

**Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Direktorin: Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

**Einfluss der pathologischen Intima-Media Dicke auf die
zerebrovaskuläre Reservekapazität**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ana Lubonja

aus Tirana

2012

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter:	Prof. Dr. Gerhard Hamann
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Dirk André Clevert
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Priv. Doz. Dr. M. Liebetrau
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	25. 10. 2012

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1 Arteriosklerose	7
1.2 Zerebrovaskuläre Erkrankungen	13
1.3 Intima-Media-Thickness (IMT)	16
1.4 Zerebrovaskuläre Reservekapazität.....	19
1.5 Bisherige Studien zum Thema	25
1.6 Fragestellung	30
2. Patienten und Methoden.....	31
2.1 Studienpopulation.....	31
2.1.1 Einschlusskriterien	31
2.1.2 Ausschlusskriterien	31
2.2 Beschreibung der Studienteilnehmer	32
2.2.1 Normalkollektiv	32
2.2.2 Zweite und dritte Gruppe	33
2.2.3 Patientendatenerfassung und Risikoprofil.....	34
2.3 Definitionen.....	36
2.4 Material	39
2.4.1 Doppler- Gerät.....	39
2.4.2 Lam-Halterung	41
2.5 Methoden.....	43
2.5.1 Duplextechnik	43
2.5.2 Dopplertechnik	46
2.5.3 Dokumentation von Dopplersignalen.....	50
2.5.4 Messung der IMT	52
2.5.5 Bestimmung der zerebrovaskulären Reservekapazität: CO ₂ - Test.....	54
2.6 Äußere Bedingungen.....	56
2.7 Auswertung der Rohdaten.....	57
2.8 Statistische Auswertung	58
3. Ergebnisse	59
3.1 Beschreibung der Teilnehmer	59
3.2 Ergebnisse der zerebrovaskulären Reservekapazität Bestimmung	61
3.2.1 Anstieg der mittleren Blutflußgeschwindigkeit	61
3.2.2 Abfall der mittleren Blutflußgeschwindigkeit.....	63
3.2.3 Gesamtänderung der mittleren Blutflußgeschwindigkeit.....	64
3.3 Multivariate Auswertung.....	66
4. Diskussion	69
4.1 Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen zusammengefasst	69
4.2 Diskussion der Methodik	72
4.3 Diskussion der Ergebnisse	76
4.3.1 Einfluss der IMT auf die zerebrovaskuläre Reservekapazität.....	76
4.3.2 Zerebrovaskuläre Risikofaktoren	82
5. Zusammenfassung.....	87

6. Literaturverzeichnis.....	89
7. Anhang	106
7.1 Abbildungsverzeichnis	106
7.2 Tabellenverzeichnis.....	108
7.3 Rohdaten für alle Probanden	109
8. Dank.....	112

Abkürzungen

ACC	Arteria carotis communis
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
A-Mode	Amplituden modulation
AVK	arterielle Verschußkrankheit
AZ	Allgemeinzustand
B-Bild	helligkeitsmoduliertes Ultraschallschnittbild
BHI	Breath-Holding-Index
B-Mode	Helligkeitsmodulation (brightness-modulation)
CBF	zerebraler Blutfluss
CBV	zerebrales Blutvolumen
CCT	kraniale Computer-Tomographie
CO ₂	Kohlendioxid
CVR	Zerebrovaskuläre Reservekapazität
cw	continous-wave
FV _{mean}	mittlere Flussgeschwindigkeit
H ⁺	Wasserstoffion
IM	Intima Media
IMT	Intima-Media Thickness
KHK	koronare Herzkrankheit
M-Mode	Bewegungsmodulation (motion modulation)
MRT	Magnetresonanztomographie
O ₂	Sauerstoff
OP	Operation
p	Irrtumswahrscheinlichkeit der Nullhypothese und daraus bedingt die Signifikanz
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PET	Positronen Emissionstomographie
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PRF	Pulsrepetitionsfrequenz
PRIND	prolonged reversible ischaemic neurological deficit; stadium IIb d. zereb. Durchblutungsstörung
pw	pulsed-wave
SPECT	Single-Photon Emission Computed Tomography
TCD	Transkranielle Dopplersonographie
TEA	Thrombendarteriektomie
TIA	transitorische ischämische Attacke; stadium IIa d. zereb. Durchblutungsstörung
VMR	Vasomotorenreserve
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentralnervensystem

1. Einleitung

1.1 Arteriosklerose

Definition:

Die World Health Organisation (WHO) definiert eine Atherosklerose wie folgt: „Atherosklerose ist eine variable Kombination von Veränderungen der Intima, bestehend aus einer herdförmigen Ansammlung von Fettsubstanzen, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia“ [BÖCKER 2001]. Atherosklerose und Arteriosklerose werden oft synonym gebraucht.

Die Arteriosklerose ist eine der häufigsten Erkrankungen in den Industrieländern. Sie steht statistisch gesehen durch ihre Folgeerscheinungen unter den Todesursachen an erster Stelle. Dank vieler experimenteller und epidemiologischer Untersuchungen sind die klassischen Faktoren, die die Arteriosklerose begünstigen zum größten Teil bekannt. Es wird zwischen Risikofaktoren erster und zweiter Ordnung unterschieden. Zu denen erster Ordnung gehören die arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom und Nikotinabusus, zu denen zweiter Ordnung gehören z. B. psychosozialer Stress, Bewegungsarmut, Hyperurikämie, Adipositas, hormonelle Faktoren, Konstitution und die familiäre Belastung [CHAMBLESS 2002, LORENZ 2007, SCHUCHERT 2008]. Weiterhin spielen u. a. Lebensalter, Geschlecht, Fibrinogen und thrombogene Faktoren eine Rolle [BRAUN 1999, MORANGE 2006, TEDGUI 2006]. Diese Risikofaktoren bestimmen, dann den Gefäßabschnitt und Ort der Primärläsion sowie das Fortschreiten der Läsionstypen und damit die spezifischen klinischen Manifestationen des betroffenen Individuums.

Die **Entstehung** der Arteriosklerose beginnt oft viele Jahre bevor die klinischen Symptomen sich bemerkbar machen. Schon 1987 fanden Stary et al. auch in den Wänden von Arterien von Kindern Lipide und Schaumzellen, wahrscheinlich als ein frühes Zeichen der Arteriosklerose. Bei jungen Soldaten, die im Krieg gefallen waren, dokumentierten sie eine erhöhte Anzahl arteriosklerotischer Läsionen.

Nach den heutigen Erkenntnissen wird die Atherogenese durch die 'response to injury hypothesis' erklärt. Eine Vielzahl physikalischer und chemischer Reize wie hoher Blutdruck, turbulente Strömung an Gefäßaufzweigungen, Hyperlipoproteinämie, Nikotin etc. bewirken Läsionen des Endothels der Gefäße, sowie gesteigerten Infiltration verschiedener Substanzen aus dem Blut (Lipide,

Fibrine u. a. siehe unten) und dadurch ausgelöste metabolische und zelluläre Reaktionen der Gefäßwand. Eine Schlüsselrolle spielen in die Gefäßwand eingewanderte Makrophagen, so genannte Schaumzellen. Aus der weiteren Veränderung dieser im Endothel befindlichen Zellen resultiert eine endotheliale Funktionsstörung. Es kommt zu Intimaödem, Synthesesteigerung saurer Mukopolysaccharide, Ausfällung von Lipoproteinen, Fibrinogen und Albumin, Proliferation von Bindegewebe- und Muskelzellen mit gesteigerter Kollagen- und Elastinsynthese (Fibrose, Elasthose), Lipidose, evtl. Hyalinose, oft Nekrose, Ulzeration und Verkalkung. Primäre Veränderungen der Intima mit Ablagerungen von Blutplättchen und Fibrin lösen eine Proliferation des Bindegewebes aus. Es folgen sklerotische Beete als organisierte parietale Thromben [DUGUID 2003] mit Lipidose der Gefäßwand als sekundäre Veränderungen, die dann schließlich makroskopisch als Plaque imponieren und zur Einengung der Gefäße führen [SIMON, KLISCH 2003, OBERSEIDER 2003, LORENZ 2006, LORENZ 2007, SCHUCHERT 2008, ALT 2009] (<http://www.uni-marburg.de/herzzentrum/hzb12.htm>) (s. Abb.1-4).

Abb. 1-4 Schematischer Aufbau einer fortgeschrittenen atherosklerotischen Plaques
[HAMANN 2009]

The Progression of Atherosclerosis

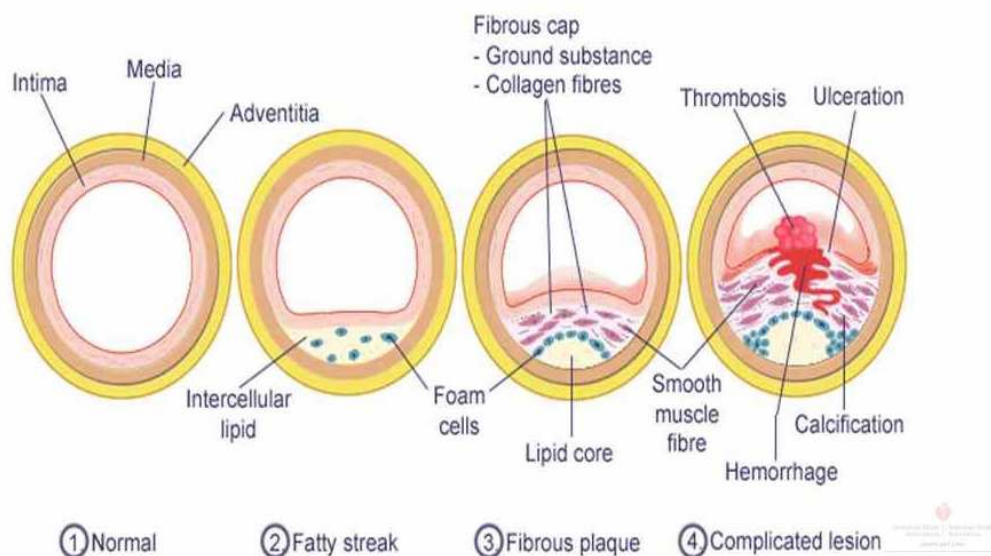


Abb. 1

Das arterielle Gefäßbett ist von den atherosklerotischen Gefäßveränderungen meist nicht gleichmäßig betroffen. Je nach Alter und Schweregrad der Sklerose variiert auch das Verteilungsmuster der Läsionen.

Initiation

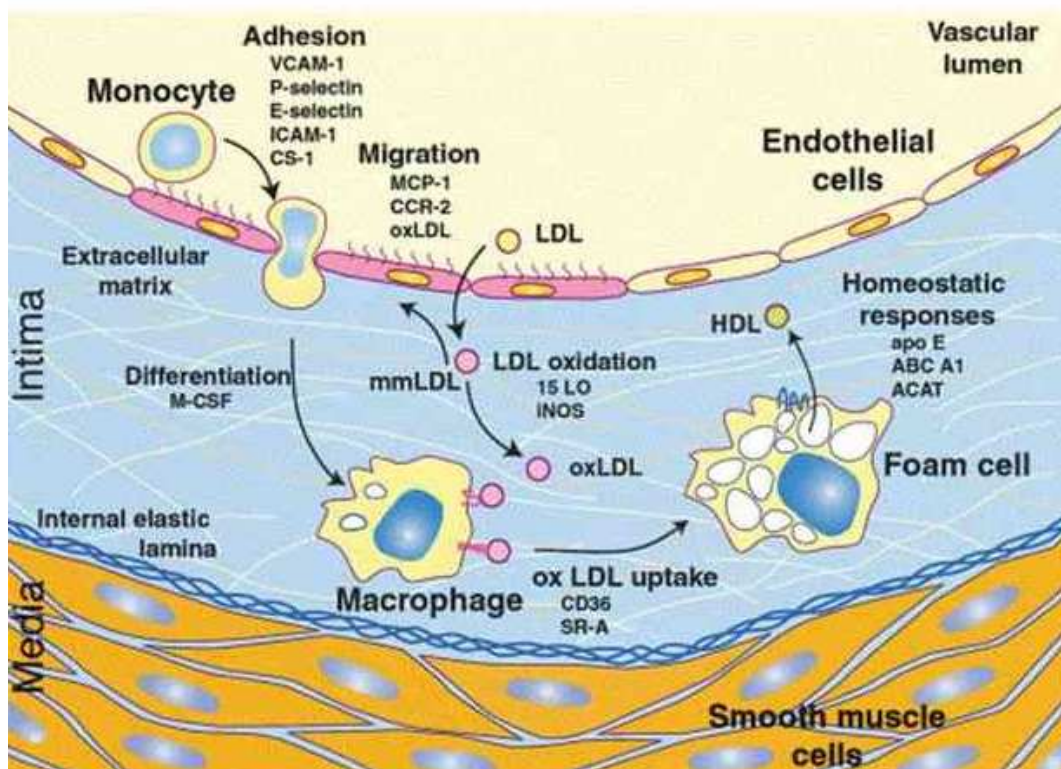


Abb. 2

Die Progression der Arteriosklerose bleibt meist so lange klinisch stumm, bis die Läsionen einen irreversiblen Zustand erreicht haben, wie z. B. eine Lumeneinengung (s. Abb.3 u. 4), Verkalkung und Nekrose. Deshalb ist die rechtzeitige Erkennung früher Manifestationen der Arteriosklerose wie z. B. die Zunahme der IMT von großer Bedeutung.

Progression

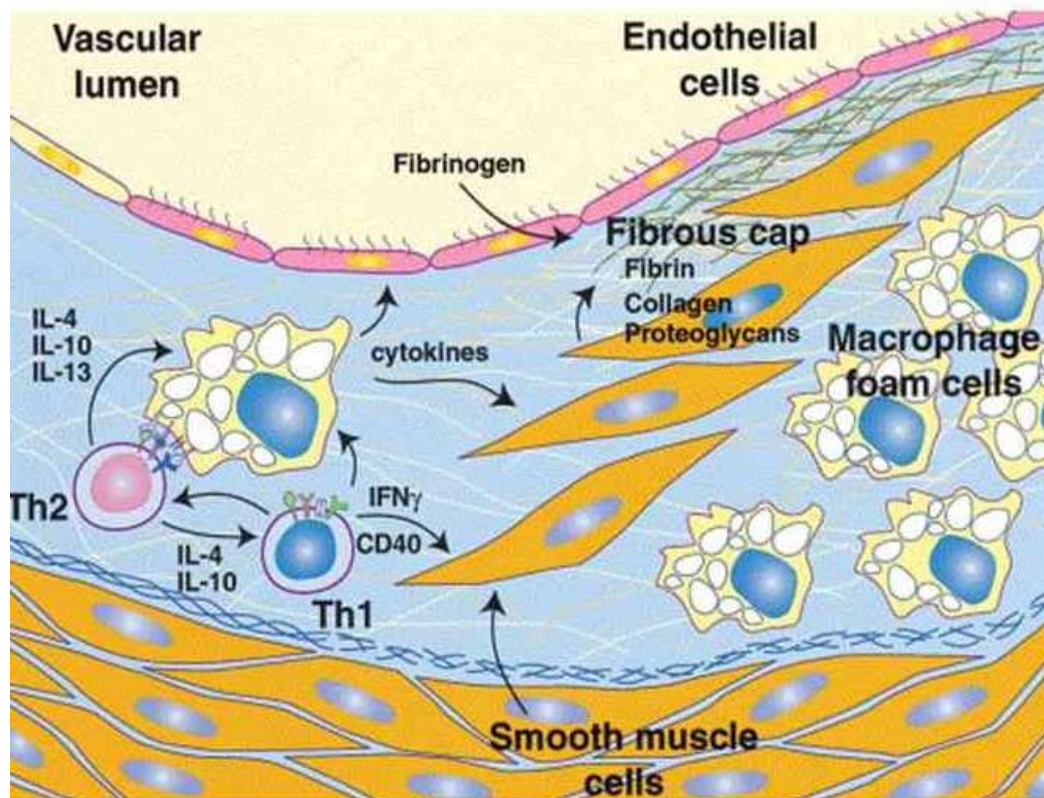


Abb. 3

Thrombosis and Plaque Rupture

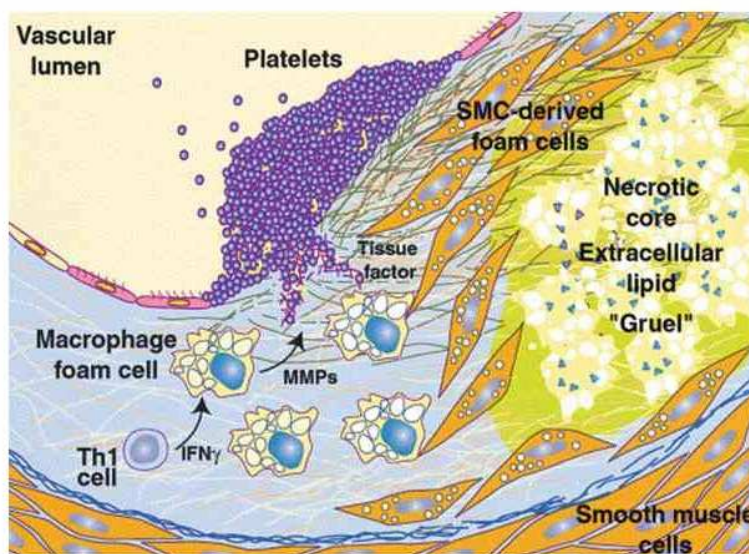


Abb. 4

Gefäßterritorien

Die Arteria carotis communis teilt sich in die A. carotis externa und die A. carotis interna auf. Die A. carotis externa versorgt Teile des Schädels, der Kopfweichteile und die harte Hirnhaut mit Blut, während die A. carotis interna für die Durchblutung des größten Teils des Gehirns, der Orbita u. a. sorgt. Außerdem ist sie an der Bildung des Circulus arteriosus cerebri (Willisi) beteiligt [SCHIEBLER 1997].

Prädilektionsstellen (z.B. die proximale ACI) arteriosklerotisch bedingter Stenosen und Verschlüsse liegen an Gefäßverzweigungen und Gefäßabgängen, da es hier aus hämodynamischen Gründen zu Wirbelbildungen im Blutfluss kommt, die die Entstehung von Ablagerungen und von Gefäßwanderosionen begünstigen [PIEK 1997].

Makroangiopathien der intrakraniellen Hirnarterien beinhalten ca. 10% der Fälle. Predilektionsstellen sind hier der Karotissiphon und der Hauptstamm der A. cerebri media (ACM).

Makroangiopathien der extrakraniellen Hirnarterien beinhalten ca. 90% der Fälle. Infarktpathogenetisch relevant sind meist Stenosen/Verschlüsse der ACI. Sie können jedoch auch an der A. vertebralis vorkommen. Infarkte, die ihre Ursache im Stromgebiet der ACI haben, beruhen meist auf arterio-arteriellen Embolien = Verschleppung thrombotischen Materials aus der ACI.

Die Dicke der Intima-Media kann besonderes im Bereich der Carotis und auch des Circulus Willisii im Rahmen der Arteriosklerose verbreitet sein. Das wiederum kann einen hämodynamisch bedingten Schlaganfall verursachen. Die Gefäßverengung liegt in diesem Fall unterhalb oder auf Höhe des Circulus Willisii und der Schlaganfall kommt nicht durch embolische Streuung, sondern dadurch zustande, dass die normalerweise gute intrazerebrale Kolateralversorgung aufgrund einer Gefäßvariante insuffizient ist [WIDDER 1995, 2004]. Einseitige hochgradige Stenosen/Verschlüsse der ACI bewirken so auch einen kritischen Abfall des Perfusionsdruckes (low-flow infarction), dass es in den „letzten Wiesen“ des Gehirns zu hämodynamisch bedingten Endstrominfarkten kommen kann. Wie die Endstrominfarkte entstehen auch Grenzzoneninfarkte durch Störungen der Hämodynamik bei Makroangiopathien [WIDDER 1995, 2004]. Die Infarktregionen finden sich sichelförmig über die Gehirnkongvexität angeordnet im Grenzgebiet der A. cerebri media zur A. cerebri anterior und A. cerebri posterior. Hämodynamisch verursachte Hirninfarkte sind gegenüber embolischen Ischämien viel seltener [WIDDER 1995, 2004].

Die Folgeerscheinungen der Arteriosklerose der großen Gefäße sind unterschiedliche klinische Krankheitsbilder, zum einen die kardialen Manifestationen wie z. B. die koronare Herzkrankheit (KHK), sowie peripherer Verschlusskrankheit (pAVK) der unteren Extremitäten und zerebrovaskuläre Erkrankungen.

Untersuchungsmethoden der Atherosklerose

Außer der **Anamnese** und der **klinischen Untersuchung** ist die **Angiographie** eine genauere Untersuchungsmethode, welche die Morphologie der Karotiden darstellt. Sie erkennt möglicherweise nichtstenotische ulzerative invasive arteriosklerotische Veränderungen bei einigen Patienten nicht, jedoch demonstriert die Karotisangiographie Stenosen, intraluminale Thrombosen und extrakranielle Gefäßverschlüsse sehr genau. Sie ist eine invasive Methode und bringt Risiken mit sich, außerdem beträgt sie höhere Kosten. Deshalb wurden zur Darstellung der Karotiden bei asymptomatischen Patienten mit zerebrovaskulärem Risikopotential oder bei Patienten mit asymptomatischen Karotisläsionen nicht-invasive Untersuchungsmethoden entwickelt [WIDDER 2004].

Mit hochauflösenden Ultraschallgeräten (**Sonographie**) ist es seit Jahrzehnten möglich, die Wanddicke arterieller Gefäße zu messen [POLI 1988. PIGNOLI 1986].

Heute ist allgemein anerkannt, dass die Ultraschalluntersuchung die geeignetste Screening und Diagnosemethode für zerebrovaskuläre Veränderungen ist. Sie konkurriert in Deutschland heutzutage mit der CT u. MRT. Die Angiographie bleibt daher eine Reservemethode für seltene spezielle Fragestellungen. Die IMT Messung ist heute hingegen mit jedem Standardduplex möglich [HAMANN 2009].

1.2 Zerebrovaskuläre Erkrankungen

Zerebrovaskuläre Erkrankungen gehören neben den kardiovaskulären Erkrankungen zu den häufigsten Erkrankungen der Bevölkerung in den westlichen Ländern [GAW 2004, MOYAD 2004]. Aus diesem Grund wird ihnen auch eine besondere Bedeutung beigemessen. Sie sind die dritthäufigste Todesursache, die führende Ursache dauernder Invalidität und medizin-ökonomisch gesehen, in westlichen Industrieländern die teuerste Krankheitsgruppe überhaupt.

Epidemiologie

Die Inzidenz flüchtiger Durchblutungsstörungen beträgt in Deutschland ca. 50 / 100 000 Einwohner pro Jahr, für ischämische Schlaganfälle liegt sie bei 160-240 / 100 000 Einwohner. Der Schlaganfall zählt zu den häufigsten Erkrankungen in Deutschland. Laut statistischem Bundesamt starben im Jahr 2006 in Deutschland 28 566 von 100 000 Einwohnern an einem Schlaganfall [Todesursachenstatistik, Statistisches Bundesamt 2006]. Die Inzidenz nimmt mit steigendem Lebensalter zu, etwa die Hälfte der Schlaganfallpatienten ist über 70 Jahre alt. Männer sind in fast allen Altersstufen etwa 30% häufiger betroffen, nur in der Altersgruppe über 85 Jahre erkranken und sterben mehr Frauen an einem Schlaganfall und seinen Folgen. Die Prävalenz zerebrovaskulärer Krankheiten wird auf 700-800 / 100 000 Einwohner geschätzt. In Deutschland erleiden pro Jahr ca. 150000 Menschen einen Schlaganfall [WIDDER 2004]. Bei rund 15 000 Patienten pro Jahr kommt es zu einem Rezidiv [Kolominsky-Rabas 2004]. Etwa 15-20% der Patienten sterben innerhalb der ersten 4 Wochen. Die Mortalität nach einem Jahr liegt bei durchschnittlich 25%. Hier weisen die unterschiedlichen Schlaganfallarten und Subtypen erhebliche Unterschiede auf. Von den Überlebenden führen ein Drittel der Patienten das Leben so weiter wie vor dem Schlaganfall, ein weiteres Drittel lebt mit Einschränkungen weiter und etwa 10% der betroffenen bleibt auf lebenslange Hilfe angewiesen. Mit zunehmender Häufigkeit sind entgegen früheren Jahren eine deutliche Erkrankungszunahme bei Frauen und jüngeren Menschen zu verzeichnen [Statistisches Bundesamt 2003].

Definition und Klinik

Der **Schlaganfall** beschreibt eine akut auftretende neurologische Symptomatik, die auf einer Durchblutungsstörung umschriebener Hirnareale beruht [KUNZE 1992]. Leitsymptom ist ein akut auftretendes fokales neurologisches Defizit. Man unterscheidet hier nicht zuletzt wegen der unterschiedlichen Behandlung, zwischen dem a) ischämischen Infarkt, d.h. Durchblutungsstörungen, die zu Ischämien entsprechender Gefäß-territorien führen, die ca. 80% der Schlaganfälle ausmachen und b) Blutungen [WIDDER 2004].

Zerebrovaskuläre Erkrankungen im Sinne eines ischämischen Hirninfarktes können durch Makroangiopathien der Hirngefäße, durch eine zerebrale Mikroangiopathie, aber auch durch kardiale Embolien verursacht werden.

Die zerebrale Mikroangiopathie der in das Mark perforierenden kleinen Arterien führt zu kleinen lakunären Infarkten oder im fortgeschrittenen Stadium zur subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie (SAE) = M. Binswanger. Hirninfarkte durch Makroangiopathien (s.o.) sind meist embolisch bedingt, ausgehend von arteriellen Plaques (= durch arteriosklerotische Verschlussprozesse der hirnzuführenden Arterien), aber auch, jedoch in geringerem Maße, durch hämodynamische Erkrankungen entstanden sein.

