et al. Magnetic resonance-transcranial ultrasound fusion imaging: A novel tool for brain electrode location. *Mov Disord* 2016; 31 (3): 302–309. doi:10.1002/mds.26425
- [47] Sporea I, Sirli RL. Hepatic elastography for the assessment of liver fibrosis—present and future. *Ultraschall in Med* 2012; 33 (6): 550–558. doi:10.1055/s-0032-1313011
- [48] Chan HW, Pressler R, Uff C et al. A novel technique of detecting MRI-negative lesion in focal symptomatic epilepsy: intraoperative ShearWave elastography. *Epilepsia* 2014; 55 (4): e30–e33. doi:10.1111/epi.12562
- [49] Chauvet D, Imbault M, Capelle L et al. In Vivo Measurement of Brain Tumor Elasticity Using Intraoperative Shear Wave Elastography. *Ultraschall in Med* 2016; 37 (6): 584–590. doi:10.1055/s-0034-1399152
- [50] Meiser N, Panek A, Treppels-Kottek S et al. Einsatz der Scherwellen Elastografie (SWE) zur Beurteilung intrakranieller Druckverhältnisse bei gesunden Säuglingen und Säuglingen mit Hydrocephalus – eine Machbarkeitsstudie. *RöFo* 2017; 189 (Suppl. 1): S50. doi:10.1055/s-007-33699
- [51] Albayrak E, Kasap T. Evaluation of Neonatal Brain Parenchyma Using 2-Dimensional Shear Wave Elastography. *J Ultrasound Med* 2018; 37 (4): 959–967. doi:10.1002/jum.14366
- [52] Fowlkes JB. Safety considerations for shear-wave elastography of the infant brain. *Pediatr Radiol* 2020; 50 (7): 905–906. doi:10.1007/s00247-020-04657-6
- [53] Dietrich CF, Ferraioli G, Sirli R et al. General advice in ultrasound based elastography of pediatric patients. *Med Ultrason* 2019; 21 (3): 315–326. doi:10.11152/mu-2063
- [54] Ertl M, Raasch N, Hammel G et al. Transtemporal Investigation of Brain Parenchyma Elasticity Using 2-D Shear Wave Elastography: Definition of Age-Matched Normal Values. *Ultrasound Med Biol* 2018; 44 (1): 78–84. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2017.08.1885
- [55] Ertl M, Woeckel M, Maurer C. Differentiation Between Ischemic and Hemorrhagic Strokes – A Pilot Study with Transtemporal Investigation of Brain Parenchyma Elasticity Using Ultrasound Shear Wave Elastography. *Ultraschall in Med* 2021; 42 (1): 75–83. doi:10.1055/a-1248-2022
- [56] Tzschätzsch H, Kreft B, Schrank F et al. In vivo time-harmonic ultrasound elastography of the human brain detects acute cerebral stiffness changes induced by intracranial pressure variations. *Sci Rep* 2018; 8 (1): 17888. doi:10.1038/s41598-018-36191-9
- [57] Machado P, Segal S, Lyshchik A et al. A Novel Microvascular Flow Technique: Initial Results in Thyroids. *Ultrasound Q* 2016; 32 (1): 67–74. doi:10.1097/RUQ.0000000000000156
- [58] Ishikawa M, Ota Y, Nagai M et al. Ultrasonography Monitoring with Superb Microvascular Imaging Technique in Brain Tumor Surgery. *World Neurosurg* 2017; 97: 749.e11–749.e20. doi:10.1016/j.wneu.2016.10.111
- [59] Goeral K, Hojreh A, Kasprian G et al. Microvessel ultrasound of neonatal brain parenchyma: feasibility, reproducibility, and normal imaging features by superb microvascular imaging (SMI). *Eur Radiol* 2019; 29 (4): 2127–2136. doi:10.1007/s00330-018-5743-1
- [60] Valaikiene J, Schlachetzki F, Azevedo E et al. Point-of-Care Ultrasound in Neurology – Report of the EAN SPN/ESNCH/ERCnSono Neuro-POCUS Working Group. *Ultraschall in Med* 2022; 43 (4): 354–366. doi:10.1055/a-1816-8548