Kardial-embolische Hirninfarkte sind eine embolische Streuung aus dem Herzen einschließlich der Aortenklappen und der Aorta ascendens und weiterhin eine häufige Ursache ischämisch bedingter Schlaganfälle. Deren Häufigkeit ist auch vom Lebensalter abhängig, d.h. mit zunehmendem Alter zunehmende Häufigkeit kardio-embolisch bedingter Hirninfarkte. Weniger häufig kommen die thrombembolisch bedingten Infarkte durch arteriosklerotische Verschlussprozesse der hirnzuführenden Arterien vor [WIDDER 2004].

In den Prädilektionsstellen kann es durch die Kombination aus den mechanischen Faktoren und der chronischen Schädigung des Gefäßendothels durch längerfristige Einwirkung von vaskulären Risikofaktoren zur Ausbildung eines Intimapolsters, sogenannte „Plaques“ kommen [Kornhuber 1985,1989]. Mit der Zunahme der Dicke dieser Plaques kommt es zur Bildung einer zentralen Nekrose, welche man als „Atherom“ bezeichnet. Bleibt das Atherom stabil, bedeutet es eine Gefäßstenose, die erst nach einer 60%-igen Einengung des Gefäßes symptomatisch werden kann. Die das Atherom deckende Intimaschicht kann rupturieren. Daraus abfließende Anteile können kraniale Gefäße embolisieren [WIDDER 2004].

Hämodynamische Infarkte sind gegenüber embolischen Ischämien selten und verursachen Grenzzonen- oder Endstrominfarkte (5-10%).

Als Folge der fehlenden Sauerstoff- und Nährstoffzufuhr in das hinter dem blockierten Gefäß liegenden Gewebe sterben die meisten der betroffenen Nervenzellen ab. Motorische, sensorische und kognitive Ausfälle und Einschränkungen stehen dabei im Vordergrund.

Mittels der extrakraniellen Dopplersonographischen Untersuchung hirnversorgender Arterien kann die Intima media Veränderung dieser diagnostiziert werden.

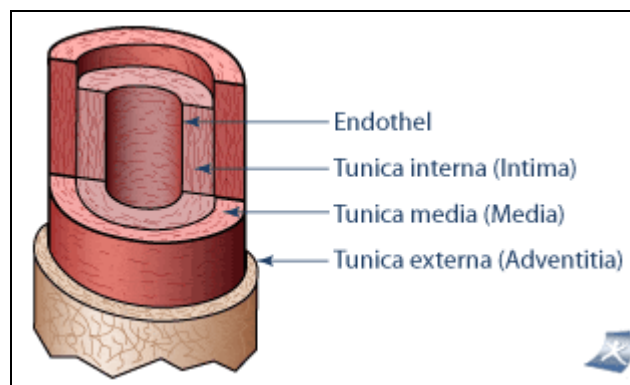
1.3 Intima-Media-Thickness (IMT)

Definition:

IMT (Intima-Media-Thickness): Die Histologie der Arterienwand zeigt drei Schichten (s. Abb. 5):

1. Intima (Tunica interna)
2. Media (Tunica media)
3. Adventitia (Tunica externa)

Abb. 5 Schematisierter Querschnitt durch eine Arterie [www.onmeda.de/artériosklerose]



Die Breite der ersten beiden Schichten das so genannte „Intima-Media-Komplex“ oder Intima-Media-Thickness haben an prognostische Bedeutung gewonnen und mit hochauflösenden Schallköpfen sind Änderungen von weniger als 0,1mm nachweisbar [RILEY 1992]. Die Dicke der Intima-Media beträgt beim jungen und gesunden Menschen zwischen dem 30. bis 40. Lebensjahr physiologischerweise 0,5mm [RUBBA 1994] und nimmt pro Dekade um ca. 0,1mm an Dicke zu [BOTS 1997]. Bei älteren Menschen wird ein Normalwert von 0,7-0,8mm angegeben [LUDWIG 1989, LUDWIG u. STUMPE 1994, WIDDER 1995, WIDDER 2004]. Werte ab 1mm sind im Allgemeinen als pathologisch einzustufen [WIDDER 1995, 2004].

Grenzzonenreflex (1983 nach Terwey genannt)

Mittels der hochauflösenden B-Mode Sonographie werden sowohl in der gesunden als auch in der erkrankten Arterie die Grenzen zwischen den verschiedenen Gefäßwandschichten dargestellt. Im sonographischen Longitudinalschnitt erscheinen zwei parallele echoreiche Linien, die von einer echoarmen Zwischenschicht getrennt werden. Dabei handelt es sich nicht um die drei Gefäßwandanteile Intima, Media und Adventitia, sondern um ein physikalisches Artefakt. Es handelt sich hier um eine charakteristische Echostruktur, dem sog. „Grenzzonenreflex“ [TERWEY 1984]. Seine Breite beträgt normalerweise deutlich weniger als 1mm und entsteht durch Reflexion der Schallwellen an Grenzflächen zweier unterschiedlicher Körperstrukturen (z.B. Blut und Intima) [TERWEY 1983, WIDDER 1995]. Jede Körperstruktur besitzt einen spezifischen Schallwiderstand. Der Schallwiderstand wird in der Physik als Impedanz bezeichnet. Der Impedanzunterschied bestimmt die Stärke der Reflexion. Von Innen nach Außen ist das echoarme Gefäßlumen zu sehen, welches als akustisches Fenster dient und das Doppellinienmuster der schallkopffernen Wand deutlicher abbildet. Ihm folgt eine schmale, echoreiche Lamelle. Dies entspricht der Grenzfläche zwischen Lumen und Intima (L-I). Die zweite echoreiche Schicht repräsentiert die Media-Adventitia-Grenzfläche (M-A) (siehe Abb.9).

Dieses Phänomen ist am besten bei senkrecht zum Schall verlaufenden Gefäßen zu sehen [WIDDER 1995, 2004]. Die Distanz zwischen den zwei parallelen echoreichen Linien, wobei die Media den größten Anteil des Komplexes einnimmt, entspricht der IMT [TOUBOUL 1992]. Zum ersten Mal wurde dieses Phänomen 1982 von JAMES et al. beschrieben [JAMES 1982]. RILEY et al. (1992) zeigten in ihrer Studie welche prognostische Bedeutung der Intima - Media - Komplex hat und dass Änderungen der IMT von kleiner 0,1mm nachweisbar sind [RILEY 1992].

Pathologische Veränderungen der IMT

Werte der IMT größer 1mm sind stets als pathologisch und als Zeichen einer diffusen Gefäßwandveränderung zu betrachten. Bei einem Wert von ca. 1,5 mm ist von einer ausgeprägten Gefäßwandveränderung auszugehen [WIDDER. B. 1995, 2004]. Unterschieden wird zwischen der diffus generalisierten Gefäßwandverdickungen und der lokal begrenzten Formen. Bei der generalisierten Gefäßwandverdickung ist die IMT durchgehend verändert. Dies ist typischerweise bei Fettstoffwechselstörungen oder Diabetes mellitus zu beobachten. Eine echoarme generalisierte

Wandverdickung ist bei entzündlichen Prozessen zu finden (z.B. Vaskulitis). Herdförmig begrenzte, unregelmäßige Verdickungen sind Zeichen der fokalen Arteriosklerose und als Plaques oder Stenose zu definieren. Deren Echodichte ist variabel und häufig inhomogen [WIDDER. B 1995 u. 2004].

1.4 Zerebrovaskuläre Reservekapazität

Definition

Die zerebrovaskuläre Reservekapazität (oder „zerebrale Reservekapazität“, „zerebrovaskuläre Reaktivität“, „Vasomotorenreserve“ (WMR), „Autoregulationsreserve“) ist als die (verbliebene) Dilatationsfähigkeit der intrazerebralen Arteriolen auf einen gefäßerweiternden Reiz definiert. Sie bezeichnet die potentielle Steigerungsmöglichkeit der zerebralen Durchblutung aus einer Ruhesituation heraus. Mittels der Bestimmung der CVR können Aussagen über das Regulationsvermögen der untersuchten Gefäßregion gemacht werden [WIDDER 2004].

Die zerebrale Durchblutung ist vom Perfusionsdruck sowie vom Strömungswiderstand abhängig.

- Der zerebrale Perfusionsdruck wird vom systemischen Blutdruck geleistet. Dieser kann durch vorgeschaltete Gefäßstenosen reduziert werden. Daraus ergibt sich ein niedrigerer poststenotischer Druck. Um die Hirndurchblutung mit gleicher Perfusion trotzdem aufrechtzuerhalten, werden im Rahmen der zerebralen Autoregulation die Widerstandsgefäße dilatiert.
- Der Strömungswiderstand wird im Wesentlichen von den zerebralen Widerstandsgefäßen, v. a. den präkapillären Arteriolen verursacht. Durch Tonusänderungen dieser Gefäße kann er geändert werden. Der pO_2 , pCO_2 und die Wasserstoffionen (H^+), damit der pH-Wert des Blutes, haben einen entscheidenden Einfluss auf die Weite der intrazerebralen Gefäße und schließlich auf die intrazerebrale Durchblutung. Ein erhöhter pCO_2 im Blut führt zur Vasodilatation der Hirnkapillaren, ein erniedrigter zur Vasokonstriktion. Das Tonusverhalten der intrakraniellen Gefäße wird so vom systemischen Blutdruck beeinflusst. Und in diesem Vorgang sind noch chemische, myogene und neurogene Faktoren beteiligt [KONTOS 1978, KONTOS 1981, LINDEGAARD 1986, SCHMIDT 1990]. Huber und Handa untersuchten im Jahr 1967 angiographisch Hirngefäße von Patienten bei hypo- und hyperkapnischen CO_2 -Partialdrücken. Es fanden sich Vasodilatationen bei Hyperkapnie und Vasokonstriktionen bei Hypokapnie im Bereich der zerebralen Gefäßäste mit einem Durchmesser von weniger als 2,5 mm. Im Bereich der basalen zerebralen Arterien haben sich keine relevanten Kaliberschwankungen durch Veränderung des pCO_2 gefunden. Daraus resultierte die Überlegung, dass die

kleinen Arteriolen verantwortlich für den zerebralen Gefäßwiderstand sind [BRADACK 1976, HUBER u. HANDA 1967, LINDEGAARD 1987, POULIN 1996].

Die CVR und die zerebrale Autoregulation sind jedoch voneinander zu unterscheiden. Die Autoregulation beschreibt allein die Reaktion der Widerstandsgefäße auf Blutdruckänderungen, die Reservekapazität die Reaktion dieser Gefäße auf andere vasodilatatorische Stimuli. Die oben genannten Reaktionen können durch Veränderungen des CO₂-Gehaltes im Blut, im Rahmen von Provokationstests hervorgerufen werden und zur Bestimmung der CVR herangezogen werden. Im Falle einer vorgeschalteten Stenose sind die Widerstandsgefäße vordilatiert und können somit auf die Provokationstests weniger oder gar nicht mehr dilatiert werden [RINGELSTEIN 1988]. In diesem Fall spricht man von einer eingeschränkten oder erschöpften zerebrovaskulären Reservekapazität. Die CVR kann daher Aussagen über die hämodynamische Relevanz von Stenosen der Hirnversorgenden Arterien treffen und kann deshalb als Untersuchungsmethode zur Beurteilung dieser eingesetzt werden [Stoll M. u. Hamann G.F. 2002].

Laut Kleiser et al. besitzen die Patienten mit erschöpfter zerebrovaskulärer Reservekapazität ein deutlich erhöhtes Schlaganfallrisiko [KLEISER u. WIDDER 1992, POWERS 1991, YONAS 1993].

Beträgt die Steigerung der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit aus der Ruhesituation heraus unter der CO₂- Provokationstest im untersuchten Gefäß mindestens 15%, entspricht dies einem physiologischen Wert. In diesem Fall spricht man von einer normalen CVR [WIDDER 1992].

Messmethoden der CVR

Die zerebrale Durchblutung kann mittels radiologischer und sonografischer Meßmethoden erfasst werden. Mögliche radiologische Messmethoden sind die Positronenemissionstomographie (PET), die Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) [DAHL 1995], das Xenon-CT und die Perfusionskernspintomographie (MRT). Sonographisch verwendet man die **TCD**. Hiermit kann die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in den großen Hirnbasisarterien (A. cerebri media, anterior, posterior und A. basilaris) gemessen werden. Die TCD ist die am häufigsten verwendete Methode zur Messung der CVR.

Ihr Vorteil liegt in ihrem nicht invasiven Charakter und der einfachen, leicht reproduzierbaren Durchführbarkeit. Die radiologischen Methoden sind dagegen entweder mit einer Strahlenbelastung für den Patienten verbunden oder sind in der Durchführung sehr aufwendig [STOLL u. HAMANN G F 2002].

Es bestehen einige grundsätzliche Besonderheiten der TCD im Vergleich zur extrakraniellen Doppleruntersuchung:

- Hierfür muss eine relativ niedrige Sendefrequenz (meist um 2 MHz) verwendet werden, um die knöcherne Kalotte mittels Ultraschall durchdringen zu können, ausserdem ist die ausgestrahlte Sendeleistung wesentlich höher.
- Hier ist der Einsatz der gepulsten Dopplertechnik Voraussetzung, um die Vielzahl der intrakraniellen Gefäße differenzieren zu können.
- Die Anwendung der Spektrumanalyse ist hierbei erforderlich, aufgrund der häufig sehr schwachen zurückgestrahlten Dopplersignale.
- Bei den Hirnbasisarterien zeigt nach allgemeiner Übereinkunft eine oberhalb der Nulllinie verlaufende Pulscurve eine zur Sonde hin verlaufende Strömung an. Bei den extrakraniellen Gefäßen ist es meist umgekehrt. Der Grund dafür ist, dass die A. cerebri media, das wichtigste intrakranielle Gefäß, zur temporal aufgesetzten Schallsonde hin verläuft.

Es wird insgesamt unter drei sonographischen Zugängen zu den intrakraniellen Arterien unterschieden: a) transtemporaler, b) transorbitaler und c) transnuchaler Zugang.

Stimuli zur Testung der zerebrovaskulären Reservekapazität

Die zerebrale Durchblutung kann v. a. durch einen künstlich erzeugten Anstieg des arteriellen Partialdruckes von CO_2 (pCO_2) oder durch das Medikament Acetazolamid stimuliert werden [PIEPGRAS 1990]. Der Anstieg von pCO_2 wird durch Inhalation von CO_2 erreicht [RINGELSTEIN 1988, HAMANN 2002, WIDDER 2004], evtl. auch durch einfaches Luftanhalten oder Breath-Holding-Test [RATNATUNGA 1990,

MARCUS 1992, WIDDER 1992, STOLL 1994,1996, SILVETRINI 1996, SEIDEL 1996, ARJONA 2005]. Acetazolamid wird intravenös injiziert. Weiterhin kann die zerebrale Durchblutung durch die funktionelle Aktivierung einzelner Gehirnteile (Hand-gripping-Test) sowie auch durch den Orthostasemanöver stimuliert werden. Hinweise gibt es auch auf eine alters- und geschlechtsabhängige Steigerung der zerebralen Durchblutung.

Ringelstein et al. beschrieben 1988 die Durchführung des **CO₂-Testes** [RINGELSTEIN 1988]. Hierzu verwendet man bilateral fixierte, 2-Mhz-TCD-Sonden. Die ACM wird in einer Tiefe von 50-55 mm beschallt. Es gibt zwei verschiedene Verfahren zur Testdurchführung.

Die **Rückatmungsmethode** [WIDDER 1995], ein einfaches, nicht-invasives Verfahren. Hier wird durch mehrfaches Hin- und Heratmen von ausgeatmeter Luft ein Anstieg von Kohlendioxid im Körper induziert. Während des Vorganges werden simultan die endexpiratorischen CO₂-Werte und die Blutflußgeschwindigkeiten im beschallten Gefäß registriert. Bei der Auswertung werden die Differenzen zwischen den Blutflußgeschwindigkeiten für Normokapnie (Ruheatmung) und Hyperkapnie (Rückatmung) einerseits und die entsprechenden Werte des endexpiratorischen CO₂-Partialdrucks andererseits zueinander in Korrelation gesetzt.

Ein anderes ähnliches Verfahren der **CO₂-Applikation** wurde von Widder 1986 dargestellt [WIDDER 1986]. Im Unterschied zur Rückatmungsmethode wurde hier ein vorgefertigtes O₂/CO₂-Gasgemisch („Carbogen-Gas“) verwendet, welches 5% CO₂ und 95% O₂ enthält. Sowohl eine Atemmaske als auch eine Gasflasche werden zur Durchführung benötigt. In diesem Verfahren gibt es die Möglichkeit dem Gasgemisch verschiedene CO₂-Konzentrationen beizumengen. Verbindet man das Atmen von CO₂ mit der Hyperventilation, so erfasst man eine größere Spannbreite der CO₂-Reaktivität [RINGELSTEIN 1988]. Kooperationsfähigkeit und v. a. Kooperationswilligkeit ist bei diesem Test gefragt.

Der **Diamox- oder Acetazolamid-Test** ist eine weitere Methode zur Erfassung der zerebralen Reservekapazität [DAHL 1992, PAULSON 1990]. Im Vergleich zu den anderen stellt dieser Test ein invasives Verfahren dar, wobei die Kooperationsfähigkeit des Patienten weniger zu berücksichtigen ist [RINGELSTEIN 1992]. Acetazolamid bewirkt eine Hemmung der physiologischen Carboanhydratase in Erythrozyten. Dadurch kommt es zu einem raschen Anstieg der pCO₂ im Blut. Was wiederum eine Vasodilatation der intrazerebralen Gefäße ergibt. Ebenfalls wird

hier zunächst die Kurve der Blutflußgeschwindigkeit für den normokapnischen Bereich registriert. Nach der Injektion von 1 g Azetazolamid wird der zerebrale Blutfluß für 15 Minuten aufgezeichnet. Die Auswertung erfolgt analog zu den anderen Verfahren.

Der sog. Apnoe- oder **Breath-Holding-Test** ist v. a. ein schnell und einfach durchzuführender Test zur Bestimmung der zerebralen Reservekapazität, wenn keine Möglichkeit zur Erfassung der endexpiratorischen CO₂-Konzentration besteht [MARCUS 1992]. Die Mitarbeit der Patienten ist bei diesem Test gefragt, da sie für mindestens 30 Sekunden die Luft anhalten sollten. Während der Untersuchung werden die Blutflußgeschwindigkeiten in der ACM bei Normo- und Hyperkapnie registriert und mit deren Beträgen und der Dauer der Apnoephase der Breath-Holding Index (BHI) ermittelt.

Beim **Hand-gripping-Test** wird ein Anstieg des Blutflusses der ACM durch Aktivierung kortikaler Motoneurone durch motorische Aktivität der kontralateralen Hand erreicht. Dies beschreibt den Mechanismus des Vaso-neural-coupling. Durch fixierte TCD-Sonden wird die FV_{mean} der ACM bilateral abgeleitet. Man bittet den Patienten nach einige Minuten Ruhephase mit beiden Händen, ca. 3 min lang den Daumen an den übrigen Fingern entlang zu bewegen. Diese Methode kann nur bei kooperationsfähigen Patienten, die keine Paresen aufweisen, durchgeführt werden.

Klinische Anwendung

Die Bestimmung der CVR findet Anwendung bei der Beurteilung der hämodynamischen Relevanz von Stenosen oder Verschlüssen hirnversorgender Arterien, v. a. der ACI sowie der Kollateralversorgung, da die CVR auch die Gewebepervasionsverhältnisse nach Ausnutzung der Kompensationsmöglichkeiten durch Kollateralgefäße widerspiegelt [STOLL u. HAMANN 2002]. Außerdem kann sie bei Patienten mit mittleren Stenosegraden (50-70%), bei denen die Indikation zur TEA unklar ist, als zusätzliches Kriterium für die Indikationsstellung genommen werden [NASCET 1991, ECST 1998]. Aber auch bei Patienten mit höhergradigen Stenosen (>70%), die wegen Alter und Koomorbidität als nicht operierbar erscheinen, kann diese Methode wertvolle Zusatzinformationen leisten.

Anwendung findet die CVR-Bestimmung noch zur Selektion von Patienten mit hohem Ischämierisiko und asymptomatischer Karotisstenose. Durch die Karotis-TEA wird bei diesem Kollektiv ein Risikoreduktion erreicht [MARCUS 2001, SILVESTRINI 2002].

Des Weiteren wird die CVR-Bestimmung noch bei der Indikationsstellung für den extra-intrakraniellen Bypass sowie bei der Risikobeurteilung der zerebralen Mikroangiopathien angewandt [STOLL u. HAMANN 2002].

1.5 Bisherige Studien zum Thema

JAMES et al. erkannten schon 1982, dass bei sonographischer Darstellung der Arterienwand zwei parallele echoreiche und eine echoarme Schichten sichtbar werden. Bei Beurteilung des Ausmaßes der Plaquemorphologie zeigte sich in dieser Studie eine gute Korrelation zwischen angiographischer und sonographischer Bildgebung.

TERWEY et al. beschrieben 1984 den sogenannten „Grenzzonenreflex“, als physikalisches Artefakt. Das ist die charakteristische Echostruktur (Doppellinienmuster), welche durch Reflexion der Schallwellen an den Grenzflächen zweier unterschiedlicher Körperstrukturen (z.B. Blut und Gefäßwand) entsteht. Sie stellten die Hypothese, dass es sich bei diesen Strukturen um die histologisch differenzierbaren Wandschichten Intima, Media und Adventitia handeln könne.

PIGNOLI et al. stellten 1986 als erste einen Vergleich zwischen in vitro und in vivo Messung der IMT der ACC an. Die Ergebnisse zeigten, dass die Dicke von Intima plus Media sonographisch (B-Mode) mit der Dicke von Intima plus Media am Obduktionsresektat weitgehend übereinstimmte, also kein signifikanter Unterschied der IMT.

In einer Studie mit Patienten, die an Hypercholesterinämie litten, wurde von POLI et al. (1988) die erste computer-gesteuerte Messung der IMT in der ACC durchgeführt. Bei diesen Patienten fanden sie eine signifikante Verdickung des Intima-Media-Komplexes im Vergleich zu Gefäßgesunden und diese Autoren postulierten, dass die IMT als Screeningparameter zur Früherkennung und Verlaufskontrolle der Arteriosklerose geeignet sei.

Durch KANTERS et al. wurde im Jahr 1997 ein Vergleich aller im Zeitraum von 1991 bis einschließlich 1995 veröffentlichten Methoden zur in vivo Messung der IMT der ACC gestellt. Es zeigte sich, dass die beste Reproduzierbarkeit gegeben war, wenn die IMT in mehr als einer Ebene gemessen wurde [KANTERS 1997].

FROST et al. (1998) fanden eine negative Korrelation zwischen dem aktuellen Blutdruckwert und der IMT. Während der Diastole ist die Gefäßwand etwas dicker auch die Messung verlässlicher, deswegen empfiehlt sich die IMT-Bestimmung auch zu diesem Zeitpunkt.

Mehrere epidemiologische und klinische Studien [CROUSE 1994, CROUSE 1996, BOND 1991, CHAMBLESS 1996, HOWARD 1993, HOF 2007] wurden seitdem abgeschlossen. Sie alle haben die IMT der extrakraniellen hirnzuführenden Gefäße mit dem hochauflösenden Ultraschall gemessen und als prognostischen Marker für die Arteriosklerose eingesetzt.

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Korrelation zwischen den klassischen zerebrovaskulären Risikofaktoren und der IMT der A. carotis communis (ACC) besteht, so dass eine nachweisbare Verdickung der IMT als ein frühes Stadium der Arteriosklerose angesehen werden kann [GROBBEE 1994, HEISS 1991, SALONEN 1991, BOTS 1997, O'LEARY 1992].

Zur IMT ist noch bekannt, dass sie mit dem Alter kontinuierlich zunimmt. Bei Männern ist die IMT links stärker als auf der rechten Seite. Weiterhin wiesen die Ergebnisse auf eine klare Assoziation zwischen der IMT der ACC und der Präsenz von Plaques bzw. Stenosen der Bifurkation auf der linken, nicht jedoch auf der rechten Körperseite hin [ROSFORS 1998, FABRIS 1994]. Männer weisen eine dickere IMT als Frauen auf [BOTS 1997, MANNAMI 2000].

CHAMBLESS et al. (2002) befassten sich in ihrer Studie mit der Auswirkung von bestehenden bzw. wechselnden Risikofaktoren auf die Intima-Media-Dicke während eines Zeitraumes von ca. neun Jahren, unter Berücksichtigung von Geschlecht und Wohnort. Die IMT wurde an Stellen der Karotis mithilfe des Ultraschalls gemessen. Die klinischen Untersuchungen zeigten, dass niedrige Cholesterinspiegel, hohe HDL-Werte, ein kontrollierter Blutdruck und Verzicht auf das Rauchen, das Fortschreiten der Arteriosklerose oder das Auftreten der KHK verringern können.

Zusammenfassend stellten sie fest, dass etablierte Risikofaktoren, die die KHK begünstigen, im Verhältnis zum Ausmaß der im Ultraschall entdeckten Arteriosklerose stehen.

In Ihre Studie untersuchte Janine ALT im Jahr 2008 den Einfluß atherogener Risikofaktoren auf die Intima-Media-Thickness (IMT) und Intima-Media Rauheit (IMR) der ACC bei Kindern und Jugendlichen mit und ohne Hypercholesterinämie mittels der Gefäß-Sonographie. Es ergab sich, dass junge Patienten mit Hypercholesterinämie beginnende atherosklerotische Veränderungen der ACC im Vergleich zu Altersgenossen mit günstigem Lipidprofil zeigten.

Einige Studien haben auch Hinweise auf die Bedeutung der CRP (C-reaktives Protein) und des Fibrinogen, Akute-Phase-Proteine bei atherosklerose – bedingten Erkrankungen gegeben [GOODMAN 2005, MORANGE 2006, TEDGUI 2006, CAO 2007, THAKORE 2007].

Eine große Zahl durchgeführter Studien führte zu dem Resultat, dass die mit dem Ultraschall bestimmte durchschnittliche IMT der ACC in einem engen Zusammenhang mit den Risikofaktoren und einem späteren Auftreten von KHK, kardiovaskulären Erkrankungen und ischämischen Insulten steht [CHAMBLESS 1997, CHAMBLESS 2000, LORENZ 2006, TARDIF 2006, HOF 2007]. Die Studienevaluation von Wofford et al. ergab eine Korrelation zwischen den Parametern IMT der AC und KHK, beim männlichen Geschlecht stärker als bei den Frauen [WOFFORD 1991].

In einer anderen Fragestellung befassten sich das Team der Edinburgh Artery Study mit der Blutviskosität und ihre Auswirkung auf die IMT bei Frauen und Männern [LEE 1998]. Die Resultate wiesen bei Männern auf eine klare Assoziation zwischen Blut- und Plasmaviskosität, Fibrinogen, Hämatokrit und der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis hin. Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen einem der hämorrhologischen Faktoren und der IMT fand man dagegen bei Frauen. Weiterhin ergaben sich auch für tPA, Fibrin D- Dimer und vWF keine Korrelationen, weder bei den Frauen noch bei den Männern.

Dagegen konnte eine andere Studie auf eine eindeutige Assoziation von Fibrinogen mit der Inzidenz von kardio-, zerebro- und peripher vaskulärer Morbidität und Mortalität hindeuten [MORANGE 2006, TEDGUI 2006]. Der genaue Mechanismus, wie Fibrinogen den Atheroskleroseprozess induziert beziehungsweise akzeleriert, ist jedoch nicht im Detail geklärt.

Eine Vielzahl von Neurologen befasste sich mit dem Thema zerebrovaskuläre Reservekapazität und der diagnostischen Bedeutung dieser [KLEISER u. WIDDER 1992, POWERS 1991, YONAS et al. 1993, STOLL 1996, HAMANN 2002].

Die CVR kann daher zur Beurteilung der hämodynamischen Relevanz von Stenosen oder Verschlüssen hirnversorgender Arterien, v. a. bei Stenosen der ACI herangezogen werden. Möglich ist jedoch auch ein Einsatz im hinteren Stromgebiet [MÜLLER 1995].

Andere Studien bestätigten, dass die CVR-Bestimmung als zusätzliches Kriterium bei schwierigen Indikationen, insbesondere bei asymptomatischen Stenosen hergenommen werden kann. Einsatz findet sie auch bei der Identifizierung von Patienten, die von einem extra-intrakraniellen Bypass profitieren könnten, die besonders Ischämie-gefährdet bei cerebraler Mikroangiopathie sind, oder die ein hohes perioperatives Ischämierisiko während der Karotis-Chirurgie oder Herzchirurgischen Eingriffen haben.

Die meisten Autoren kamen zu dem Schluss, dass Patienten mit einem erheblich eingeschränkten oder aufgehobenen CVR ein deutlich höheres Hirninfarktrisiko haben [WIDDER 1986, KLEISER 1992, MARCUS 2001, HAMANN 2002, WIDDER 2004].

KARNIK et al. (1997) untersuchten 36 Gesunde Personen und stellten einen geschlechtsspezifischen Unterschied der zerebralen Reservekapazität mit Hilfe des Acetazolamidtests fest. Bei der Stimulation durch Acetazolamid kam es bei Frauen zu einem stärkeren Anstieg der Blutströmungsgeschwindigkeit in der ACM als bei der zu vergleichenden Gruppe von Männern [KARNIK 1997].

MATTEIS et al. (1998) untersuchten ebenfalls bei gesunden Männer und Frauen die CVR mit Hilfe der Apnoetests, trafen aber noch die Unterscheidung zwischen prä- und postmenopausalen Frauen. Das Ergebnis war ein niedrigerer BHI bei postmenopausalen Frauen im Vergleich zu prämenopausalen Frauen und der gesamten Männergruppe. Die prämenopausalen Frauen erreichten den höchsten BHI von allen getesteten Personen. Matteis kam so zur Schlußfolgerung, dass dieses Phänomen eine Bedeutung bei der steigenden Anzahl zerebrovaskulärer Erkrankungen bei älteren Frauen hat [MATTEIS 1998].

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Kastrup und Mitarbeiter. Sie untersuchten die Altersabhängigkeit der CVR bei Männern und Frauen. Bei Männern konnte keine Veränderung der CVR mit steigendem Alter festgestellt werden. Bei den Frauen zeigte sich jedoch ein Abfall der CVR in der fünften Lebensdekade. Die Untersuchung hormonbehandelten postmenopausalen Frauen ergab im Vergleich zu den Frauen in der Prämenopause gleichwertige Ergebnisse [KASTRUP 1998].

Unklar bleibt jedoch bisher, ob auch eine beginnende Arteriosklerose zur Reduktion oder gar Einschränkung der zerebrovaskulären Reservekapazität führt. In unsere Studie werden je nach IMT drei Gruppen unterschieden: Gefäßgesunde ohne IM-Verdickung und zwei Patientengruppen mit beginnender Arteriosklerose. Untersucht wurde die zerebrovaskuläre Reservekapazität. Die Werte der drei verschiedenen Gruppen wurden in Korrelation zueinander gebracht.

1.6 Fragestellung

Die Kernfrage dieser Studie lautet:

- 1 - Führt eine diffuse Arteriosklerose mit allgemeiner Wandverdickung ohne begleitende höhergradige Stenosen der Karotiden zu einer reduzierten zerebrovaskulären Reservekapazität? Oder anderes ausgedrückt: - Geht eine IMT-Zunahme als Ausdruck der Makroangiopathie mit einer Einschränkung der CVR einher?

Weitere Fragen, die im Rahmen dieser Studie untersucht werden sollen sind:

- a - Wie verhält sich die IMT bei Patienten mit zerebrovaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Adipositas, Alkoholkonsum, Nikotinabusus, positive Familienanamnese, etc.) im Vergleich zum Normalkollektiv?
- b - Gibt es signifikante Unterschiede der IMT zwischen Männern und Frauen?
- c - Besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und der IMT?
- d - Gibt es einen Zusammenhang zwischen vorangehenden zerebralen bzw. kardialen Ereignissen und der IMT?

2. Patienten und Methoden

2.1 Studienpopulation

Wir untersuchten Patienten sowie gesunde Personen, die sich im Zeitraum von November 1999 bis März 2001 in der Neurologischen Poliklinik des Klinikums Großhadern der LMU - München vorstellten und sich zur freiwilligen Studienteilnahme nach ausführlicher Aufklärung über Bedeutung, Risiken und Nebenwirkungen der Untersuchung bereit erklärten.

2.1.1 Einschlusskriterien

Aufgenommen wurden alle Individuen, die folgende Kriterien erfüllten:

- gesunde Personen
- Keine bis diffuse Wandverdickung der Intima media der distalen ACC
- Patienten mit TIA oder minor Stroke

2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden alle Teilnehmer, bei denen:

- eine hämodynamisch relevante Stenose oder Verschluss der hirnversorgenden Gefäße nachgewiesen wurde
- eine kardiale Emboliequelle nachgewiesen wurde
- ein Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate aufgetreten war
- ein schlechter AZ vorlag
- nach der Konsultation mit dem behandelnden Arzt, die Tests für den Patienten als gesundheitlich unvertretbar anzusehen waren
- kein transkranielles Schallfenster gefunden werden konnte
- die sonstige Ursachenforschung auffällig war (z.B. Gerinnungsstörung oder ähnliches)

Die Studienteilnehmer wurden aufgrund der Befunde der extrakraniellen Doppleruntersuchung d.h. nach der Bestimmung der Variable Intima media Thickness und nach den üblichen dopplersonographischen Kriterien [WIDDER 2004] den einzelnen Gruppen zugeordnet.

2.2 Beschreibung der Studienteilnehmer

2.2.1 Normalkollektiv

Das Normalkollektiv setzte sich aus Patienten der Neurologischen Klinik Großhadern und Probanden - Angestellte der Klinik und Freiwillige - zusammen. Bei allen wurde zunächst die extrakranielle Untersuchung hirnversorgender Arterien mittels der B-Bild Sonographie durchgeführt, wobei die Intima media Thickness gemessen wurde. Das Normalkollektiv d.h. die Kontrollgruppe sollte keine Intima media Verdickung der ACC nachweisen. Die Breite des Grenzzonenreflexes der ACC sollte (Auswahlkriterium) bei dieser Gruppe $\leq 0,8$ mm betragen.

Nach diesem ersten Schritt der Auswahl der Probanden füllte jeder einen Fragebogen aus (s. Seite 35), mit deren Hilfe der Allgemeinzustand sowie sein Risikoprofil erfasst werden konnte. Erst nachdem eine Konsultation mit dem behandelnden Arzt stattgefunden hatte und dieser die Tests für den Patienten als gesundheitlich vertretbar ansah, erfolgte die Bestimmung der CVR. Hierfür wurden die Messungen der Blutflussgeschwindigkeit der ACM beidseits, transtemporal, mittels der transkraniellen Dopplersonographie durchgeführt. Die Messungen erfolgten im Ruhezustand, während der Hyperventilation und bei 5 % - iger CO₂-Applikation nacheinander.

Im Falle nicht vorhandener Schallfenster wurden die Probanden von der Studie ausgeschlossen. Einige Probanden mussten von der fortführenden Messung ausgenommen werden, da entweder die Sonde nicht in der optimalen Position fixiert werden konnte, oder aufgrund der Tatsache, dass das Signal während der Untersuchung verschwand oder die Intensität des Signals von Anfang an nicht ausreichte, um eine kontinuierliche Messung durchzuführen.

Schließlich wurden 22 Probanden (12 weiblich, 10 männlich) im Alter von 24-69 Jahren (Durchschnittsalter 43,2 Jahre) in die Studie aufgenommen. Diese dienten als Normalkollektiv.

2.2.2 Zweite und dritte Gruppe

Aufgenommen wurden Patienten aus der Neurologischen Klinik Großhadern. Auch hier wurde zunächst einmal bei allen die extrakranielle dopplersonographische Untersuchung der ACC durchgeführt. Gleichzeitig wurde auch nach dem Vorhandensein eines geeigneten transkraniellen Schallfensters untersucht. Bei unzureichendem Schallfenster konnten die Patienten nicht in die Studie aufgenommen werden. Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe wies eine Breite des Grenzzonenreflexes der ACC von 0,8 bis 1mm, die zweite Gruppe von mehr als 1mm auf.

Als nächstes wurden die Patienten gebeten, den Fragebogen auszufüllen. Danach wurde die Bestimmung der CVR mittels der transkraniellen Dopplersonographie durchgeführt.

Einige Patienten mussten auch hier von der Studie ausgeschlossen werden, da entweder die Sonden nicht in der optimalen Position fixiert werden konnten oder das Signal während der Tests verschwand, oder die Intensität des Signals nicht ausreichte, um eine kontinuierliche Messung durchzuführen.

Für diese beiden Gruppen wurden schließlich 38 Patienten in die Studie aufgenommen;

Die erste Gruppe bestand aus 15 Patienten davon 4 weiblich und 11 männlich im Alter von 33-76 Jahren (Durchschnittsalter 60 Jahre). In die zweite Gruppe 23 Patienten davon 7 weiblich und 16 männlich im Alter von 47-78 Jahren (Durchschnittsalter 63 Jahre).

Die untersuchten Studienteilnehmer wurden in die folgenden drei Gruppen, wie oben erwähnt gemäß ihrer Breite des Grenzzonenreflexes der IMT der ACC, unterteilt.

Klassifizierung anhand der *maximalen* IMT.

1. Gruppe – Normalkollektiv – 22 Patienten – $IMT \leq 0,8 \text{ mm}$
2. Gruppe – beginnende Wandverdickung – 15 Patienten – $IMT = 0,8 - 1,0 \text{ mm}$
3. Gruppe – diffuse Wandverdickung – 23 Patienten – $IMT > 1,0 \text{ mm}$

2.2.3 Patientendatenerfassung und Risikoprofil

Patientenfragebogen

Um die Daten zu dem individuellen Risikoprofil des einzelnen Patienten zu erfassen, insbesondere zu den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, vorangehende zerebrale und koronare Ereignisse, frühere Operationen und die aktuelle Medikation, wurde von meinem Vorgänger Dr. Oberseider im Jahr 1999 ein Fragebogen erstellt.

Alle Studienteilnehmer mussten diese Fragebogen ausfüllen. Fehlende oder mangelhafte Angaben wurden aus den Patientenakten ergänzt.

Über eine Exel-Datei wurden dann die Patientenstammdaten und die Daten zu dem individuellen Risikoprofil zusammengefasst. Eine Übersicht darüber gibt Kap. 7.3 .

In der Anamnese hatten viele der Patienten kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre Risikofaktoren zu verzeichnen.

Insgesamt litten einundzwanzig Patienten an arterieller Hypertonie; fünf an Hypercholesterinämie; einundzwanzig an Herz-Kreislaufkrankungen; bei sieben Patienten war ein Diabetes mellitus bekannt; dreizehn waren regelmäßige Raucher; bei fünfzehn konnte ein Alkoholabusus festgestellt werden; vierunddreißig Patienten hatten eine positive Familienanamnese.

Eine Übersicht über die Patienten gibt Kap. 7.3 .

PATIENTENFRAGEBOGEN

Datum: _____ Nummer: _____

Name: _____ Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

Risikofaktoren

Cholesterinwert: _____ Hypercholesterinämie ja / nein

Hypertonie: ja / nein Wert: _____ seit wann: _____

Rauchen: ja / nein wie viele Zigaretten: _____ seit wann: _____

Alkohol: ja / nein / gelegentlich

Diabetes mellitus: ja / nein Typ: _____ seit wann: _____

Familienanamnese: _____

Geschlecht: _____ Alter: _____

Größe: _____ Gewicht: _____ Adipositas: ja / nein

Herz-Kreislaferkrankungen

TIA, PRIND, Hirninfarkt: _____

Arteriosklerose, AVK: _____

Myokardinfarkt, sonstige Infarkte: _____

Operationen _____

vorangehende Doppler-Untersuchung

Datum: _____ Nummer: _____

vorangehende Duplex-Untersuchung

Datum: _____ Nummer: _____

Aktuelle Medikation (Präparat, Dosis)

2.3 Definitionen

Zur Charakterisierung unserer Studienpopulation verwendeten wir folgende Definitionen:

Ein **Schlaganfall**, definiert als akutes neurologisches Ereignis von mindestens 24 Stunden Dauer mit fokalen Zeichen und Symptomen, die nicht anders zu erklären sind, bzw. mittels einer CT oder MRT des Kopfes gesichert werden konnten.

Zerebrovaskuläre Risikofaktoren

Arterielle Hypertonie: Die Risikogruppe der Hypertoniker umfasste in diese Studie alle Patienten, bei denen art. Hypertonie vordiagnostiziert war, wenn sie antihypertensiv medikamentös therapiert wurden, oder deren Blutdruck wiederholt systolisch über 140 mmHg und diastolisch über 90 mmHg betrug.

Eine **Hypercholesterinämie** wurde bei einem Plasmacholesterinwert über 240 mg/dl festgestellt.

Diabetes mellitus: Die Risikogruppe der Diabetiker umfasste alle Patienten, bei denen ein Diabetes mellitus vordiagnostiziert war, wenn sie unter Insulintherapie oder Therapie mit oralen Antidiabetika standen, oder deren Nüchternblutzuckerwerte mindestens zweimal während des Krankenhausaufenthaltes über 140 mg/dl erhöht waren.

Eine positive **Familienanamnese** war gegeben, wenn bei den Eltern oder anderen Verwandten ersten Grades zerebrale und/oder koronare Ereignisse zu eruieren waren.

Raucher: Nach den WHO-Kriterien gilt als Nichtraucher, wer seit mindestens zehn Jahren nicht (mehr) regelmäßig Zigaretten geraucht hat; als Ex-Raucher, wer mindestens sechs Monate vor Studieneinschluss aufgehört hat zu rauchen und als Raucher, wer innerhalb der letzten sechs Monate noch Zigaretten geraucht hat. Nur

Personen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung rauchten, wurden dieser Gruppe zugeteilt. Ehemalige Raucher wurden als Nichtraucher eingestuft.

Alkoholabusus: Als Verbraucher von Alkohol wurden alle Probanden bezeichnet, die angaben regelmäßig ca. 60g (bei Männern) und 20g (bei Frauen) zu sich zu nehmen.

Koronare Ereignisse: Hierzu zählten wir die Anamnese von Arteriosklerose, Angina pectoris, Myokardinfarkten, koronare Angioplastien oder Bypasschirurgie, AVK, sonstigen Infarkten.

TIA's, PRIND's und Infarkte: wurden als Untergliederung der zerebralen Ereignisse gewählt.

Alter, Geschlecht: wurden zu den zerebrovaskulären Risikofaktoren gezählt und auf dem Fragebogen vermerkt.

Stenosen $\geq 50\%$ wurden als hämodynamisch wirksam definiert. Stenosen $\leq 50\%$ wurden als hämodynamisch irrelevant bewertet. [WIDDER 1995]. Unsere Patienten durften keine Stenosen nachweisen. Daher wurden Patienten mit Stenosen von der Untersuchung ausgeschlossen.

Frühere Operationen

Die Anamnese gab uns Aufschluss über OP's an den hirnversorgenden Arterien oder am ZNS. Ein Zustand nach Thrombendarteriektomie wurde den Ausschlusskriterien zugeordnet. Auch andere Angaben zu den OP's konnten wichtige Hinweise auf den Gesundheitszustand des Patienten geben. Hierdurch wurden Informationen über die Zumutbarkeit der Tests für die Patienten gewonnen.

Aktuelle Medikation

In den Fragebögen wurden außerdem alle Medikamente sowie deren Dosierung, die die Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung einnahmen notiert. Auch die Verteilung der Tagesdosis auf morgens, mittags und abends wurde berücksichtigt. Patienten, die Antihypertonika, Lipidsenker oder Insulin zu sich nahmen, konnten in

die jeweilige Risikogruppe eingeteilt werden. Bei denen, die Kontrazeptiva einnahmen, wurde von einem erhöhten Risiko für zerebrovaskuläre Erkrankungen ausgegangen.

2.4 Material

2.4.1 Doppler- Gerät

Das Doppler-Gerät, dass für die transkraniellen Untersuchungen benutzt wurde ist ein Gerät des Typus Multi Dop X4 (DWL, Elektronische Systeme GmbH, Sipplingen). Das Gerät hat eine Pulsrepetitionsfrequenz (PRF) (s. 2.5 Methoden) von 6,4-18 kHz und sein Messbereich liegt zwischen 1 Hz bis 30 kHz. Die Beschallungstiefe kann je nach Torschaltung zwischen 4 und 150 mm gewählt werden. Die ACM wurde optimal bei einer Tiefe zwischen 50 und 55mm dargestellt. Das einstellbare Messvolumen (Sample Volume, auch Burst-Länge genannt) hängt von der gewählten Eindringtiefe und der Skala ab und wird in der Einheit mm angegeben. Standardmäßig wird der Blutfluss zur Sonde hin oberhalb der Nulllinie dargestellt, der Blutfluss von der Sonde weg unterhalb der Nulllinie. Auf dem Monitor erscheinen beide Pulskurven bei gleichzeitiger Beschallung beider ACMs, sowie der Langzeitverlauf der Messung für beide Seiten graphisch gezeichnet. Die Kurve des Blutflusses stellt eine Kombination verschiedener Frequenzen dar. Die Verteilung der Frequenzen wird mit Hilfe der Spektrumanalyse dokumentiert und diese ermöglicht auch eine kontinuierliche Darstellung des Spektrums in „real time“ auf einem Bildschirm. Die Abszisse entspricht der Zeitachse. Die Ordinate beschreibt die Skala oder die Frequenzen (Strömungsgeschwindigkeiten), deren Energie durch eine Farbskala von blau bis rot kodiert, dargestellt wird. Bei der Einstellung kann zwischen diesen beiden Einheiten gewählt werden.

Die Dopplerverschiebefrequenz wird in die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes umgerechnet und in cm/s angegeben.

Mit diesem Gerät, welche eine 4 Kanal Doppler ist, kann eine bilaterale Beschallung der Arteria cerebri media sowie der Arteria carotis communis gleichzeitig eingestellt werden. Auf dem Monitor erscheinen in diesem Fall parallel gezeichnet, die systolische Blutflussgeschwindigkeit, die diastolische Flussgeschwindigkeit und die FV_{mean} für die linke und die rechte Seite.

Übereinanderliegende Gefäße können im PW-Mode durch festlegen der Eindringtiefe differenziert werden, da im PW-Mode Messinformationen überwiegend aus dem Bereich der eingestellten Tiefe erhalten werden. Die maximale Eindringtiefe hängt vom Messvolumen (sample volume) und dem gewählten Skalenbereich ab.

Als Monitoring Software wurde das TCD 8 Programm von Rune Aaslid verwendet. Hier werden das Dopplerspektrum und die Hüllkurve on-line dargestellt. Die graphische Zeichnung der Messung kann auch gespeichert und off-line ausgewertet werden.

Besonders zu vermerkende Ereignisse wie z.B. Beginn und Ende der Hyperventilation oder Beginn der CO₂-Applikation konnten während der Untersuchung durch das Setzen eines Markers auf der Nulllinie der Messungskurven festgehalten werden.

2.4.2 Lam-Halterung

Es gibt drei Möglichkeiten, Monitoring-Sonden am Patienten anzubringen, mittels Kopfband, durch Aufkleben der Sonden oder mit der Lam-Halterung. Bei dieser Studie wurde die Lam-Halterung verwendet.

Die sogenannte Lam-Halterung (DWL, Überlingen) ist ein Hilfsmittel zur Fixierung der Ultraschallköpfe (2 MHz), um ein kontinuierliches Signal während der Messung zu erreichen. Die Halterung besteht aus einem metallischen Bogen in Form eines Brillengestells, der beidseits am Kopf des Patienten oberhalb des Zygomaticusbogens befestigt wird (s. Abb. 6). Um die Lam-Halterung am Patienten anzubringen werden die beiden Enden leicht auseinander gezogen und die Ohrenstöpsel vorsichtig in die Ohren eingeführt. Das Nasenpolster sollte auf der Nasenwurzel aufliegen und der Abstand zum Nasenbein des Patienten kann durch Drehen der Rändelscheibe reguliert werden, so dass ein fester, aber für den Patienten nicht unangenehmer Halt des Gestells erreicht wird.

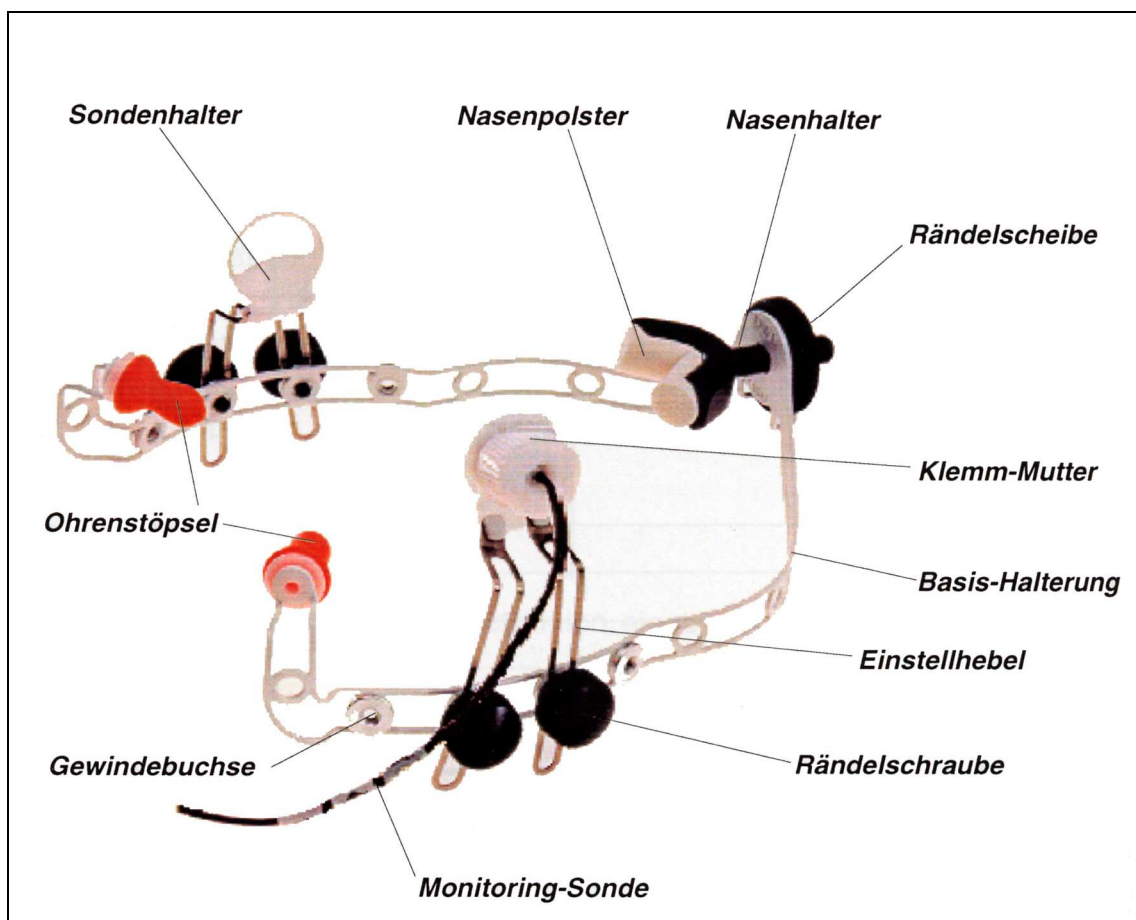


Abb. 6 Lam-Halterung zur beidseitigen Fixierung der 2 MHz Sonden an den Schläfen der Patienten während der transkraniellen Dopplersonographie.

Die Ultraschallköpfe (= Monitoring-Sonden) werden in die Sondenhalter eingesetzt und mit der Klemm-Mutter befestigt. Jeder Sonden-Halter hat zwei Einstellhebel, welche an die Gewindebuchsen mittels der Rändelschrauben angeschraubt werden. Über die Einstellhebel kann die Sonde nun im Winkel verstellt werden. Sollte dies nicht ausreichen, so können die Einstellhebel auch an anderen Gewindebuchsen angeschraubt werden. Es stehen mehrere Gewindebuchsen pro Seite zur Verfügung. Durch den gewölbten Sondenhalter kann die Sonde in verschiedene Richtungen gekippt und der Winkel geändert werden bis das Signal gefunden ist. Die optimale Stellung wird dann mit der Klemm-Mutter fixiert. Durch diese Methode der Sondenfixation am Kopf wird in der Regel ein konstanter Beschallungswinkel zum untersuchten Gefäß über die Untersuchungsdauer erreicht [BRUNHÖLZL 1986].

2.5 Methoden

2.5.1 Duplextechnik

Die extrakraniellen Untersuchungen zur Bestimmung der IMT und die Darstellung der ACC in Longitudinalschnitt mit B-Mode-Technik wurden mit einem Duplexgerät durchgeführt. Die Duplexsonographie ist die Verknüpfung von Doppler- und Schnittbildsonographie. Ihr Vorteil liegt in der Möglichkeit der simultanen Beurteilung von Gefäßmorphologie und Blutfluß. Die Schnittbildsonographie (B-mode-Sonographie) ist ein Verfahren zur Signalverarbeitung von Ultraschall-Echos, bei dem die Signale durch Lichtpunkte intensitätsproportionaler Helligkeit („**B**rightness“) auf der Nulllinie eines Oszillographen wiedergegeben werden. So können mehrere B-mode-Linien zu zweidimensionalen B-Bildern kombiniert werden.

In den Anfängen der Duplexsonographie wurden Schallköpfe verwendet bei denen wenige Piezokristalle um eine Achse rotieren und somit Ultraschallwellen mittels des piezoelektrischen Effektes erzeugen. Heute verwendet man Schallköpfe bei denen die Piezokristalle ringförmig angeordnet sind und dieselben Schallwandler das Schnittbild und die Dopplerableitung abzeichnen können. Es wird je nach Verfahren zur Bewegung der akustischen Achse zwischen mechanisch und elektronisch gesteuerten Wandlern unterschieden.

Elektronisch gesteuerte Wandler (linear-array-transducer) bieten gegenüber mechanisch gesteuerten Transducern die Möglichkeit, einen „virtuellen“ Schallstrahl relativ beliebig im Bildausschnitt zu positionieren.

Dadurch dass der Beschallungswinkel bekannt ist, da er bestimmt werden kann, ist es bei diesen Duplexgeräten mit gepulstem Dopplerteil möglich Aussagen über die Dopplerfrequenzverschiebung zu machen und auch Strömungsgeschwindigkeiten zu messen. Jedes Gerät kann anhand eines drehbaren Balkens den „Beschallungswinkel“ (Cosinusfunktion in der Dopplergleichung) durch Winkelkorrektur optimieren und somit die Messungen standardisieren. Nach Winkeleinstellung kann die Geschwindigkeit auf dem Monitor direkt in cm/s oder m/s abgelesen werden. Winkel von 70° und mehr sollten jedoch vermieden werden, da sonst inakzeptable Meßfehler auftreten können.

Die winkelkorrigierte Messung der Strömungsgeschwindigkeit mit dem Duplexgerät bietet gegenüber der konventionellen Doppleruntersuchung zwei wesentliche Vorteile:

1. Auch bei Gefäßanomalien (z.B. Knick- und Schlingenbildung) sind zuverlässige Untersuchungen möglich.
2. Durch die Verwendung der winkelkorrigierten Messung ist eine bessere Reproduzierbarkeit der gemessenen Werte möglich. Auch z.B. bei Verwendung von Schallköpfen mit unterschiedlicher Sendefrequenz sind die gleichen Werte zu erwarten.

Das Kenntnis der mittleren Strömungsgeschwindigkeit v_m und des Gefäßquerschnitts F bieten die Möglichkeit das Volumenfluss I nach der Gleichung

$$I = F * v_m$$

zu bestimmen. Dies kann z.B. bei arteriovenösen Fisteln von Bedeutung sein. Das Ausmaß der kardialen Belastung kann durch die Messung des Shuntvolumens beurteilt werden. Eine Messung ist nur dann korrekt, wenn das Meßvolumen ausreichend groß ist und das Gefäß im Longitudinalschnitt auf wenigstens 1-2 cm dargestellt wird, um Winkelfehler zu minimieren. Zur Berechnung wird die arithmetisch gemittelte Strömungsgeschwindigkeit „Mean-Wert“ ermittelt:

$$v_m = 1/3 (v_s + 2 v_d)$$

v_m = Mean-Wert der Strömungsgeschwindigkeit

v_s = maximale systolische Strömungsgeschwindigkeit

v_d = maximale enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit

Bezieht man das Gefäßdurchmesser d in mm und die Strömungsgeschwindigkeit v_m in cm/s ein, wird daraus der Volumenfluss I errechnet

$$I = 0,47 * d^2 * v_m$$

Außer technisch bedingten Fehlermöglichkeiten bei der Strömungsmessung bezüglich der Schnittbildsonographie sind biologisch bedingte Fehlerquellen stets zu berücksichtigen. Wiederholechos wobei der Ultraschallimpuls hin und her geschleudert wird, erscheinen immer dann, wenn sich zwei starke Reflektoren

parallel gegenüberstehen. Der dadurch entstehende „Ping-Pong-Effekt“ kann störende Artefakte auf dem Bildschirm verursachen. Bei schräg zur Schallachse stehenden Reflektoren können Phantombilder entstehen. Bei der Diagnostik von Gefäßstenosen können echoreiche, oft kalkhaltige Gefäßwandanteile ein Problem darstellen. Exzentrisch gelegene Stenosen können über- oder unterschätzt werden, da echoreiche Plaques an der lateralen Gefäßwand sich aufgrund der eingeschränkten seitlichen Auflösung der Schallwandler zuweilen in die Schnittebene projizieren können. Dies kann dazu führen, dass es zu erheblichen Fehleinschätzungen des Stenosegrades zustande kommt. Deshalb sollten Gefäße in möglichst vielen Ebenen dargestellt werden.

2.5.2 Dopplertechnik

Alle Untersuchungen der Intima media Thickness der ACC sowie die Bestimmung der CVR wurden mittels der Duplexsonographie durchgeführt. Der Einsatz des gepulsten Dopplertechnik (pw-Doppler) ist Voraussetzung bei der intrakraniellen Dopplersonographie. Wenn das Gerät bei der kontinuierlich sendenden Doppler (cw-Doppler) ständig Ultraschallwellen sendet und empfängt, gibt hier der Schallkopf abwechselnd kurz Schallimpulse ab und in der Zeit zwischen den Sendeimpulsen wirkt er als Empfänger. Diese Zeit zwischen Schallsendung und Empfang gibt Informationen darüber, aus welcher Tiefe im Gewebe der rückgestrahlte Schall stammt.

Das Dopplerprinzip, welches zum ersten Mal im Jahre 1842 durch den österreichischen Mathematiker Christian Doppler beschrieben wird und später nach ihm benannt wird, erklärt die Fragen: 1 - Werden mechanische oder elektromagnetische Wellen an einer sich bewegenden Struktur reflektiert, im Falle des Gefäßes an die korpuskulären Bestandteile des Blutes? 2 - Weisen auftretende und reflektierte Wellen eine unterschiedliche Frequenz auf. Je größer die Fließgeschwindigkeit dieser Körperchen ist, desto größer ist die Differenz zwischen gesendeter und empfangener Frequenz. Bewegt sich der Reflektor bzw. Zerstreuer auf den Schallwandler zu, so ist die Frequenz der reflektierten Welle höher als die Sendefrequenz. Entfernt sich der Reflektor dagegen vom Schallwandler, ist die Frequenz der reflektierten Welle niedriger als die Sendefrequenz. Die Differenz gesendeter und empfangener Frequenz wird als Frequenzverschiebung oder Dopplerverschiebefrequenz oder Doppler-shift (f) bezeichnet und wird sowohl für die Verfahren mit kontinuierlicher als auch mit gepulster Schallaussendung nach der Dopplergleichung

$$\Delta f = \frac{2 * v * f_0 * \cos \alpha}{c}$$

berechnet.

Δf = Frequenzverschiebung in Hz

v = Blutströmungsgeschwindigkeit (cm/s)

f_0 = Mittelwert der Sendefrequenz (Hz)

$\cos \alpha$ = Beschallungswinkel

c = Schallgeschwindigkeit im Gewebe (cm/s)

Daraus ergibt sich die Geschwindigkeit der Blutkörperchen:

$$v = \frac{\Delta f * c}{2f_0 * \cos \alpha}$$

Aus der Gleichung wird sichtbar: - bei gleicher Strömungsgeschwindigkeit ist die Frequenzverschiebung Δf entsprechend der Cosinus-Funktion umso höher, je flacher d.h. kleiner der Einfallswinkel des Schallstrahls ist. Dementsprechend klein ist ihr Messfehler. Bei senkrecht auftreffendem Schallstrahl kann theoretisch keine Frequenzverschiebung zustande kommen ($\cos 90^\circ = 0$) sowie keine Geschwindigkeitsmessung erfolgen. Nur wenn die Körperchenbewegung und die Schallstreuung in gleichem Winkel d.h. $\alpha = 0$ zueinander stehen (dann $\cos \alpha = 1$) wird die Strömungsgeschwindigkeit 100%-ig genau wiedergegeben. Bei der transtemporalen Beschallung der ACM beträgt der Winkel zwischen Schallstrahl und Gefäß aufgrund der anatomischen Verhältnisse in der überwiegenden Zahl der Fälle bei einer Tiefe von ca. 50mm maximal 30° ($\cos \alpha \approx 1$) (s. Abb. 7), so dass der hierdurch entstehende Messfehler gering ist ca. 13 %.

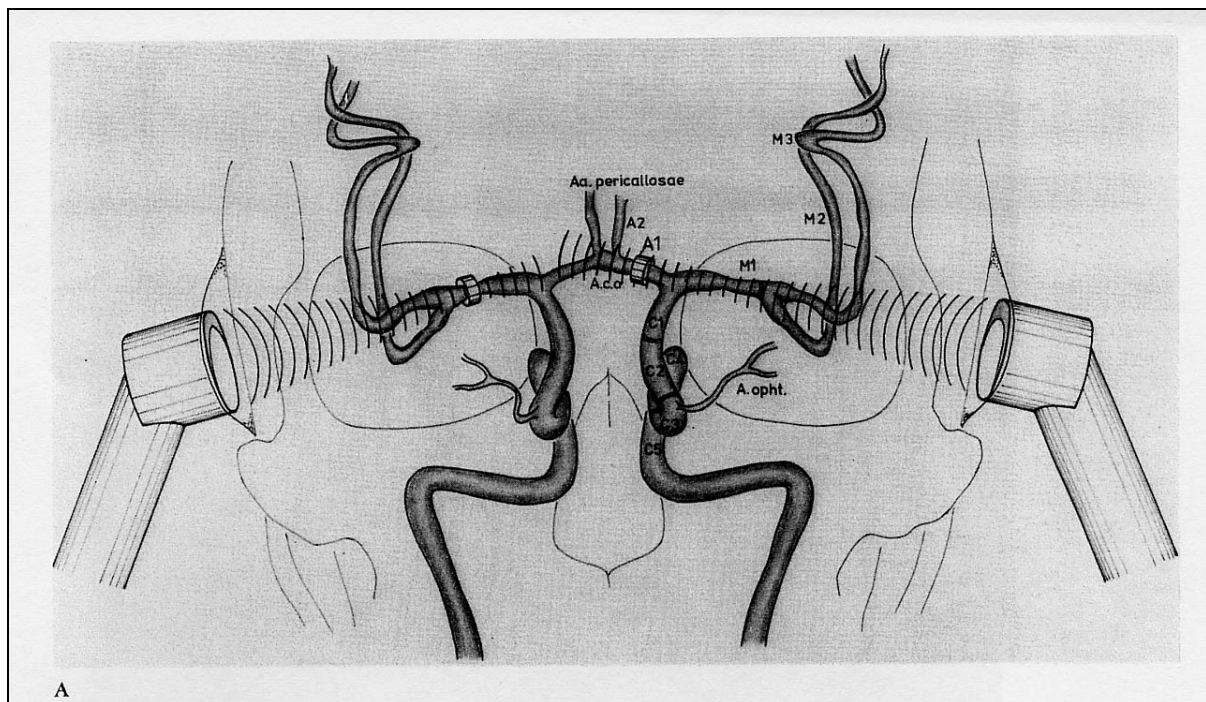


Abb. 7 Position der Dopplersonden und Beschallungswinkel der ACM (nach Hennerici et al., 1987)

Die somit gemessene Frequenzverschiebung kann also in die Strömungsgeschwindigkeit umgerechnet werden, welcher sich als anzugebender Parameter bei Doppleruntersuchungen durchgesetzt hat.

CW - Verfahren:

Trotz Entwicklung neuerer Techniken, insbesondere farbkodierter Duplexgeräten, wird die konventionelle Methode der cw-Dopplersonographie weiterhin verwendet. In jeder Schallsonde finden sich hier 2 piezokeramische Wandler, von denen der eine dauernd eine sinusförmige Ultraschallwelle aussendet, der andere dauernd empfängt. Seine Vorteile gegenüber den neueren PW-Verfahren sind eindeutig. CW-Geräte sind ausgesprochen kostengünstig, technisch einfacher aufgebaut, weniger stör anfällig und flexibel. Mit Hilfe dieser Methode können auch sehr hohe Geschwindigkeiten korrekt erfasst werden, da sie nicht dem Alias-Phänomen unterliegen. Sie beinhaltet jedoch den Nachteil, dass eine Differenzierung einzelner Gefäße d.h. Tiefenselektivität nicht möglich ist und alle vom Schallstrahl erfassten Arterien und Venen gleichermaßen abgeleitet werden [WIDDER 2004].

PW - Verfahren:

Duplexgeräte arbeiten fast ausschließlich nach dem gepulsten Dopplerprinzip. Bei gepulsten Doppleranwendungen muss der Schallimpuls mehrere Zyklen einer Sinusschwingung umfassen, da sonst Frequenzdifferenzen zwischen dem ausgesendeten und ruckgestrahlten Signal nicht berechnet werden können. Der Vorteil der gepulsten Dopplertechnik gegenüber der „continuous-wave“ unter Berücksichtigung der Laufzeit zwischen Schallsendung und Empfang ist, dass sie eine genaue Zuordnung der Strömungsinformation aus einem gezielten frei definierbaren Gewebstiefe ermöglicht. Sein Nachteil ist die Abnahme der Pulsrepetitionsrate (PRF) in großer Tiefe (Alias-Phänomen) [WIDDER 2004]. Nach dem Nyquist-Theorem bestimmt die PRF die höchste messbare Dopplerfrequenz und nur Dopplerfrequenzen (Nyquist-Frequenz), welche $PRF/2$ nicht überschreiten, können korrekt dargestellt werden. Überschreitet die Dopplerfrequenz deutlich die Hälfte der PRF, so wie sie z.B. bei Stenosen vorkommt, so kommt es zum genannten Alias-Effekt. Bei der Untersuchung des Gefäßes kann dann ein nicht interpretierbares Strömungssignal entstehen, da die Pulsatilität sowohl des akustischen Signals als auch des Spektrumbildes in diesem Fall verloren geht. Dieses Problem stellt sich v. a. bei der Darstellung abdomineller oder kardialer Gefäße und spielt bei der extrakraniellen Doppleruntersuchung der Halsgefäße eine untergeordnete Rolle. Die

zur Untersuchung gewählte Sendefrequenz sollte, desto niedriger sein, je größer die erforderliche Eindringtiefe, welche durch die Anatomie bestimmt wird und je größer der Schallwiderstand „Impedanz“ des Gewebes ist. In der extrakraniellen Dopplersonographie der ACC kommen 4-5MHz Sonden zum Einsatz. Für die transkraniale Dopplersonographie eignen sich die 2MHz Sonden [AASLID et al., 1982], welche im Falle der transtemporalen Dopplersonographie in einem begrenztem Gebiet über dem Arcus zygomaticus, 1-5cm vor dem Ohr (s. Abb. 8) eingesetzt werden. Auch in diese Studie wurden sie verwendet.

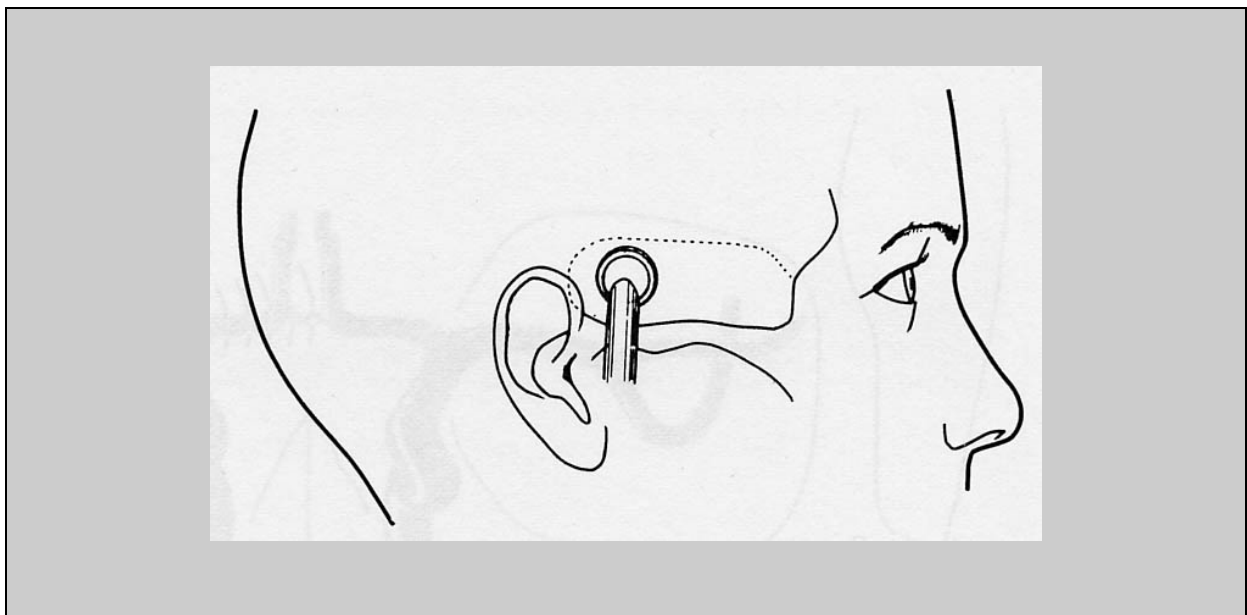


Abb. 8 Darstellung der Region (gepunktete Linie), in der Dopplersignale der intrakraniellen Arteria cerebri media erhalten werden können. Die Dopplersondenposition markiert das Gebiet, wo das Signal der ACM am ehesten empfangen wird (nach Asslid et al., 1982).

2.5.3 Dokumentation von Dopplersignalen

Dopplersignale können nach verschiedenen Methoden analysiert und verarbeitet werden [WIDDER 2004]. Allen Geräten gemeinsam ist:

- 1) Die zurückgestrahlten Frequenzen werden mit der ausgesendeten Grundfrequenz verglichen.
- 2) Das Dopplerfrequenzspektrum wird in einen zur Schallsonde hin und in einen von der Schallsonde weg führenden Anteil zerlegt.

Die optische Signaldarstellung erfolgt nach zwei grundverschiedenen Verfahren:

a) Analogpulscurve

Hier werden die innerhalb definierter Zeiteinheiten gemessenen Nulldurchgänge des Dopplersignals gezählt und der Wert als Amplitude über der Zeit auf einem Thermopapierschreiber ausgegeben oder auf einem Bildschirm sichtbar gemacht. Die dargestellte Kurve gibt einen Überblick über den pulsatilen Verlauf der Strömungsgeschwindigkeit. Je nach Geräteeinstellung werden die Vor- und Rückflusskomponente zusammengerechnet (1-Kanal-Schreiber) oder getrennt (2-Kanal-Schreiber) dargestellt.

b) Spektrumanalyse

Hier wird das Dopplerspektrum in seine einzelnen Frequenzanteile zerlegt und kontinuierlich auf einem Bildschirm dargestellt. Grundlage ist dabei die Fourier-Analyse, mit der jede Kurve in sinusförmige Einzelschwingungen aufgegliedert werden kann.

Gegenüber der Analogpulscurve ergeben sich einige wesentliche Vorteile:

- Hiermit sind Strömungssignale antero-, retrograder und verschiedener in eine Richtung fließender Gefäße zuverlässig zu differenzieren.
- Auch bei hochgradigen Stenosen können fast immer die hohen, energieschwachen Maximalfrequenzen noch eindeutig dargestellt werden.

- Bei der Duplexsonographie – eignet sich die Bestimmung der max. systolischen Frequenz in kHz – bzw. winkelkorrigiert in cm/s für Verlaufskontrollen, da dieser Wert bei gleichbleibendem Befund und beim einzelnen Patienten nur geringen Schwankungen unterworfen ist.
- Die Spektrumanalyse kann auch schwache Dopplersignale abgrenzen. Dies ist v. a. bei der TCD von Vorteil, welche ohne die Spektrumanalyse nicht denkbar wäre.

In diese Arbeit wurde nur die Spektrumanalyse als Technik benutzt. Das Eingehen auf die Analogtechnik war erforderlich um hier die Vorteile dieser Technik nochmals zu betonen.

2.5.4 Messung der IMT

Gewählt wurde die Methode nach Touboul. Die IMT der rechten sowie der linken ACC wurde immer 1cm proximal des Flußteilers (d.h. der Karotisbifurkation) gemessen. Bestimmt wurde ausschließlich die IMT der schallkopffernen Wand, um nicht zuletzt auch Messfehler zu vermeiden [WENDELHAG 1992, WONG 1993, WIKSTRAND 1994, LORENZ 2006, HOF 2007]. Gewertet wurden IMT-Messungen, bei denen die Lumen-Intima-Grenzschicht gerade und in etwa parallel zur Adventitia verlief [TOUBOUL 1992]. Durchgeführt wurden sie mit einem Duplexgerät Sonos 2000 von HP. Das Gerät war mit einem 7,5 MHz Trapez-Linear Schallkopf ausgestattet.

Die IMT wurde beidseits jeweils in zwei Ebenen (anterolateral/lateral) gemessen [BLANKENHORN 1993]. Diese Methode wurde wegen der leichten Durchführbarkeit und der guten Reproduzierbarkeit gewählt [KANTERS 1997].

Während der Diastole ist die Gefäßwand etwas dicker, auch die Messung verlässlicher, deswegen empfiehlt sich die IMT-Bestimmung auch zu diesem Zeitpunkt [WIDDER 2004]. In dieser Studie wurde die IMT stets während der Diastole bestimmt.

Bei allen untersuchten Probanden wurde die ACC beiderseits im Longitudinalschnitt im Zoom-Modus (2,5fache Vergrößerung) dargestellt (s. Abb. 9). Jede Messung wurde gespeichert und dokumentiert.

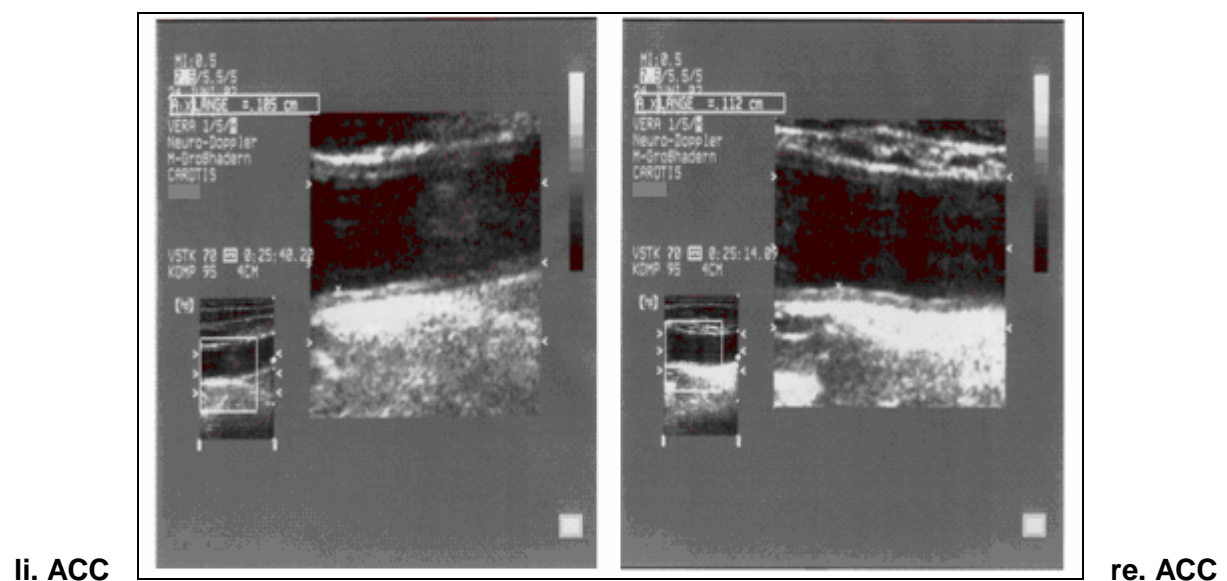


Abb. 9 Beispiel für die Ausbildung des Grenzzonenreflexes. Diffuse Wandverdickung - IMT > 1,0 mm bei einer 78jährigen Patientin mit zerebrovaskulären Risikofaktoren.

Die Untersuchungen wurden in einem licht- und geräuscharmen Raum durchgeführt. Die Probanden lagen dabei in Rückenlage bequem auf einem gepolsterten Kipptisch bei etwa 60° mit dem Hals nach hinten rechts bzw. links überstreckt.

Gemäß der IMT, welche in dieser Studie die Variable zur Gruppeneinteilung war, wurden die Probanden in drei Gruppen eingeteilt.

Als Normwerte wurden IMT-Werte ($IMT \leq 0,8\text{mm}$ gesunde Gefäße, $IMT = 0,8 - 1\text{mm}$ grenzwertig arteriosklerotisch veränderte Gefäße und $IMT > 1\text{mm}$ diffus beginnende arteriosklerotische Veränderung der Gefäße) in Übereinstimmung mit den Normwerten der großen internationalen Studien von LUDWIG et al., 1989, RUBBA et al., 1994, LUDWIG und STUMPE 1994, WIDDER 2004 festgelegt und der im Labor in Voruntersuchungen festgelegten Normen.

2.5.5 Bestimmung der zerebrovaskulären Reservekapazität: CO₂ - Test

Die TCD ist die am meisten verwendete Methode zur Messung der CVR. Auch hier wurde mit ihrer Hilfe die CVR der ACM beidseits gemessen. Der CO₂-Test wurde durchgeführt, da der pCO₂ seit langem als eine physiologische Regelgröße der Hirndurchblutung bekannt ist. Die zerebrale Durchblutung kann v. a. durch einen künstlich erzeugten Anstieg des arteriellen Partialdruckes von CO₂ (pCO₂) oder durch das Medikament Acetazolamid stimuliert werden. Der Anstieg von pCO₂ kann und wird meistens durch Inhalation von CO₂ (CO₂-Test) erreicht [RINGELSTEIN 1988, HAMANN 2002, MARSHALL 2006, HOF 2007], evtl. auch durch einfaches Luftanhalten [STOLL 1994,1996, SILVESTRINI 1996, SEIDEL 1996, ARJONA 2005]. Als Ergebnis kommt es zu einer Dilatation der zerebralen Arteriolen und somit zu einer Steigerung des Blutvolumens im Hirngewebe.

Dieser Test wurde bei allen Probanden, die in die Studie aufgenommen wurden, durchgeführt. Die Durchführung wurde mit kleinen Abweichungen wie vom RINGELSTEIN et al. (1988) beschrieben, erreicht.

Zur Untersuchung saßen die Probanden auf einem nach hinten klappbaren Stuhl, in halbliegender Position. Dabei hatten sie die Lam-Halterung an, woran bilateral die 2MHz-TCD-Sonden fixiert waren. Die ACM wurde in einer Tiefe von 50-55mm beschallt. Eine Atemmaske wurde verwendet, welches sowohl die Atmung von Raumluft als auch die Zufuhr von sog. „Carbogen-Gas“, das ein Festgemisch von 5% CO₂ in 95% O₂ darstellt, erlaubte. Nach Atmung von Raumluft und gleichzeitiger Registrierung von TCD-Ruhewerten wurden die Probanden gebeten zu hyperventilieren. Hierzu sollten sie im Sekundentakt, auf Kommando so lange wie möglich schnell ein- und ausatmen und anschließend normal weiteratmen. Währenddessen erfolgte eine kontinuierliche Registrierung des Dopplerspektrums der ACM beidseits und der Abfall der FV_{mean} wurde gemessen (s. Abb. 10). Sie wurden auch gebeten während des Testes sich ruhig zu verhalten, den Kopf nicht zu bewegen und damit die Sondenposition zu verändern.

Mittels eines Schalters wurde dann vom Raumluft auf 5%-iger CO₂-Konzentration der Atemluft übergegangen und dabei der Anstieg von FV_{mean} gemessen. Somit wurde das Atmen von CO₂ mit der Hyperventilation kombiniert, um eine größere Spannbreite der CO₂-Reaktivität zu erfassen.

Da Veränderungen der Atmung auf Hypoxie interindividuelle Unterschiede aufweisen, welche mehr familiär als durch Trainingsbedingungen beeinflusst sind

[SHEEL 2006], stellte sich die Frage, ob auch in der vorliegenden Studie die CO₂-Toleranz der einzelnen Probanden Auswirkungen auf die CVR-Werten hat und inwieweit sich die Daten ändern, wenn dieser Effekt in die Ergebnisse mit einkalkuliert wird. In der Zukunft sollte die CO₂-Toleranz der Probanden vor der Durchführung des CO₂-Testes bestimmt werden und in Korrelation zu den zugehörigen CVR-Werten gebracht werden.

Von manchen Patienten wurde der Test als unangenehm empfunden. Ein gewisser Grad an Kooperativität wurde für diesen Test vorausgesetzt.

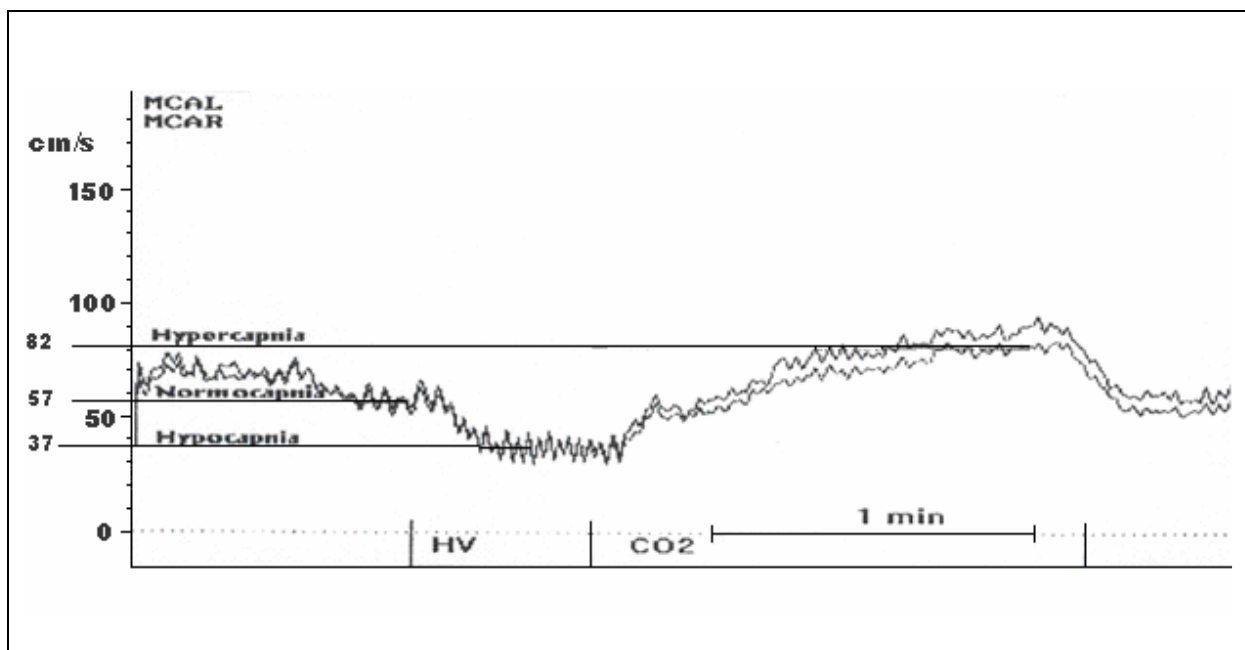


Abb. 10 CO₂-Test bei einer Normalperson. Unter normaler Atmung findet sich eine mittlere Flussgeschwindigkeit in der A. cerebri media (ACM) von ca. 57cm/s, welche unter Hyperventilation (HV) auf ca. 37 cm/s abfällt und unter Hyperkapnie (CO₂) auf ca. 82cm/s ansteigt. Zwischen rechter und linker ACM besteht kein wesentlicher Unterschied.

2.6 Äußere Bedingungen

Die Daten wurden im Zeitraum vom November 1999 bis März 2001 erhoben.

Alle Tests wurden in einem geschlossenen, ruhigen Raum bei konstanter Temperatur durchgeführt. Die Probanden lagen dabei bequem in Rückenlage auf dem gepolsterten verstellbaren Stuhl bei ca. 40° gekippt. Sie wurden vor der Untersuchung über die von ihnen zu erfüllenden Aufgaben informiert; sie wurden angehalten, sich so weit als möglich zu entspannen, gleichmäßig zu atmen und Bewegungen sowie das Sprechen vor Beginn und während der laufenden Untersuchung zu vermeiden. Danach wurde die Messung der CVR der ACM beidseits mittels des Dopplergerätes zuerst im Normalzustand, d.h. Ruhezustand durchgeführt, dann bei Hyperventilation und zuletzt nach CO₂-Applikation, womit ein vermehrter CO₂-Anteil als in der Raumluft erreicht wurde. Die Probanden wurden auch gebeten ca. eine Stunde vor der Untersuchung nicht zu rauchen und keinen Kaffee zu sich zu nehmen. Bei allen Probanden wurde die Untersuchung am Nachmittag vorgenommen, um möglichst vor jedem Versuch die gleichen Ausgangsbedingungen herzustellen.

2.7 Auswertung der Rohdaten

Mit dem Dopplergerät wurden die Rohdaten ermittelt, aus denen die Werte errechnet und zwischen den einzelnen Gruppen verglichen wurden. Die Gruppeneinteilung wurde mittels der IMT- Messung bestimmt.

Zunächst wurden der maximale Anstieg und der maximale Abfall in Prozent der zerebralen FV_{mean} während der einzelnen Tests für jeden Probanden, für rechts und links errechnet, dies bezogen auf den Ruhewert, der jeweils zu Beginn der Untersuchung in den ersten zwei Minuten gemessen wurde.

z.B.

	Normoventilation	Hyperventilation	CO ₂	Delta F ₀
Rechts	35	23	46	+ 31,4 % - 34,2 %
Links	40	27	49	+ 22,5 % - 32,5 %

$$+ \text{Delta F 0} = \frac{46-35}{35} \cdot 100 \quad - \text{Delta F 0} = \frac{23-35}{35} \cdot 100$$

Mittels der Hyperventilationstests und der CO₂-Tests wurde die CVR bestimmt. Wir bezeichnen die CVR als eingeschränkt, wenn während des Testes (Hyperventilation, CO₂-Applikation) eine Änderung der Strömungsgeschwindigkeit (Abnahme oder Zunahme) im untersuchten Gefäß von weniger 15% gegenüber Ruhewerten zu erkennen ist [WIDDER 1992].

Zeigt sich keine relevante Änderung sowohl unter Hyper- als auch Hypokapnie, liegt eine erschöpfte zerebrovaskuläre Reservekapazität vor.

2.8 Statistische Auswertung

Die Erhebungsmerkmale wurden anhand skalenadäquater Maßzahlen univariat beschrieben. Die Untersuchung von Unterschieden zwischen den drei Studiengruppen hinsichtlich nominalskalierter Parameter (zum Beispiel Geschlecht oder kardiovaskuläre Risikofaktoren) erfolgte mit Hilfe des χ^2 -Tests. Beim Vorliegen von 2x2-Felder-Tafeln (2004) wurde der in diesem Fall zuverlässigere exakte Fisher-Test benutzt. Für den Vergleich hinsichtlich rangskalierter oder intervallskalierter Parameter (zum Beispiel Alter) wurde der H-Test von Kruskal und Wallis verwendet. Bei einem statistisch signifikanten Ergebnis dieses Tests wurden ergänzend paarweise Vergleiche mit dem Post-Hoc-Test nach HOLM (1979) durchgeführt. Ein Zusammenhang zwischen Intima media Thickness (IMT) und den Variablen zur Beschreibung der Änderung der Fließgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media erfolgte bivariat mit Hilfe des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman [SACHS 2002].

Zusätzlich wurden logistische Regressionsmodelle verwendet um multivariate Zusammenhänge zwischen den potentiellen Einflussfaktoren einerseits und den verschiedenen Parametern der Fließgeschwindigkeit zu untersuchen. Die Analyse wurde als logistische Regression mit schrittweiser Vorwärtsselektion durchgeführt [HARTUNG 1998, HOSMER und LEMESHOW 1989].

Sämtliche Analysen wurden mit der Statistiksoftware SAS for Windows Version 8.02 (SAS Institute, Cary, NC, USA) sowie STATISTICA, Version 5.5 [STATSOFT, 1999] durchgeführt [REIMERS 2007].

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Teilnehmer

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden insgesamt 60 Probanden untersucht. Sie waren zwischen 24 und 78 Jahre alt mit einem mittleren Alter von $55,0 \pm 13,7$ Jahre (Mittelwert \pm Standardabweichung). 23 Probanden (38,3%) waren Frauen, 37 Probanden (61,7%) waren Männer (s. Abb. 11).

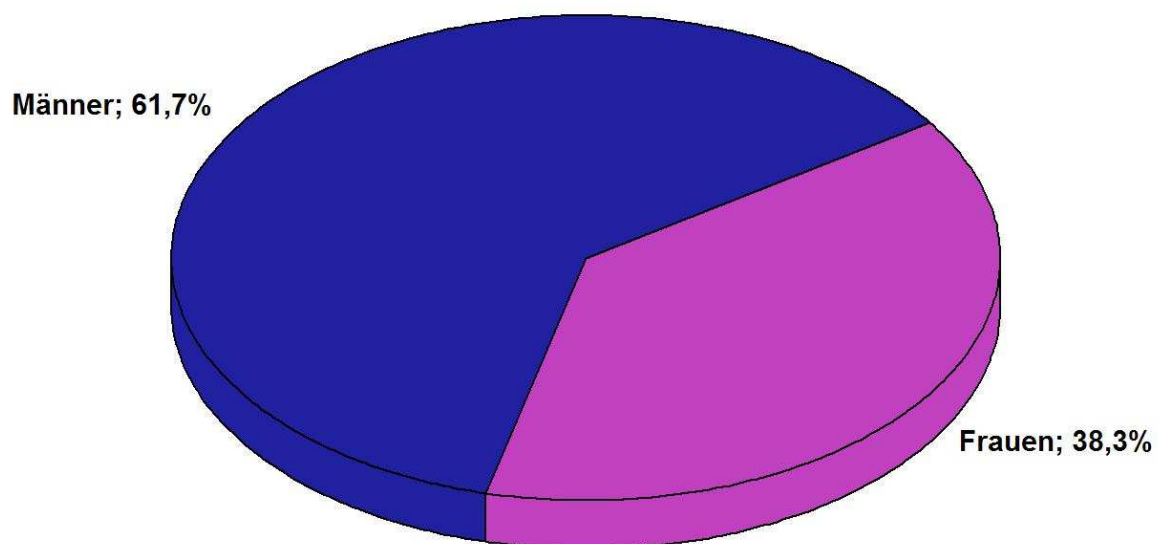


Abb. 11 Anteil von Frauen und Männern in der untersuchten Stichprobe

Der Vergleich der drei Untersuchungsgruppen hinsichtlich Alter und Geschlecht zeigte einen deutlichen und statistisch nachweisbaren Unterschied im Lebensalter (Kruskal-Wallis-H-Test; $p < 0,0001$). Probanden der Kontrollgruppe waren mit $43,2 \pm 13,6$ Jahren im Mittel wesentlich jünger als Patienten der Studiengruppen I ($60 \pm 12,5$ Jahre) und II ($63 \pm 7,3$ Jahre). Der paarweise Post-Hoc-Vergleich der drei Gruppen ergab einen deutlich signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen Kontrolle und II ($p < 0,0001$), einen knapp signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen Kontrolle und I ($p = 0,025$) und keinen nachweisbaren Unterschied zwischen den Gruppen I und II ($p = 0,18$). Ebenfalls kein statistisch signifikanter

Unterschied bestand hinsichtlich der Geschlechterverteilung (χ^2 -Test, $p = 0,17$). In allen drei Gruppen lag der Anteil der Frauen zwischen 29% und 55%.

Die Abbildung 12 zeigt die Verteilung der wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren in der untersuchten Stichprobe. Die häufigsten Risikofaktoren waren eine positive Familienanamnese (70,0%) sowie Alkoholkonsum (68,3%). Als weitere häufige Risikofaktoren wurden eine arterielle Hypertonie und Herz-Kreislauserkrankungen in der Anamnese (je 45,0%) sowie Nikotinabusus und Adipositas (je 31,7%) festgestellt. Seltener traten ein Diabetes mellitus (11,7%) sowie eine Hypercholesterinämie (10,0%) auf.

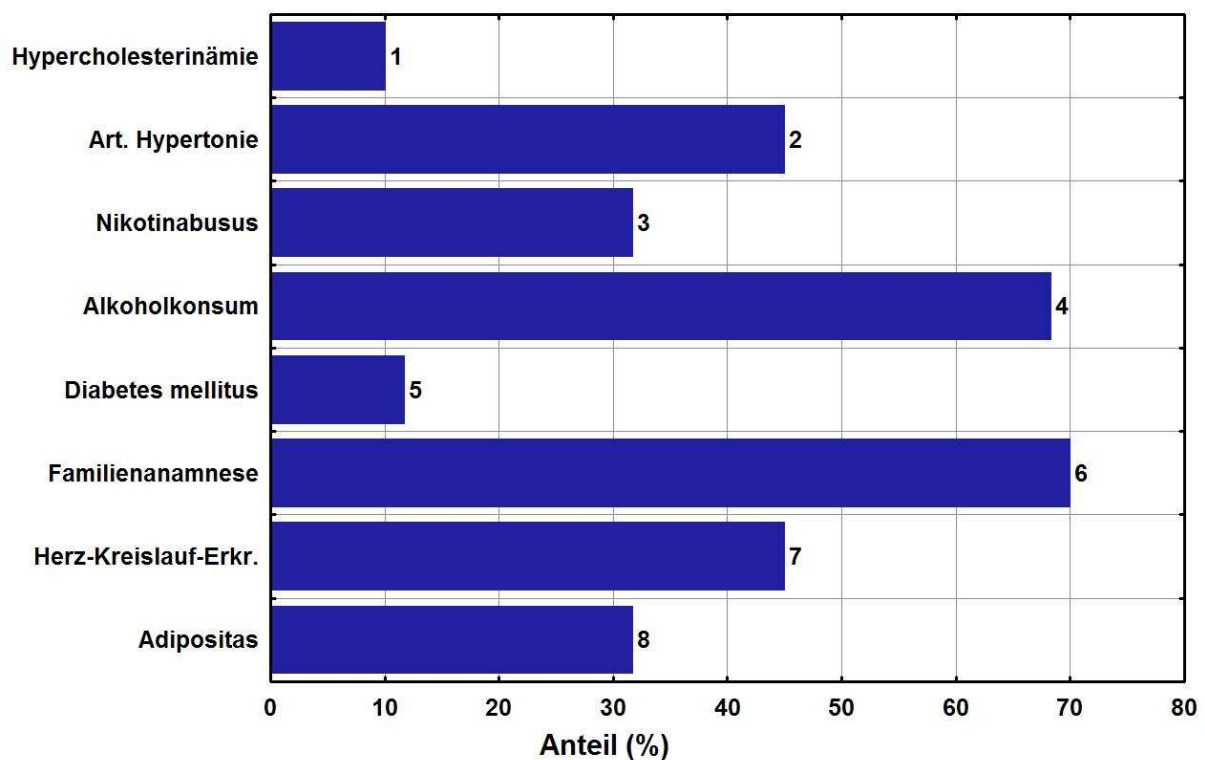


Abb. 12 Häufigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren in der untersuchten Stichprobe

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen waren hinsichtlich der Faktoren arterielle Hypertonie (χ^2 -Test, $p = 0,0029$) und Adipositas gegeben (χ^2 -Test, $p < 0,0001$). In beiden Fällen war in der Kontrollgruppe der niedrigste, in der Studiengruppe II der höchste Anteil von betroffenen Probanden vorhanden. Tabelle 1 zeigt den Anteil der jeweils betroffenen Probanden für diese beiden Faktoren. Die Unterschiede zwischen den Studiengruppen I und II waren für den Faktor Hypertonie knapp statistisch nicht signifikant ($p = 0,052$; exakter Test von

Fisher), für die Unterschiede hinsichtlich des Anteils adipöser Patienten dagegen deutlich statistisch nachweisbar ($p < 0,0001$; exakter Test von Fisher).

Hinsichtlich der anderen Risikofaktoren waren statistisch nachweisbare Unterschiede zwischen den Gruppen nicht gegeben (χ^2 -Test, alle $p > 0,05$).

Tab. 1 Anteil der von arterieller Hypertonie und Adipositas betroffenen Probanden in den drei Studiengruppen

Gruppe	Anteil betroffener Probanden (%)	
	Arterielle Hypertonie	Adipositas
Kontrolle	18,2	9,0
Studiengruppe I	46,6	20,0
Studiengruppe II	69,5	60,8

3.2 Ergebnisse der ZVR - Bestimmung

3.2.1 Anstieg der mittleren Blutflußgeschwindigkeit

Mit Hilfe einer Doppleruntersuchung wurde der Anstieg der mittleren Fließgeschwindigkeit (FV_{mean}) in der Arteria cerebri media bei der CO_2 -Applikation nach kurzer Normalatmung bestimmt. Die gemessene Geschwindigkeit stieg zwischen 4,8 und 72,3%. Im Mittel wurde ein Anstieg von $32,3 \pm 15,6\%$ erreicht. Dabei lag der Anstieg in der Kontrollgruppe mit durchschnittlich $33,0 \pm 16,3\%$ geringfügig über dem entsprechenden Wert der Studiengruppe I ($30,7 \pm 14,6\%$) und der Studiengruppe II mit $32,6 \pm 16\%$ (s. Abb. 13). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen war allerdings nicht nachzuweisen (Kruskal-Wallis-H-Test, $p = 0,89$).

Auch die direkte Gegenüberstellung der Werte des Anstiegs von FV_{mean} und IMT (s. Abb. 14) zeigt nur einen schwachen Zusammenhang zwischen beiden Größen. Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen beiden Größen war nicht nachzuweisen (Spearman-Korrelation, $p = 0,32$).

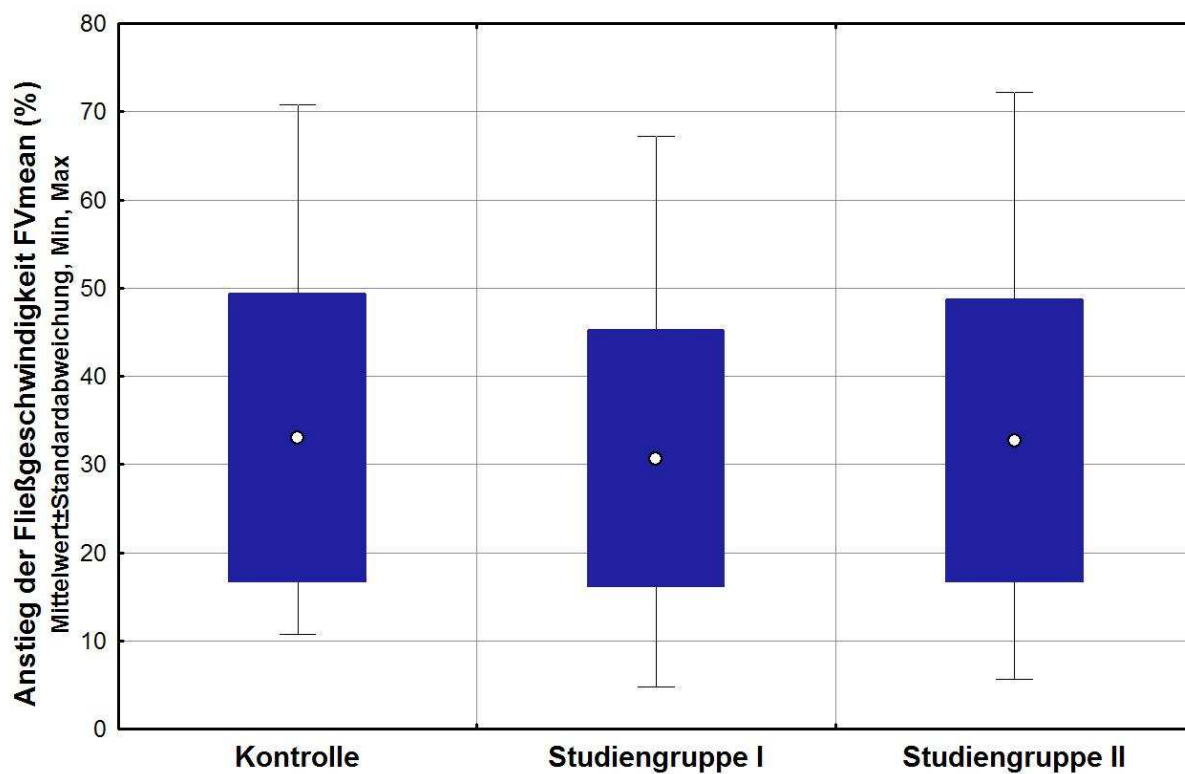


Abb. 13 Anstieg der Fließgeschwindigkeit FV_{mean} (%) bei der CO_2 -Applikation in den drei Studiengruppen

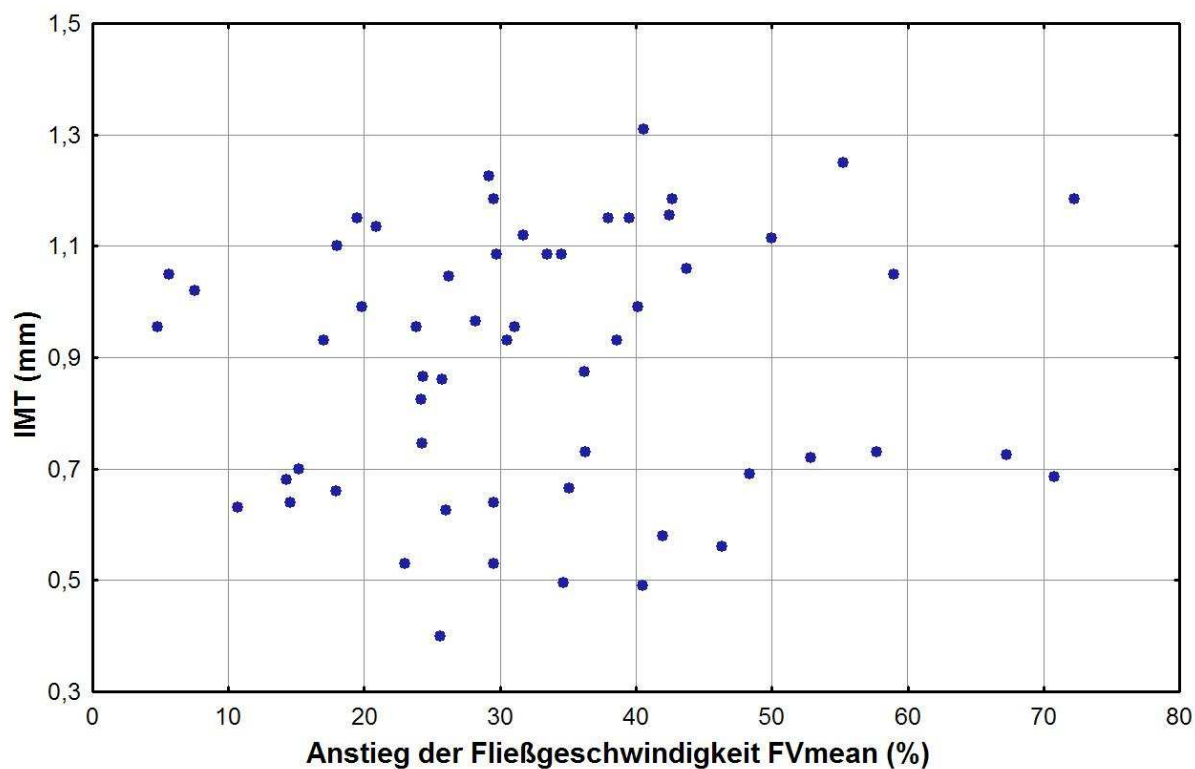


Abb. 14 Zusammenhang zwischen Anstieg der Fließgeschwindigkeit FV_{mean} (%) und Dicke der Intima-Media.

3.2.2 Abfall der mittleren Blutflußgeschwindigkeit

Der Abfall von FV_{mean} erreichte im anschließenden Hyperventilationstest bei den einzelnen Probanden Werte zwischen 12,0 und 55,3%. Im Mittel wurde hier eine Änderung von $33,3 \pm 9,6\%$ gemessen. In der Kontrollgruppe war sie mit durchschnittlich $36,7 \pm 9,9\%$ größer als in den beiden Studiengruppen, in denen Werte von $31,5 \pm 7,1\%$ (Studiengruppe I) bzw. $31,6 \pm 9,9\%$ (Studiengruppe II) zu verzeichnen waren (s. Abb. 15). Der Unterschied verfehlte nur knapp die Grenze zur statistischen Signifikanz (Kruskal-Wallis-H-Test, $p = 0,085$). Dagegen lieferte die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen den IMT-Messwerten und dem Abfall von FV_{mean} mit $p = 0,039$ (Spearman-Korrelation; $R = -0,27$) ein statistisch signifikantes Resultat (s. Abb. 16). Der Zusammenhang war umgekehrt proportional, das heißt je dicker die IMT ausgeprägt war, desto geringer war der beobachtete Abfall der Fließgeschwindigkeit.

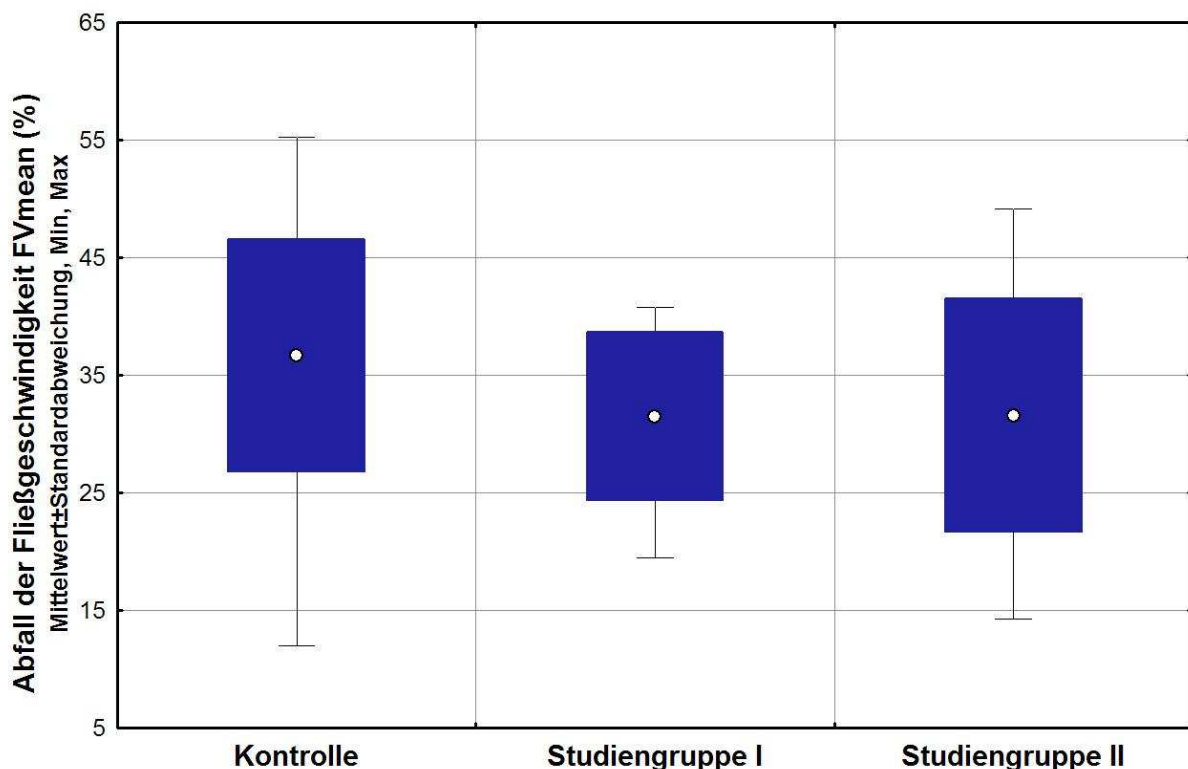


Abb. 15 Abfall der Fließgeschwindigkeit FV_{mean} (%) während der Hyperventilation in den drei Studiengruppen

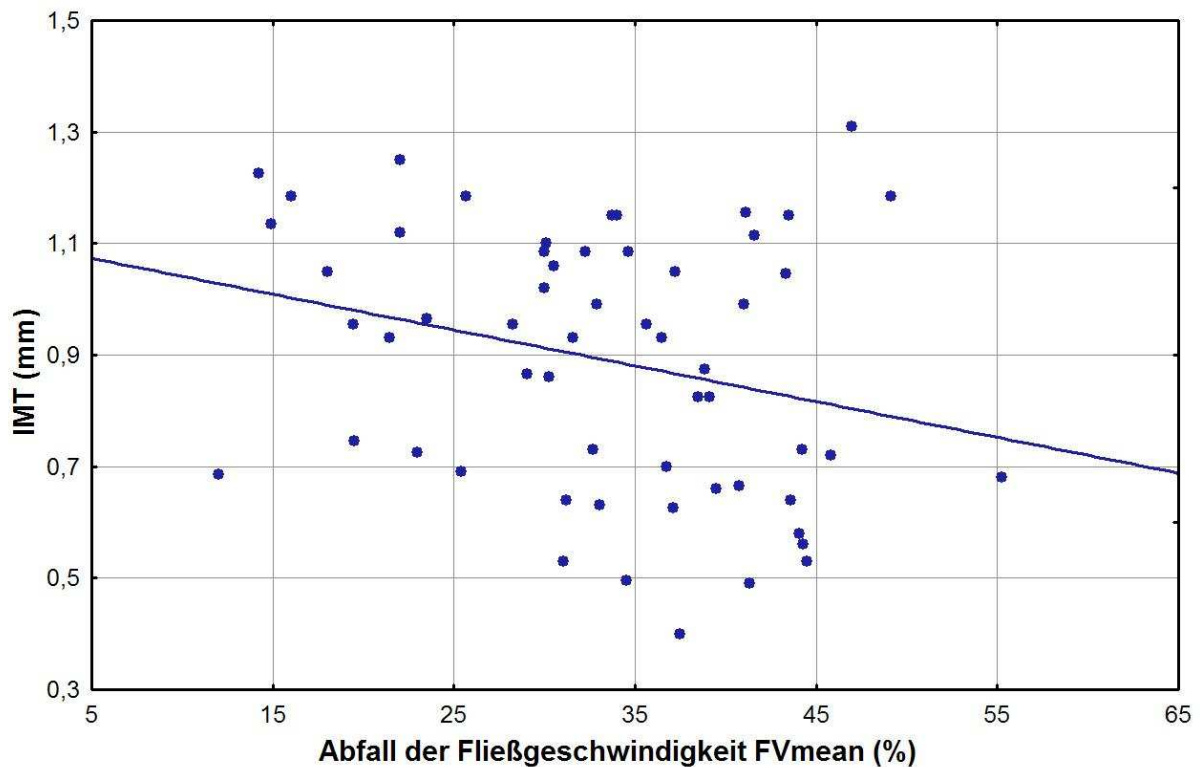


Abb. 16 Zusammenhang zwischen Abfall der Fließgeschwindigkeit FV_{mean} (%) und Dicke der Intima-Media. Die durchgezogene Linie ist die beste Ausgleichsgerade zwischen den eingezeichneten Punkten.

3.2.3 Gesamtänderung der mittleren Blutflußgeschwindigkeit

Die Gesamtänderung der Fließgeschwindigkeit, also die Summe aus Anstieg bei der CO_2 -Applikation und Abfall im Hyperventilationstest wurde zwischen 33,1% und 102,0% bestimmt (Mittelwert: $65,6 \pm 16,6\%$). Der Mittelwert der Kontrollgruppe lag mit $69,7 \pm 17,0\%$ über denen der beiden Studiengruppen mit $62,2 \pm 14,3\%$ (Studiengruppe I) bzw. $64,2 \pm 17,2\%$ (Studiengruppe II). Der Kruskal-Wallis-H-Test, $p = 0,45$; (s. Abb. 17) und auch die Korrelationsanalyse nach Spearman für den Zusammenhang zwischen der Gesamtänderung der Fließgeschwindigkeit und der IMT wies mit $p = 0,75$ auf einen nicht statistisch signifikanten Zusammenhang hin (s. Abb. 18).

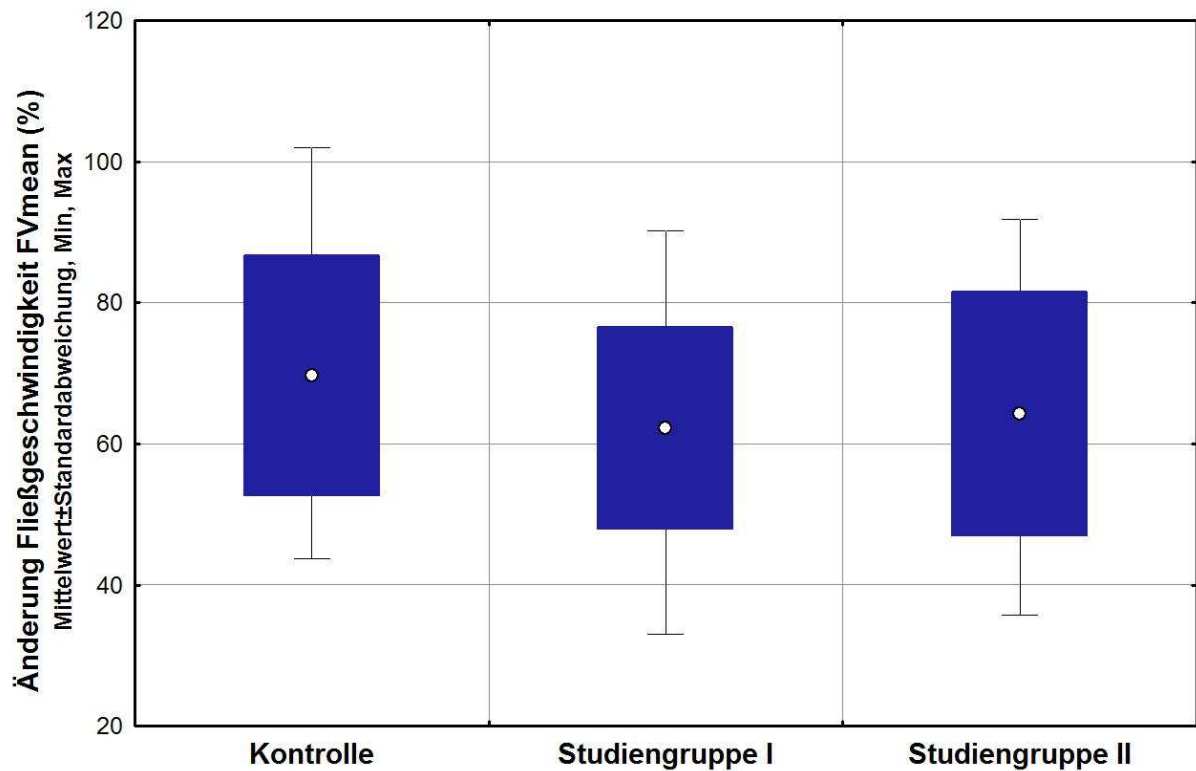


Abb. 17 Gesamtänderung der Fließgeschwindigkeit FV_{mean} (%) in den drei Studiengruppen

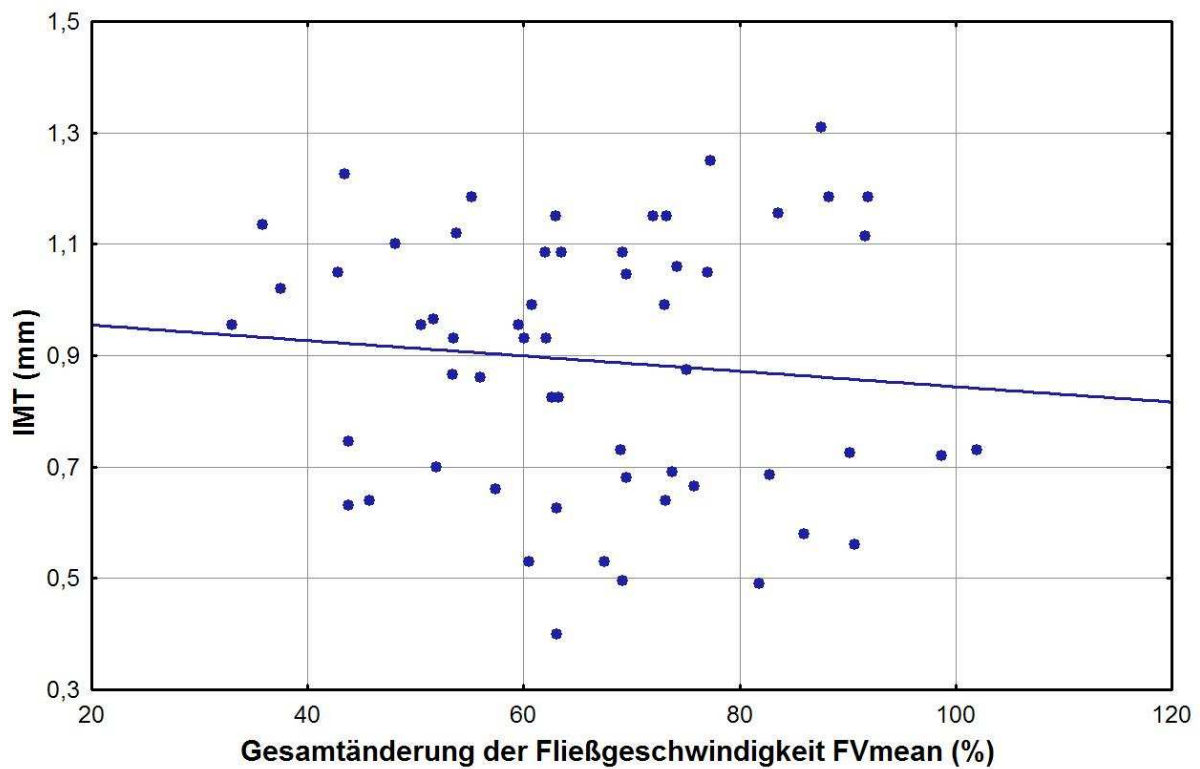


Abb. 18 Zusammenhang zwischen der Gesamtänderung der Fließgeschwindigkeit FV_{mean} (%) und Dicke der Intima-Media. Die durchgezogene Linie ist die beste Ausgleichsgerade zwischen den eingezeichneten Punkten.

3.3 Multivariate Auswertung

Die multivariate Untersuchung des Zusammenhanges zwischen den verschiedenen Fließgeschwindigkeiten einerseits und den potentiellen Einflussgrößen Alter, Geschlecht, den kardiovaskulären Risikofaktoren und IMT andererseits erfolgte mit Hilfe einer logistischen Regressionsanalyse. Die logistische Regression erfordert die Verwendung dichotom verteilter Zielgrößen, die Fließgeschwindigkeiten wurden deshalb jeweils am Median in 2 Gruppen geteilt. Die Analyse wurde für jede der drei Zielgrößen als schrittweise Vorwärtsregression durchgeführt.

Die folgende Tabelle 2 zeigt das Ergebnis der schrittweisen Regressionsanalyse für den Anstieg der mittleren Fließgeschwindigkeit (FV_{mean}) in der Arteria cerebri media bei der CO_2 -Applikation. Als statistisch signifikant ($p < 0,05$) erwiesen sich das Alter sowie die IMT. Die OddsRatio für Alter war mit 0,95 kleiner als 1. Bei älteren Probanden war die Wahrscheinlichkeit für einen höheren Anstieg der Fließgeschwindigkeit also kleiner als bei jüngeren Probanden. Für IMT wurde dagegen eine OddsRatios über 1 errechnet. Mit zunehmenden Werten von IMT stieg die Wahrscheinlichkeit für hohe Anstiege der mittleren Fließgeschwindigkeit also (widererwartet) an. Der vergleichsweise hohe Wert der OddsRatio für IMT dürfte zumindest teilweise auf die starke Korrelation zwischen IMT und dem Alter zurückzuführen sein (Korrelationskoeffizient von -0,75). In der vorliegenden Stichprobe wiesen alte Probanden tendenziell deutlich größere IMT-Werte auf als jüngere.

Alle anderen Einflussgrößen erwiesen sich dagegen als nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$).

Tab. 2 Resultat der logistischen Regressionsanalyse mit Anstieg von FV_{mean} als abhängiger und Alter, Geschlecht, kardiovaskulären Risikofaktoren sowie IMT als unabhängigen Variablen. Angegeben ist die OddsRatio der in das Modell einbezogenen (oberhalb der Doppellinie) und nicht einbezogenen (unterhalb der Doppellinie) Parameter, das zugehörige 95% Konfidenzintervall sowie das p-Niveau jedes Parameters.

Einflussfaktor	Einheit	aOR	95 %-Konfidenzintervall	p-Niveau
Alter	(Jahre)	0,95	0,89 – 1,00	0,032
IMT	(mm)	25,4	0,78 – 825	0,039
Geschlecht	w / m			0,58
HKK	ja / nein			0,054
Adipositas	ja / nein			0,078

Einflussfaktor	Einheit	aOR	95 %-Konfidenzintervall	p-Niveau
Hypercholesterinämie	ja / nein			0,39
Hypertonie	ja / nein			0,53
Nikotinabusus	ja / nein			0,27
Alkoholabusus	ja / nein			0,63
Diabetes mellitus	ja / nein			0,22
Familienanamnese	ja / nein			0,64

Die Tabelle 3 zeigt das Ergebnis der schrittweisen Regressionsanalyse für den Rückgang von FV_{mean} im Hyperventilationstest. In dieser Gleichung übte nur das Alter einen statistisch signifikanten Einfluss auf den Abfall von FV_{mean} aus. Die OddsRatios für Alter war mit 0,94 kleiner als 1. Bei älteren Probanden war die Wahrscheinlichkeit für einen höheren Abfall der Fließgeschwindigkeit also kleiner als bei jüngeren. Alle anderen Einflussgrößen erwiesen sich dagegen als nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$).

Tab. 3 Resultat der logistischen Regressionsanalyse mit Abfall von FV_{mean} als abhängiger und Alter, Geschlecht, kardiovaskulären Risikofaktoren sowie IMT als unabhängigen Variablen. Angegeben ist die OddsRatio der in das Modell einbezogenen (oberhalb der Doppellinie) und nicht einbezogenen (unterhalb der Doppellinie) Parameter, das zugehörige 95% Konfidenzintervall sowie das p-Niveau jedes Parameters.

Einflussfaktor	Einheit	aOR	95 %-Konfidenzintervall	p-Niveau
Alter	(Jahre)	0,94	0,89 – 0,99	0,015
HKK	ja / nein			0,12
Nikotinabusus	ja / nein			0,26
Adipositas	ja / nein			0,34
Hypertonie	ja / nein			0,50
Familienanamnese	ja / nein			0,46
Alkoholabusus	ja / nein			0,81
Hypercholesterinämie	ja / nein			0,79
Diabetes mellitus	ja / nein			0,94
Geschlecht	m / w			0,22
IMT	(mm)			0,68

Bei der Untersuchung des Zusammenhanges zwischen den Einflussgrößen und der Gesamtänderung der Fließgeschwindigkeit ergaben sich keine statistisch

signifikanten Zusammenhänge ausser der Variablen Alter (Tabelle 4). Die OddsRatios für Alter war mit 0,93 kleiner als 1. Bei älteren Probanden war die Wahrscheinlichkeit für eine höhere Gesamtänderung von FV_{mean} also kleiner als bei jüngeren. Für alle anderen Einflussgrößen wurden Irrtumswahrscheinlichkeiten $p > 0,05$ berechnet.

Tab. 4 Resultat der logistischen Regressionsanalyse mit Gesamtänderung von FV_{mean} als abhängiger und Alter, Geschlecht, kardiovaskulären Risikofaktoren sowie IMT als unabhängigen Variablen. Angegeben ist die OddsRatio der in das Modell einbezogenen (oberhalb der Doppellinie) und nicht einbezogenen (unterhalb der Doppellinie) Parameter, das zugehörige 95% Konfidenzintervall sowie das p-Niveau jedes Parameters.

Einflussfaktor	Einheit	aOR	95 %-Konfidenzintervall	p-Niveau
Alter	(Jahre)	0,93	0,87 - 0,99	0,045
Hypertonie	ja / nein			0,18
Nikotinabusus	ja / nein			0,92
Geschlecht	m / w			0,13
Alkoholabusus	ja / nein			0,64
Adipositas	ja / nein			0,52
IMT	(mm)			0,074
Diabetes mellitus	ja / nein			0,97
Hypercholesterinämie	ja / nein			0,13
Familienanamnese	ja / nein			0,96
HKK	ja / nein			0,069

4. Diskussion

4.1 Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen zusammengefasst

Die vorliegende Studie diente der Untersuchung des Einflusses beginnender makroangiopathischer Veränderungen auf die zerebrovaskuläre Reservekapazität. Dazu wurden die Daten von 60 Probanden mit unterschiedlicher Intima-Media Verdickung (IMT) prospektiv erhoben und ausgewertet. Die Studienteilnehmer wurden in drei Gruppen unterschiedlicher IM-Dicke eingeteilt: Ohne Intima-Media Verdickung der ACC ($IMT \leq 0,8$ mm), mit beginnender Wandverdickung (IMT der ACC $0,8 - 1$ mm) und mit diffuser Wandverdickung (IMT der ACC > 1 mm). Die Probanden der ersten Gruppe (Kontrollgruppe) entsprechen einem Normalkollektiv (d.h. keine Zeichen der Arteriosklerose in den hirnersorgenden Gefäßwänden nachzuweisen), die der zweiten (Studiengruppe I) und dritten Gruppe (Studiengruppe II) dagegen Kollektiven mit beginnender Wandverdickung bzw. diffuser Wandverdickung. Die letzten zwei Gruppen befanden sich somit in einem beginnenden Stadium der Arteriosklerose.

In der Fachliteratur findet man Aussagen darüber, dass bei Patienten mit hämodynamisch wirksamen makroangiopathischen Veränderungen (Stenosen / Verschlüssen) der hirnersorgenden Arterien eine eingeschränkte CVR zu beobachten ist und dies wiederum mit einem höheren Schlaganfall-Risiko einhergeht. Unklar blieb jedoch bisher, ob auch eine beginnende Arteriosklerose, d.h. beginnende makroangiopathische Veränderung der Karotiden, mit einer reduzierten oder eingeschränkten CVR einhergeht.

Der Schwerpunkt der vorliegenden Studie lag in der Messung der CO_2 -Reaktivität, die ein Marker für die CVR ist. Um diesen Vorgang der CO_2 -Reaktivität zu betrachten, wurde bei allen Probanden die Hirndurchblutung mittels der CO_2 -Applikation stimuliert. Um eine größere Spannbreite der CO_2 -Reaktivität zu erfassen wurde das Atmen von CO_2 mit Hyperventilation verbunden. Es wurden drei Parameter bestimmt: der Anstieg vom Ausgangswert der FV_{mean} in der ACM in Prozent nach CO_2 -Applikation, der Abfall der FV_{mean} in der ACM in Prozent vom Ausgangswert nach Hyperventilation sowie die Gesamtspannbreite der FV_{mean} . Zwischen den Gruppen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied.

hinsichtlich Anstieg ($p = 0,89$), Abfall ($p = 0,085$) oder Gesamtspannbreite ($p = 0,72$) der CO_2 -Reaktivität laut dem Kruskal-Wallis-H-Test.

Auch in der Spearman-Korrelations-Analyse war keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der IMT und dem Anstieg der FV_{mean} ($p = 0,32$) nach CO_2 -Applikation oder der Gesamtspannbreite ($p = 0,75$) zu verzeichnen. Dies wurde dagegen bei der Untersuchung des Zusammenhanges zwischen den IMT-Messwerten und dem Abfall von FV_{mean} mit $p = 0,039$ beobachtet. Das heißt, je dicker die IMT, desto geringer der zu beobachtende Abfall der Fließgeschwindigkeit unter Hyperventilation.

Somit zeigen die erhobenen Befunde, dass eine beginnende Arteriosklerose mit allgemeiner Wandverdickung ohne begleitende höhergradige Stenosen der Karotiden nicht zu einer Einschränkung der CVR führt.

In der multivariaten Auswertung wurde der Einfluss von Alter, Geschlecht, zerebrovaskulären Risikofaktoren und IMT auf die Änderung der drei Parameter der FV_{mean} untersucht. Auf den Anstieg der FV_{mean} hatten das Alter sowie die IMT der Patienten einen statistisch signifikanten Einfluss. Bei älteren Patienten war die Wahrscheinlichkeit für einen höheren Anstieg der Fließgeschwindigkeit kleiner als bei jüngeren Patienten. Mit zunehmenden Werten der IMT stieg die Wahrscheinlichkeit für hohe Anstiege der mittleren Fließgeschwindigkeit unerwartet an. Auf die Gesamtspannbreite war das Alter als statistisch signifikante Einflussgröße nachweisbar. Je älter die Patienten desto geringer die Gesamtspannbreite.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das Alter gut mit der Wahrscheinlichkeit einer verminderten CVR korreliert, d. h. je höher das Alter, desto höher die Wahrscheinlichkeit einer verminderten CVR. Eine diffuse Arteriosklerose mit allgemeiner Wandverdickung ohne begleitende höhergradige Stenosen der Karotiden führt nicht zu einer reduzierten oder eingeschränkten zerebrovaskulären Reservekapazität.

Die zweite Fragestellung der Studie war es, den Zusammenhang zwischen den klassischen zerebrovaskulären Risikofaktoren und der zunehmenden IMT zu untersuchen. Dazu wurden die Risikofaktoren aller Teilnehmer erfragt und deren Verteilung in den Gruppen geprüft.

Die Mehrzahl (95%) der Untersuchten hatten mindestens einen der folgenden Risikofaktoren: Arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Adipositas, Nikotinabusus, Alkoholkonsum, positive Familienanamnese, sowie Herz-Kreislaufkrankungen. Unsere Ergebnisse zeigten eine erhöhte IMT bei Patienten mit den oben genannten Risikofaktoren im Vergleich zu Patienten ohne Risikofaktoren. Es gab statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen hinsichtlich der Faktoren arterielle Hypertonie ($p = 0,0029$) und Adipositas ($p = 0,0001$). In beiden Fällen war in der Kontrollgruppe der niedrigste, in der Studiengruppe II der höchste Anteil betroffener Probanden vorhanden (Tab. 1). Allerdings waren die Probanden des Normalkollektivs im Durchschnitt jünger als die der beiden anderen Gruppen. Die Unterschiede zwischen den Studiengruppen I und II waren für den Faktor Hypertonie statistisch nicht signifikant ($p = 0,052$), die Unterschiede hinsichtlich des Anteils adipöser Patienten dagegen deutlich signifikant nachweisbar ($p < 0,0001$). Hinsichtlich der anderen Risikofaktoren waren statistisch nachweisbare Unterschiede zwischen den Gruppen nicht gegeben. Der Vergleich der drei Untersuchungsgruppen hinsichtlich Alter und Geschlecht zeigte einen deutlichen und statistisch nachweisbaren Unterschied im Lebensalter ($p < 0,0001$). Das Alter korrelierte gut mit der IMT. Kein statistisch signifikanter Unterschied bestand hinsichtlich der Geschlechterverteilung. Es konnte auch kein Zusammenhang zwischen vorangehenden zerebralen bzw. kardialen Ereignissen und der IMT festgestellt werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Hypertoniker und übergewichtige Personen eine dickere IM-Schicht aufweisen als Nicht-Hypertoniker und Normalgewichtige. Das Alter korreliert gut mit der IMT.

4.2 Diskussion der Methodik

Verschiedene Methoden sind geeignet um die CVR zu bestimmen, wie z. B.: PET, SPECT, Xenon-CT und MRT. Die von uns angewandte TCD misst im Gegensatz zu den anderen genannten Methoden nicht direkt den zerebralen Blutfluss, sondern die Blutflussgeschwindigkeit und deren Änderungen in der ACM als Ausdruck der Widerstandsänderungen im arteriolen Stromgebiet. Sie ist eines der häufigsten, auch von anderen Autoren eingesetztes Verfahren zur Messung der zerebrovaskulären Reservekapazität [HAMANN G F 1992, MARKUS u. HARRISON 1992, THOMAS u. HARER 1992, WIDDER 1992, KLEISER 1992, PIEPGRAS 1990, MÜLLER 1992, FRAUNHOFER 2000, ARJONA 2005, MARSHALL 2006, HOF 2008]. Ihr Vorteil liegt in ihrem nichtinvasiven Charakter und der einfachen, leicht reproduzierbaren Durchführbarkeit [STOLL u. HAMANN G F 2002, WIDDER 2004].

1985 untersuchte die Arbeitsgruppe RINGELSTEIN et al. erstmals mittels der TCD die Diagnose intrakranieller Stenosen der distalen ACI und der ACM und ihrer Hauptäste. Mit transtemporaler und transorbitaler Beschallung konnten embolisierende oder hämodynamisch wirksame Stenosen der genannten Arterien diagnostiziert bzw. ausgeschlossen werden. Die Befunde wurden angiographisch kontrolliert und bestätigt. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die TCD-Sonographie als nichtinvasives Verfahren für die klinische Neuroangiologie von erheblicher Bedeutung ist [RINGELSTEIN 1985].

Als Provokationstest zur Stimulation der Hirndurchblutung wurde in unserer Arbeit der CO₂-Test verbunden mit der Hyperventilation angewandt. Zusammen mit dem Acetazolamid-Test ist er einer der etablierten Tests. Die Stimulation der Hirndurchblutung wird hier im Wesentlichen durch einen künstlich erzeugten Anstieg des arteriellen Partialdruckes der CO₂ oder durch das Medikament Azetazolamid erreicht [STOLL M, HAMANN G F, 2002, MARSHALL R S, 2006]. Die charakteristischen Punkte der CO₂-CBF-Kurve lassen sich anhand der jeweiligen Reaktion auf Hyper- und Hypokapnie definieren [WIDDER 1989]. Als Bezugsgröße gilt die mittlere Strömungsgeschwindigkeit in Ruhe, als Normwert werden $50 \pm 10\%$ angegeben [RINGELSTEIN 1988]. Ein Anstieg und Abfall von mehr als 15% deutet auf eine ausreichende CO₂-Reaktivität hin. Zeigt sich keine relevante Änderung sowohl unter Hyper- als auch Hypokapnie, liegt eine erschöpfte CVR vor [WIDDER 2004].

Mit Hilfe der TCD wurde zuerst der Abfall der mittleren Fließgeschwindigkeit (FV_{mean}) bei Hyperventilation in der ACM nach kurzer Normalatmung gemessen, danach der Anstieg der mittleren Fließgeschwindigkeit (FV_{mean}) bei CO_2 -Applikation (ebenfalls nach kurzer Normalatmung) sowie die Gesamtspannbreite der FV_{mean} bestimmt. Im Mittel wurde in der Kontrollgruppe ein Anstieg der FV_{mean} von $33,0 \pm 16,3\%$ (Normbereich 25-50%), ein Abfall der FV_{mean} von $36,7 \pm 9,9\%$ und eine Gesamtspannbreite von $69,7 \pm 17,0\%$ gemessen. Die Studiengruppen I und II erreichten im Mittel Werte von $31,7 \pm 15,3\%$ für den Anstieg der FV_{mean} , einen mittleren Abfall der FV_{mean} von $31,6 \pm 8,5\%$ und eine Gesamtspannbreite von $63,2 \pm 15,8\%$. Die erhobenen Daten sind vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Untersuchungsgruppen.

Diesen Test beschreibt auch RINGELSTEIN et al. (1988) in einer Arbeit über den Vergleich der CO_2 -Reaktivität bei gesunden Personen und Patienten mit Verschlüssen der ACI. Um eine größere Spannbreite der CO_2 -Reaktivität zu erfassen, verbanden sie das Atmen von CO_2 mit der Hyperventilation. Die gemessene Spannbreite war hier für gesunde Personen $87,8 \pm 16,0\%$ des Ausgangswertes in Ruhe, der Anstieg ausgehend von Normoventilation durch CO_2 -Inhalation 52,5% und der Abfall durch Hyperventilation 35,3% [RINGELSTEIN 1988]. KINDT et al. 1969 fanden einen relative Anstieg der FV_{mean} von 48% während 5%-iger oder 6,8%-iger CO_2 -Applikation.

YAMAGUCHI et al. (1979) fanden einen 35,5-44%-igen Abfall der CBF während Hyperventilation.

MÜLLER et al. (1992) verwendeten die TCD und den CO_2 -Test zur Messung der CVR bei Patienten mit Stenosen und Verschlüssen der ACI. Die Werte wurden in Korrelation zu den Werten von Normalpersonen und denen nach Karotisoperation gesetzt.

Auch andere Test-Verfahren eignen sich zur Erfassung der CVR. Viele Autoren befassten sich mit dem Vergleich zwischen den verschiedenen Methoden, etablierten sie und gaben Normwerte an. Breath-Holding Test (BHI) wurde in klinischen Studien mehrfach angewandt und kontrovers diskutiert [SILVESTRINI M, 2000, MARCUS H, 2001, CUPINI L M, 2001 ARJONA A, 2005]. MARCUS und HARRISON untersuchten 1992 mit der BHI-Methode die CVR bei Patienten mit Karotisstenosen. Die durch Luftanhalten erreichten Werte der Blutflussanstiege, zeigten eine gute Korrelation mit denen des klassischen CO_2 -Tests. Die CVR war bei diesen Patienten eingeschränkt

[MARCUS 1992]. Der Normwert der CVR für die BHI-Methode ist $1,2 \pm 0,6\%$ [MARCUS u. HARRISON 1992].

RINGELSTEIN et al. (1992) gibt bei einem Vergleich des CO₂-Inhalationstests mit dem Azetazolamidtest größere Flusssteigerungen bei der CO₂-Inhalation an. Der Normwert der CVR für den Azetazolamid-Test ist $38 \pm 15\%$ [WIDDER 1994].

In einer anderen Untersuchung wurden ebenfalls signifikant größere Anstiege der FV_{mean} in den Atemtests gegenüber dem Azetazolamidtest beobachtet. Dies erklärt sich möglicherweise dadurch, dass ein pCO₂-Anstieg einen größeren Reiz für die Erweiterung der zerebralen Arteriolen darstellt. Der Vergleich der Atemteste untereinander ergab einen tendenziell größeren Anstieg beim Luftanhalten nach maximaler Inspiration (FV_{mean} -Anstieg: $72,2 \pm 29,8\%$) [STOLL 1994]. Der Normwert der CVR für den Apnoe-Hyperventilationstest ist $> 15\%$ Anstieg oder Abfall [WIDDER 1992].

In einer späteren Studie wurde der Vergleich des Breath-holding-Tests mit dem Azetazolamid-Test bezüglich der Blutflussanstiege angestrebt. Es zeigten sich vergleichbare Werte in beiden Tests [STOLL 1996]. Als Normwert konnte bei gesunden Probanden beim Luftanhalten nach tiefer Inspiration ein Anstieg von $40,2 \pm 19,3\%$ gemessen werden.

Die Bestimmung der CVR kann durch verschiedene Methoden erfolgen. Der Apnoe-Test ist gegenüber dem Azetazolamid-Test weniger zeit- und arbeitsaufwendig. Ziel der Studie von NOLTE et al. (2002) war es herauszufinden, ob die zwei Methoden Breath-Holding und Azetazolamid-Test hinsichtlich des Nachweises einer Beeinträchtigung der zerebralen Hämodynamik zu übereinstimmenden Ergebnissen führen. Es wurden bei 19 Patienten mittleren Alters bilateral die FV_{mean} der ACM ipsilateral und kontralateral zu einer unilateralen, hochgradigen Stenose ($>80\%$) oder Verschluss der ACI gemessen. Beide Verfahren wiesen in ähnlicher Häufigkeit eine pathologische CVR nach [NOLTE 2003].

1998 wurde von der Arbeitsgruppe STOLL et al. die CVR-Bestimmung mittels der Hand-gripping-Tests durchgeführt. Bei Normalpersonen konnte durch bilaterale Handbewegungen ein Anstieg von $18,0 \pm 6,3\%$ in der ACM erreicht werden. Im Vergleich zum Acetazolamid oder zum CO₂-Test war dies ein deutlich geringerer Anstieg. Bei Patienten mit Karotisstenosen, bei denen der Acetazolamid-Test ein erheblich eingeschränktes zerebrovaskuläre Reservekapazität zeigt, wird durch

bilaterales Hand-gripping ein geringerer Anstieg in der poststenotischen ACM gemessen [STOLL 1998]. Dies kann auf die andersartige Stimulation, das Vaso-neural-coupling, zurückgeführt werden. Hiermit können die Arteriolen nicht so weit dilatiert werden, als das durch Acetazolamid möglich ist. So weit wie es für den Bedarf an Perfusion erforderlich ist. Ist bei diesem Test kein Anstieg der Blutflussgeschwindigkeit zu verzeichnen, so deutet das auf eine hochgradig eingeschränkte CVR hin. Diese Methode eignet sich deshalb nicht als Screening-Untersuchung.

KLEISER et al. (1992) bestimmten mit Hilfe der TCD die CVR bei 84 Patienten mit Migräne und 30 kopfschmerzfreien Probanden. Die CO₂-Reaktivität war bei den Kontrollpersonen mit $23,4 \pm 3,3\%/Vol\%$ CO₂ niedriger als bei den vier Migränegruppen mit dem Mittelwert $27 \pm 5,3\%$. Der Normwert der CVR für die Methode der normierten CO₂-Reaktivität (NCR) ist $24 \pm 7\%/Vol.\% \text{ CO}_2$ [WIDDER et al. 1986].

THOMAS und HARER (1992) führten in ihrer Studie „Veränderungen der zerebralen Durchblutung während kognitiver Aktivität“ bei 38 gesunden Probanden, 31 Rechtshändlern (RH) und 7 Linkshändlern (LH), die simultane Messung der Flussgeschwindigkeiten beider Aa. cerebri mediae während mentaler Sprachverarbeitung und beim visuellen Vergleich von Gesichtern durch.

Sie konnten feststellen, dass kognitive Aktivierung zu einer bilateralen Flussgeschwindigkeitszunahme in den durch die ACM perfundierten Hirnarealen führt. Seitendifferenzen sind hier Ausdruck der hemisphärenspezifischen kortikalen Aktivierung.

Mögliche Fehlerquelle bei der dopplersonographischen Bestimmung der CVR sind unbeabsichtigte Veränderungen der Schallsondenposition und des Beschallungswinkels. Deshalb empfiehlt es sich, die Messungen mit einer am Kopf fixierten Sonde durchzuführen. Daraus ergibt sich auch der Vorteil der simultanen Untersuchung auf beiden Seiten, womit Seitenunterschiede direkt erkannt werden können. Diese Vorgehensweise wurde auch in unserer Arbeit gewählt. Die Ergebnisse sind vergleichbar mit denen in der Fachliteratur.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Einfluss der Intima-Media Thickness (IMT) auf die zerebrovaskuläre Reservekapazität

Bisherige Studien verschiedener Arbeitsgruppen, die sich mit dem Einfluss atherosklerotischer Veränderung der ACI oder ACC, (die zur Stenose bzw. zum Verschluss des Gefäßes führen) auf die CVR beschäftigten, konnten belegen, dass Patienten mit einer eingeschränkten CVR eine höhere Schlaganfall-Wahrscheinlichkeit hatten im Vergleich zu Patienten ohne CVR-Einschränkung [STOLL M, HAMANN G F 2002, WIDDER 2004]. Über den Einfluss diffuser Arteriosklerose mit allgemeiner Wandverdickung ohne begleitende höhergradige Stenosen oder Verschlüssen der Karotiden auf die CVR ist dagegen wenig bekannt. Hier setzte die vorliegende Studie an.

Aus den vorliegenden Daten konnte in der Spearman-Korrelations-Analyse ein Zusammenhang zwischen den IMT-Messwerten und dem Abfall von FV_{mean} nachgewiesen werden ($p = 0,039$). Dieser Zusammenhang war umgekehrt proportional, das heißt je dicker die IMT, desto geringer der zu beobachtende Abfall der Fliesgeschwindigkeit. Da sich gleichzeitig der Zusammenhang zwischen der IMT und dem Anstieg der FV_{mean} nach CO_2 -Applikation als statistisch nicht signifikant erwies, würde dies bedeuten, dass eine IMT-Zunahme nur die Vasokonstriktion beeinträchtigt, was physiologisch nicht zu erklären ist [WIDDER 1995].

Weiterhin konnte in der multivariaten Auswertung eine gute Korrelation zwischen dem Alter und einer verminderten zerebrovaskulären Reservekapazität beobachtet werden.

Die Analyse lässt nacheinander folgende Aussagen schlussfolgern:

- Das Alter korreliert gut mit der Wahrscheinlichkeit einer verminderten CVR.
D. h. je höher das Alter desto höher die Wahrscheinlichkeit einer verminderten CVR.
- Das Alter korreliert gut mit der IMT. Das legt die Vermutung nahe, dass die IMT gut mit der Wahrscheinlichkeit einer verminderten CVR korreliert. Das wurde jedoch durch die Analyse nicht bestätigt.
- Eine diffuse Arteriosklerose mit allgemeiner Wandverdickung ohne begleitende höhergradige Stenosen der Karotiden führt nicht zu einer reduzierten zerebrovaskulären Reservekapazität oder, anders ausgedrückt,

eine IMT - Zunahme als Ausdruck der Makroangiopathie geht nicht mit einer Einschränkung der CVR einher.

Ähnliche Ergebnisse erzielten KASTRUP et al. (1998). Sie konnten mittels der transkraniellen Dopplersonographie nachweisen, dass die zerebrovaskuläre Reaktivität mit zunehmendem Alter bei Frauen signifikant abnahm, bei Männern aber nicht.

Auch andere Studien bestätigen bzw. unterstützen z.T. unsere Ergebnisse.

So wurden in einer Pilotstudie 137 TCD-Ableitungen der ACM in Normo- und Hyperkapnie bei 74 Patienten mit z.T. beidseitigen Stenosen und Verschlüssen der ACI durchgeführt. Zur Stimulation der Hirndurchblutung wurde der CO₂-Test verwendet. Bekannt ist, dass bei maximaler Erweiterung der zerebralen Arteriolen eine Erhöhung des Blut-pCO₂ keine weitere Vasodilatation und damit auch keine weitere Erhöhung der Blutströmung in den zuführenden Hirnbasisarterien bewirkt. In diesem Fall wird von einer eingeschränkten CVR gesprochen. Die Studie ergab, dass nahezu alle CO₂-Reaktivitäten bei unauffälligen Karotiden sowie bei Stenosen (weniger 80%) unabhängig von der Symptomatik oberhalb des Schwellenwertes von 17% lagen. Dies ergibt sich daraus, dass eine IMT - Zunahme als Ausdruck der Makroangiopathie nicht mit einer Einschränkung der CVR einhergeht. Die höhergradigen Stenosen und Verschlüssen (nahezu alle symptomatischen Karotiden) finden sich unterhalb des Schwellenwertes. Diese Patienten weisen damit eine eingeschränkte CVR auf [WIDDER 2004].

STOLL et al. (1996) untersuchten die zerebrovaskuläre Reservekapazität mittels transkranieller Doppersonographie und Breath-Holding-Test an 36 Patienten, die an einer unilateralen, symptomatischen Stenose oder Okklusion der ACI erkrankt waren. Sie fanden, dass die CVR bei hochgradigen Verschlüssen deutlich vermindert war.

MÜLLER et al. (1992) untersuchten mittels der TCD bei 48 Patienten mit hochgradigen Stenosen oder Verschlüssen der ACI die Flussgeschwindigkeiten während CO₂-Belastung in der ACM in Ruhe und unter Hypercapnie. Die Ergebnisse wurden mit denen eines altersentsprechenden Normalkollektivs verglichen. Sowohl bei Patienten mit hochgradigen Stenosen als auch bei denen mit Verschlüssen der ACI ergab sich gegenüber dem Normalkollektiv ein signifikant erniedrigter CVR. Nach Karotisoperation zeigten wiederholte Kontrollen mit dem Doppler-CO₂-Test eine stufenweise Verbesserung der VMR im Stromgebiet der ipsilateralen ACM.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass mit Hilfe der TCD-Sonographie unter CO₂-Belastung grenzwertig kompensierte Gefäßareale identifiziert werden können und damit Aufschluss über die hämodynamische Wirksamkeit von Stenosen extrakranieller hirnversorgender Gefäße geben können.

FRAUNHOFER et al. (2000) untersuchten mittels TCD die Aussagefähigkeit der Messung der CO₂-Reservekapazität bezüglich der Hirnperfusion bei 40 Patienten mit hochgradigen Karotisstenosen und durch die Beobachtung des Langzeitverlaufs den Einfluss der Karotisoperation auf die Vasomotorenkapazität. Wiederholte Kontrollen der CVR zeigten eine Verbesserung der VMR im Stromgebiet der ipsilateralen ACM. Verschiedene prospektive Studien konnten zeigen, dass Patienten mit erschöpfter zerebrovaskulärer Reservekapazität ein deutlich erhöhtes Schlaganfallrisiko besitzen. Daraus ergibt sich eine zunehmende Bedeutung der CVR-Bestimmung für die klinische Praxis [KLEISER u. WIDDER 1992, POWERS 1991, YONAS et al. 1993].

Stenosen bzw. Verschlüsse der ACI bedeuten somit ein erhöhtes Schlaganfallrisiko. Ein Verschluss der ACI ist ein Indiz für eine erhöhte Mortalitätswahrscheinlichkeit bzw. Invaliditätswahrscheinlichkeit bei Überlebenden eines Schlaganfalls [PACIARONI 2000].

1992 konnten KLEISER und WIDDER in einer prospektiven Studie über 38 Monate die enge Korrelation zwischen einer eingeschränkten CVR und der Inzidenz hämodynamischer Schlaganfälle zeigen. Sie untersuchten die CVR mittels TCD und CO₂-Tests bei 85 Patienten (46 asymptomatisch und 39 symptomatisch) mit ACI-Verschluss. Sie beobachteten, dass Patienten mit deutlich eingeschränkter CVR signifikant häufiger an einem ipsilateralen Schlaganfall erkrankten, als die mit lediglich verminderter oder normaler CVR. Die Gruppe mit normaler CO₂-Reaktivität entwickelte zu 8% ipsilateral transiente Symptome und keine Schlaganfälle. 32% der Patienten mit verminderter oder erschöpfter CVR litten an ipsilateral zerebrovaskulären Ereignissen, wie TIA und Schlaganfall.

YONAS et al. (1993) registrierten während eines Follow-up Zeitraums bei 16 Patienten mit eingeschränkter CVR 5 Schlaganfälle, während sich bei 25 Patienten mit normaler CVR kein Schlaganfall ereignete.

WEBSTER et al. (1995) untersuchten 64 Patienten mit symptomatischem ACI-Verschluss mittels des Xenon-CT-Verfahrens vor und nach Acetazolamid-Gabe. 26% der Patienten mit eingeschränktem CVR erlitten während des

Nachbeobachtungszeitraums von 19 Monaten einen Schlaganfall. Von der Gruppe der Patienten mit intakter CVR erlitt keiner einen Schlaganfall.

KAPELLE et al. (2002) konnten anhand ihrer Untersuchungen zeigen, dass Patienten mit ACI-Stenose und pathologischem CVR ein hohes Schlaganfallrisiko von ca. 10% pro Jahr haben. Auch Schlaganfallpatienten, die im TCD eine niedrige CVR aufweisen, haben ein erhöhtes Risiko erneut einen ischämischen Infarkt zu erleiden [WIDDER 1989, KARNIK 1992].

Eine Meta-Analyse von 20 Verlaufsstudien bei Patienten mit ischämischen zerebrovaskulären Ereignissen in Zusammenhang mit einem ACI-Verschluss zeigte ein jährliches Schlaganfallrisiko von 5,5% und ein Risiko für einen ipsilateralen Schlaganfall von 2,1% pro Jahr. Die Analyse von 6 Studien, in denen zusätzlich, die zerebrale Hämodynamik (mittels PET, SPECT oder TCD) mitbestimmt wurde ergab, dass bei Patienten mit einer verminderten CVR das Schlaganfallrisiko deutlich höher liegt: das jährliche Schlaganfallrisiko beträgt hier für alle Schlaganfälle 12,5%, für die ipsilateralen Schlaganfälle 9,5%. Diese Ergebnisse untermauern die schlechtere Prognose von Patienten mit eingeschränkter CVR.

Eine weitere Analyse von 3 Studien, die den Schweregrad der Einschränkung der Perfusionsreserve differenzierte, ergab, dass Patienten mit hoher Beeinträchtigung der Hämodynamik eine wahrscheinlich noch schlechtere Prognose aufweisen. Das jährliche Risiko für alle Schlaganfälle lag hier bei 41,4% und für die ipsilateralen Anfälle bei 31,0% [KLIJN 1997].

Schon 1992 konnten WIDDER et al. nach langjähriger Arbeit folgende Aussage bestätigen: die Bestimmung der CVR durch TCD oder andere Methoden wie PET, SPECT oder Xenon-CT mit der CO₂- oder Acetacolamid-Stimulation, ermöglicht quantitative Aussagen über die Beeinträchtigung der Hirndurchblutung bei Karotisstenosen und Verschlüssen.

Dieser Aussage lagen folgende Ergebnisse zugrunde

- Patienten mit Stenosen der ACI und verminderter CVR haben nach operativer Entfernung der Stenosen regelmäßig eine CVR-Normalisierung.
- Bei Patienten mit Karotisverschlüssen und stark verminderter CVR kam es in den Monaten vor der Untersuchung signifikant häufiger zu ipsilateralen Schlaganfällen.
- Zwischen einer pathologischen CVR und dem Vorhandensein hämodynamischer Infarkte im CCT besteht eine enge Korrelation.

- Bei Patienten mit Karotisverschluss und erschöpfter CVR ist ein deutlich erhöhtes Schlaganfallrisiko zu verzeichnen.

Andere Untersuchungen konnten zeigen, dass bei zerebraler Arteriosklerose oder Hirninfarkt die zerebrovaskuläre CO₂-Aktivität vermindert ist.

Auch bei Patienten deren klinischer Zustand nach einem Schlaganfall stark verbessert ist, besteht ein hohes Risiko für ein erneutes ischämisches Ereignis. Ein Folgeereignis hängt dabei nicht nur vom Vorhandensein einer Stenose oder eines Verschlusses ab sondern ganz besonders auch von der CVR. Bei Patienten mit symptomatischem Karotisverschluss und eingeschränkter CVR ist das Risiko, erneut an einem Schlaganfall zu erkranken, erhöht. Bei denen mit erhaltener CVR ca. 4-6% [KLIJN 1997, VERNIERI 1999].

YAMAUCHI et al. (1996) beobachteten 40 Patienten mit symptomatischem ACI oder ACM-Verschluss mittels PET. Sie kamen zu dem Schluss, dass Patienten mit einer erhöhten Sauerstoffextraktionsfraktion besonders gefährdet sind einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden.

In neueren Studien stellte man sich die Frage nach dem medikamentösen Einfluss z.B. von Statinen auf die CVR. In unserer Untersuchung konnte diesbezüglich aufgrund zu geringer Fallzahlen keine statistische Auswertung gemacht werden. Gezeigt werden konnte, dass Statine, vermutlich über Modulation der Genexpression, die CVR des Gehirns erhöhen. Dabei wird die NO-Oxidase des Endothels und der Thrombozyten aktiviert und andere Stoffwechselprodukte fallen aus [HOF 2007]. So wurde in ihrer Studie untersucht, ob eine prophylaktische Einnahme von Pravastatin auch bei Gesunden die zerebrale Vasoreaktivität erhöht, da in der klinischen Praxis dieses Phänomen sowohl bei symptomatischen als auch bei Patienten mit Schlaganfallrisikoprofil beobachtet wurde. Es konnte gezeigt werden, dass unter Pravastatin-Gabe die CVR signifikant anstieg. Angesichts der Tatsache, dass die Untersuchung mittels Ultraschall durchgeführt wird, der CO₂-Test nicht-invasiv ist und Statine prinzipiell sehr gut verträglich sind, könnte dies von Bedeutung für die klinische Praxis sein.

Die Grundhypothese unserer Studie, dass zunehmende IMT-Werte noch in einem Anfangsstadium der Arteriosklerose mit einer Einschränkung der zerebrovaskulären

Reservekapazität einhergehen, konnte nicht bestätigt werden. In den drei Gruppen bestanden jedoch unterschiedliche Voraussetzungen hinsichtlich der Adipositasprävalenz und des mittleren Lebensalters. Die Kontrollpersonen waren im Durchschnitt jünger, schlanker und gesünder im Vergleich zu den Probanden der Studiengruppen I und II. Obwohl die Kontrollpersonen gesünder als die in den Gruppen I und II waren, wurde kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Hauptfrage der Studie festgestellt. Diese Tatsache unterstützt noch mehr das negative Ergebnis der Studie, dass eine diffuse Arteriosklerose mit allgemeiner Wandverdickung ohne begleitende höhergradige Stenosen der Karotiden nicht zu einer reduzierten CVR führt.

Die Kontrollpersonen waren jünger und somit Gefäßgesünder, denn es wurden für die Studie zum Vergleich auch drei unterschiedliche IMT-Größen gesucht. Ältere Probanden hatten auch höhere IMT-Werte. Probanden im fortgeschrittenen Alter und mit zu der Kontroll- oder ersten Gruppe passenden IMT-Werten wurden nur wenige gefunden. Deswegen ist es möglich, dass in der statistischen Auswertung der Effekt des Alters überbetont wird. (Oder mit zunehmendem Alter zu einer physiologischen Zunahme der IMT kommt.) Insgesamt waren nur wenige geeignete Probanden für die Studie zu rekrutieren. Messfehler erscheinen wenig wahrscheinlich, da die Werte im Normbereich liegen und mit denen der Fachliteratur vergleichbar sind.

4.3.2 Zerebrovaskuläre Risikofaktoren

Zahlreiche Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen den klassischen zerebrovaskulären Risikofaktoren und der IMT der Karotiden und zeigten, dass die zerebrovaskulären Risikofaktoren eine kontinuierliche Zunahme der IMT bewirken [SALONEN 1991, VELLER 1993, MANNAMI 1997, CHAMBLESS 2002, LORENZ 2006, LORENZ 2007, ALT 2008, SCHUCHERT 2008]. Eine nachweisbare Verdickung der IMT kann somit als ein frühes Stadium der Arteriosklerose angesehen werden [GROBBEE 1994, HEISS 1991, SALONEN R. 1991, BOTS 1997, O'LEARY 1992, OBERSEIDER 1999, 2003]. Diese Aussage wurde auch durch unsere Ergebnisse bestätigt. Die Patienten mit den oben genannten Risikofaktoren zeigen eine erhöhte IMT im Vergleich zu Kontrollpersonen. Die hier gewonnenen Daten eignen sich allgemein bekannte Zusammenhänge erneut zu belegen.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen ergaben sich in unsere Arbeit nur hinsichtlich der Faktoren arterielle Hypertonie und Adipositas. Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten BOTS et al. (1993) bei der Auswertung einer Studie, die sich mit den Faktoren mit Einfluß auf die IMT beschäftigte. Sie fanden ebenfalls heraus, dass die IM-Schicht bei Hypertonikern dicker als bei Nicht-Hypertonikern war.

BALDASSARRE et al. (2000) fanden in einer Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen der IMT und dem systolischen Blutdruck, der Blutglukose, dem Gesamtcholesterin und den Triglyzeriden. In der Studie wurden Männer und Frauen mittleren Alters (Mittelwert 54,6 Jahre) einbezogen.

ALT untersuchte im Jahr 2008 den Einfluß atherogener Risikofaktoren auf die Intima-Media-Thickness (IMT) und Intima-Media Rauheit (IMR) der ACC bei Kindern und Jugendlichen mit und ohne Hypercholesterinämie mittels der Gefäß-Sonographie. Sie konnte nachweisen, dass junge Patienten mit erhöhten LDL-Cholesterin-Werten beginnende atherosklerotische Veränderungen der ACC im Vergleich zu Altersgenossen mit günstigem Lipidprofil zeigten, also erhöhte IMT-Werte. Diese Studie wies auch Korrelationen von systolischem RR sowie den gerinnungsinduzierenden Faktoren F VIII und vWF mit der IMT und der IMR nach.

Viele vorangehende Studien zeigten eine hohe Korrelation zwischen Alter und IMT [FROST 1998, OBERSEIDER 1999, 2003]. Auch in unserer Studie zeigte das Alter der Studienteilnehmer eine gute Korrelation mit der IMT, d.h. mit zunehmendem Alter zeigten die Probanden auch eine dickere IM. HOMMA et al. (2001) fanden eine lineare Zunahme der IMT mit dem Alter in allen Altersgruppen (21-105 Jahre).

FROST et al. (1998) konnten in einer Studie mit jungen gesunden Probanden aus der Allgemeinbevölkerung keine geschlechtsspezifischen Unterschiede der IMT feststellen. Auch in unserem Kollektiv fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied diesbezüglich.

OBERSEIDER et al. (2003) untersuchten 121 Patienten und Probanden. Unter anderem konnten sie bei allen Patienten mit zerebrovaskulären Risikofaktoren eine erhöhte IMT im Vergleich zu Patienten ohne Risikofaktoren beobachten. Verglichen mit unseren Ergebnissen fanden sie ähnliche statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich des Faktors arterielle Hypertonie. Auch konnten sie eine gute Korrelation zwischen dem Alter und der IMT feststellen. Abweichungen zu unserer Studie gab es insofern, als sie statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich eines bestehenden Diabetes mellitus fanden, während unsere Ergebnisse einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Risikofaktors Adipositas zeigten. OBERSEIDER et al. konnten bei Männern zudem eine signifikant dickere IM-Schicht als bei Frauen nachweisen. Auch dies war bei unseren Ergebnissen nicht zu verzeichnen. Diese Abweichungen könnten z.B. mit Unterschieden der Fallzahlen beider Studien zusammenhängen.

Eine im Jahr 2007 veröffentlichte Meta-Analyse-Studie untersuchte den Zusammenhang von erhöhter Intima-Media-Thickness und später auftretender Arteriosklerose bedingter Erkrankungen. Es wurden die Ergebnisse von 8 großen Studien zwischen 1993 und 2006 analysiert. Insgesamt wurden 37 000 Personen in der Untersuchung einbezogen, die im Durchschnitt über einen Zeitraum von 5,5 Jahren beobachtet wurden. Die Ergebnisse zeigen, dass eine Erhöhung der IMT um 0,1mm das Risiko eines Myokardinfarktes von 10% auf 15% und das Risiko eines ischämischen Hirninfarktes von 13% auf 18% erhöhte [LORENZ et al. 2007].

MOWBRAY et al. (1997) untersuchten in der Edinburgh Artery Study unter anderem auch die Fragestellung, ob kardiovaskuläre Risikofaktoren für eine frühzeitige

Arteriosklerose der Arteria carotis verantwortlich sind. Zur Anfang fand eine Basisuntersuchung statt, bei der die Probanden bezüglich ihrer Risikofaktoren, z.B. Blutdruck, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Anzahl der Zigaretten pro Tag, Alkoholkonsum, etc., befragt wurden. Fünf Jahre später erfolgte die Bestimmung der IMT der ACC. Die Bestimmung der Werte von 1106 Probanden im Alter zwischen 60 und 80 Jahren führte zu dem Ergebnis, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren die IMT deutlich beeinflussen. Sie fanden zudem bei Frauen unterschiedliche IMT-Werte als bei Männern. Bei Männern bestand eine Korrelation zwischen lebenslangem Rauchen und der Zunahme der IMT. Bei Frauen lag eine Korrelation zwischen IMT, dem systolischen Blutdruck und dem HDL (high density lipoprotein) vor. Wurden sämtliche Variablen in der Analyse zusammengefasst, war zu erkennen, dass Raucherjahre und die Ratio HDL/Cholesterin verantwortlich waren für eine frühe Arterioskleroseentwicklung bei Männern. Im Vergleich hierzu führte bei Frauen Alkoholkonsum, systolischer Blutdruck und das Verhältnis HDL/Cholesterin zu einem Wachstum der IMT.

Andere Arbeitsgruppen berichteten über fehlende Korrelation zwischen den zerebrovaskulären Risikofaktoren bei älteren Patienten und der IM-Thickness:

In der Studie von FABRIS et al. (1994) wurde die Ausprägung der Arteriosklerose in den Karotiden und der Zusammenhang zu den konventionellen kardiovaskulären Risikofaktoren in verschiedenen Altersgruppen (18 bis ≥ 75 Jahre) untersucht. Alter, Nikotinabusus, und Gesamtcholesterin korrelierten zunächst gut mit der IMT in allen Altersgruppen. In der schrittweisen Regressionsanalyse mit Berücksichtigung des Alters fiel jedoch auf, dass bei den älteren Patienten (≥ 65 Jahre) Nikotinabusus und Gesamtcholesterin nicht länger mit der Arteriosklerose in der Karotis zusammenhing.

Auch in unserer Studie konnten einige der konventionellen Risikofaktoren (Hypercholesterinämie, Nikotinabusus, Alkoholkonsum, Diabetes mellitus, positive Familienanamnese und Herz-Kreislauf-Erkrankungen) nicht signifikant mit der IMT in Zusammenhang gebracht werden.

Möglicherweise liegt das am Studiendesign mit einer unausgeglichene Besetzung der verschiedenen Gruppen. Um dieses Ungleichgewicht zu vermeiden wäre es sinnvoll eine größere Fallzahl von Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren in Verlaufsstudien zu untersuchen.

Untersuchungen zufolge [BOTS 1997 SALONEN 1991, PERSSON 1994] ist die IMT der ACC ein prognostischer Faktor für arteriosklerotische Läsionen auch in andere Gefäßregionen z.B. Koronar- und Femoralarterien. Von O'LEARY et al. (1999) kam daher der Vorschlag die IMT in die Liste der zerebrovaskulären Risikofaktoren aufzunehmen.

CRAVEN et al. (1990) beschäftigten sich damit, ob ein Zusammenhang zwischen arteriosklerotisch veränderten Karotiden eines Menschen und dem Zustand seiner Koronararterien besteht. Sie fanden heraus, dass bei Patienten ab dem 50. Lebensjahr das Ausmaß der Arteriosklerose der Karotis streng mit einer KHK verknüpft ist und dass es ebenfalls ein Indikator einer koronaren Herzerkrankung (KHK) ist [CRAVEN 1990].

Auch die IMT der distalen ACC nimmt schon im frühen Stadium der Arteriosklerose zu [PERSSON 1994] und kann als prognostischer Faktor für spätere arteriosklerotische Komplikationen dienen. z.B. hatten Patienten mit einer Zunahme der IMT dieser Gefäßregion ein erhöhtes Risiko für koronare Ischämien [HODIS 1998].

Unsere Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit vorangegangenen koronaren oder zerebralen Ereignissen wie z.B. Herz- oder Hirninfarkten und denen ohne vorherige vaskuläre Ereignisse, hinsichtlich der IMT-Werten. So kann diskutiert werden, dass in den Gruppen lediglich beginnende Veränderungen vorlagen, die retrospektiv keine erhöhten Raten für Hirn- oder Herzinfarkte aufweisen, möglicherweise aber insbesondere die Gruppe II prospektiv hierfür ein erhöhtes Risiko aufweisen könnte, dies aber in dieser Studie nicht untersucht wurde.

Zusammenfassend können wir sagen, dass die IMT unseren Ergebnissen zufolge bei Patienten mit vorangehenden zerebralen bzw. kardialen Ereignissen und Kontrollpersonen vergleichbar ist.

Einige Studien haben auch Hinweise auf die Bedeutung der CRP bei Atherosklerose – bedingten Erkrankungen gegeben [GOODMAN 2005, CAO 2007]. Das C-reaktive Protein gehört zu den Akute-Phase-Proteinen. Sie werden von der Leber synthetisiert und markieren entzündliche Prozesse. Das CRP besitzt neben einer proinflammatorischen Wirkung auch proatherogene Effekte. Unter ihrem Einfluß werden vermehrt Adhäsionsmoleküle und Zytokine ausgeschüttet. Auch die Bildung von reaktiven Sauerstoffmolekülen und die Aufnahme oxidierter LDL-Partikel werden begünstigt. Die genauen molekularen Mechanismen, wie CRP an der Atherogenese mitwirkt, sind noch nicht geklärt.

Die Relevanz des CRP als atherogener Risikofaktor wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Trotzdem haben oben genannte Studien eine Korrelation zw. der CRP-Konzentration und einer progredienten atherosklerotischen Gefäßalteration festgestellt. Nachgewiesen wurde, dass erhöhte CRP-Konzentrationen mit einem Fortschreiten der Atherosklerose, gemessen an der zunehmenden Intima-Media-Dicke der ACC einhergehen.

CAO et al. (2007) konnten auch in ihrer „Cardiovascular Health Study“ die Bedeutung des CRP als Risikofaktor für die Entstehung atherosklerotischer Erkrankungen aufzeigen. Während eines 10-jährigen Follow-up wurde die Progredienz der IMT der ACC und die Inzidenz ischämischer Infarkte an 5417 Studienteilnehmer beobachtet und in Korrelation zu CRP-Konzentrationen gesetzt. Festgestellt wurde, dass erhöhte CRP-Werte mit einer erhöhten Inzidenz an Schlaganfällen zu erkranken einhergehen.

Neben den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wurden von verschiedenen Autoren auch andere Faktoren untersucht und beschrieben, die Einfluss auf die IMT nehmen können. Laut diesen Studien können Faktoren wie genetische Disposition, ethnische Unterschiede, sozioökonomische Aspekte, mentale und Umwelteinflüsse eine Zunahme der IMT bewirken [DUGGIRALA 1996, HOWARD 1993, MARKUS 2001].

5. Zusammenfassung

„Einfluss der pathologischen Intima-Media-Dicke auf die zerebrovaskuläre Reservekapazität“

Einleitung: Die zerebrovaskuläre Reservekapazität (CVR) wird bisher vor allem zur Beurteilung der hämodynamischen Relevanz von Stenosen oder Verschlüssen hirnversorgender Arterien (ACI-, ACC-, ACM-Stenosen) herangezogen. Bekannt ist, dass Stenosen und Verschlüsse hirnversorgender Arterien zu einer eingeschränkten CVR führen und Patienten mit einer eingeschränkten CVR eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, einen Schlaganfall zu erleiden. Eine IMT-Zunahme kann als ein frühes Stadium der Arteriosklerose angesehen werden und mittels der B-Bild-Sonographie dargestellt werden. Unklar blieb bislang, in welchem Zusammenhang eine beginnende makroangiopathische Veränderung der Karotiden, d.h. eine IMT-Zunahme, und die CVR stehen. Daher war das Ziel dieser Studie, den Einfluss einer IMT-Zunahme auf die zerebrovaskuläre Reservekapazität zu untersuchen sowie einen Zusammenhang zwischen den klassischen zerebrovaskulären Risikofaktoren und der IMT der A. carotis communis (ACC) zu beweisen.

Patienten und Methoden: In die Studie wurden 60 Probanden ohne hämodynamisch relevante Stenosen oder Verschlüsse der hirnversorgenden Arterien und ohne kardiale Emboliequelle einbezogen. Mit der B-Bild-Sonographie wurden die Intima-Media Thickness der distalen ACC untersucht und mittels der TCD die CVR bestimmt. Die Studienteilnehmer wurden in drei Gruppen der IM-Dicke eingeteilt: die erste Gruppe ohne Intima-Media Verdickung der ACC ($IMT \leq 0,8 \text{ mm}$), die zweite mit beginnender Wandverdickung ($IMT \text{ der ACC } 0,8 - 1 \text{ mm}$) und die dritte mit diffuser Wandverdickung ($IMT \text{ der ACC } > 1 \text{ mm}$). Als Testmethode zur Bestimmung der CVR wurde der CO_2 -Test verwendet. Durch die Anwendung der Hyperventilation wurde eine größere Spannbreite der CO_2 -Reaktivität erreicht. Die klassischen zerebrovaskulären Risikofaktoren wie Alter, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, positive Familienanamnese, Nikotinabusus wurden mittels eines Fragebogens erhoben.

Ergebnisse: Von jedem Probanden wurden drei Parameter bestimmt: der prozentuale Anstieg der FV_{mean} in der ACM nach CO_2 -Applikation, der prozentuale Abfall der FV_{mean} in der ACM nach Hyperventilation sowie die Gesamtspannbreite der FV_{mean} . Zwischen den Gruppen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied

(Kruskal-Wallis-H-Test) hinsichtlich des Anstieges ($p = 0,89$), des Abfalls ($p = 0,085$) oder der Gesamtspannbreite ($p = 0,72$) der FV_{mean} .

Auch in der Spearman-Korrelations-Analyse war keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der IMT und dem Anstieg der FV_{mean} sowie der Gesamtspannbreite zu verzeichnen ($p = 0,32$). Nur für den Abfall von FV_{mean} konnte mit $p = 0,039$ ein statistisch bedeutsamer Zusammenhang beobachtet werden. In der multivariaten Auswertung wurde der Einfluss von Alter, Geschlecht, zerebrovaskulären Risikofaktoren und IMT auf die Änderung der drei Parameter der FV_{mean} untersucht. Auf den Anstieg der FV_{mean} hatten das Alter sowie die IMT der Patienten einen signifikanten Einfluss. Für die Gesamtspannbreite war das Alter als statistisch signifikante Einflussgröße nachweisbar. Außerdem gab es statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen hinsichtlich der Faktoren arterielle Hypertonie ($p = 0,0029$) und Adipositas ($p = 0,0001$).

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse bestätigen vorangehende Untersuchungen: Das Alter korreliert gut mit der Wahrscheinlichkeit einer verminderten CVR. D. h. je höher das Alter, desto höher die Wahrscheinlichkeit einer verminderten CVR oder anderes ausgedrückt, Alter führt zu einer Einschränkung der CVR. Eine diffuse Arteriosklerose mit allgemeiner Wandverdickung ohne begleitende höhergradige Stenosen der Karotiden führt nicht zu einer reduzierten oder eingeschränkten zerebrovaskulären Reservekapazität. Hypertoniker und übergewichtige Personen weisen eine dickere IM-Schicht auf als Nicht-Hypertoniker und Normalgewichtige. Auch das Alter korrelierte gut mit der IMT. Die klassischen zerebrovaskulären Risikofaktoren können die Entwicklung einer pathologischen Zunahme der IMT beeinflussen.

6. Literaturverzeichnis

Aaslid R, Markwalder H (1982) Noninvasive transkraniel Doppler ultrasound rekording of flow velocity in basal cerebral arteries. J. Neurosurg. 57: 769-774

Alt J (2009) Einfluß atherogener Risikofaktoren auf die Intima-Media-Thickness und Intima-Media Rauheit der ACC bei Kindern und Jugendlichen mit und ohne Hypercholesterinämie.

Arjona A, Guardado-Santervas P, Serrano-castro P, Rubi-Callejon J, Alonso-Verdegay G (2005) Vasomotor reactivity throught the voluntary apnea test can be measured without calculating the apnea index. Neurologia; 20: 674-7

Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori C R, Tremoli E (2000) Carotid intima-media-thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. Stroke 31: 2426-2430

Blankenhorn D H, Selzer R H, Crawford D W, Barth J D, Liu C R, Liu C H, Mack W J, Alaupovic P (1993) Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on the common carotid artery: two- and four-year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound. Ciculation 88: 20-28

Bond M G, Barnes R W, Riley W A, Wilmoth S K, Chambless L E, Howard G, Owens B (1991) High-resolution B-mode ultrasound scanning methods in the atherosclerosis risk communities study (ARIC). J Neuroimag 1: 68-73

Bots M L, Hofman A, Grobbee D E (1997) Increased common carotid intima-media thickness – Adaptive response or a reflection of atherosclerosis? Stroke 28: 2442-2447

Böcker W, Denk H, Heitz Ph U (2001) Pathologie, Urban und Fischer Verlag, München Jena, 2. Auflage, S. 465

Bradack G B, Simon R S, Heidsieck C H (1976) Angiographically verified transient alteration of the intracranial arteries and veins in dependence on different CO₂ tensions. *Neuroradiology* 10: 257-262

Braun J, Dormann A (1999) *Klinikleitfaden Innere Medizin*, Urban und Fischer Verlag, 7. Auflage, S.137

Brunhölzl Ch, Müller H R (1986) Transkranielle Doppler-Sonographie in Orthostase. *Ultraschall* 7: 248-252

Bullock R, Mendelow A D, Bone I, Patterson J, Macleod W N, Allardice G (1985) Cerebral blood flow and CO₂ responsiveness as an indicator of collateral reserve capacity in patients with carotid arterial disease. *Br. J. Surg.* 72: 348-351

Chambless L E, Zhong M M, Arnett D, Folsom A R, Riley W A, Heiss G (1996) Variability in B-mode ultrasound measurements in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Ultrasound in Med. & Biol.* 22: 545-554

Chambless L E, Heiss G, Folsom A R, Rosamond W, Szloko M, Sharrett A, Richey and Clegg Limin X (1997) Association of Coronary Heart Disease Incidence with Carotid Arterial Wall Thickness and Major Risk Factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *AM J Epidemiol* 146: 483-94

Chambless L E, Folsom A R, Richey and Clegg Limin X, Sharrett A, Shahar E, Nieto F J, Rosamond W D. and Evans G (2000) Carotid Wall Thickness is Predictive of Incident Clinical Stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *AM J Epidemiol* 151: 478-87

Chambless L E, Folsom A R, Davis V, Sharrett R, Heiss G, Sorlie P, Szloko M, Howard G, Evans G W (2002) Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am J Epidemiol* Jan 1, 155(1): 38-47

Cao J J, Arnold A M, Manolio T A, Polak J F, Psaty B M, Hirsch C H, Kuller L H, Cushman M (2007) Association of carotid artery intima-media thickness, plaques and

C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality – the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 116: 32-38

Chimowitz M I, Furlan A J, Jones S C, Sila C A, Lorig R L, Paranandi L, Beck G J (1993) Transcranial doppler assessment of cerebral perfusion reserve in patients with carotid occlusive disease and no evidence of cerebral infarction. *Neurology* 43: 353-357

Craven T E, Ryu J E, Espeland M A, Kahl F R, McKinney W M, Toole J F, McMahan M R, Thompson C J, Heiss G, Crouse J R (1990) Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. A case control study. *Circulation* 82: 1230-1242

Crouse J R, Goldbourt U, Evans G, Pinsky J, Sharrett A R, Sorlie P, Riley W, Heiss G (1994) Arterial enlargement in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) cohort. *Stroke* 25: 1354-1359

Crouse J R, Goldbourt U, Evans G, Pinsky J, Sharrett A R, Sorlie P, Riley W, Heiss G (1996) Risk factors and segment-specific carotid arterial enlargement in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) cohort. *Stroke* 27: 69-75

Cupini L. M, Diomedi M, Placidi F, Silvestrini M, Giacomini P (2001) Cerebrovascular reactivity and subcortical infarctions. *Arch Neurol.* 58: 577-581

Dahl A, Lindegaard K-F, Russell D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K, Sorteberg W, Nornes H (1992) A comparison of transcranial Doppler and cerebral blood flow studies to assess cerebral vasoreactivity. *Stroke* 23: 15-19

Dahl A, Russell D, Rootwelt K, Nyberg-Hansen R, Kerty E (1995) Cerebral vasoreactivity assessed with transcranial Doppler and regional cerebral blood flow measurements. *Stroke* 26: 2302-2306

Duggirala R, Villalpando C G, O'Leary D H, Stern M P, Blangero J (1996) Genetic basis of variation in carotid artery wall thickness. *Stroke* 27: 833-837

EUROPEAN CAROTID SURGERY TRIALISTS COLLABORATIVE GROUP (ECST)
(1991) MRC European carotid surgery trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 337: 1235-1243

EUROPEAN CAROTID SURGERY TRIALISTS COLLABORATIVE GROUP (ECST)
(1998) Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC. *Lancet* 351: 1379-1387

Fabris F, Zanolchi M, Bo M, Fonte G, Poli L, Bergoglio I, Ferrario E, Pernigotti L
(1994) Carotid plaque, aging, and risk factors. *Stroke* 25: 1133-1140

Fraunhofer S, Lindenmeir M, Niederberger E, Maurer P C, von Sommoggy S (2000)
Früh- und Spätergebnisse der CO₂-Reservekapazitätmessungen mit transkranieller
Dopplersonographie nach Karotisoperationen. *Gefäßchirurgie* 5: 219-224

Frost D, Friedl A, Beischer W (1998) Bestimmung der Intima-Media-Dicke an der
Arteria carotis: methoden-, probanden- und untersucherabhängige Einflüsse.
Ultraschall in Med. 19: 168-173

Gaw A (2004) The care gap: underuse of statin therapy in the elderly. *Int J Clin Pract.*
58: 77-785

Geroulakos G, O'Gorman D J, Kalodiki E, Sheridan D J, Nicolaides A N (1994) The
carotid intima-media thickness as a marker of the presence of severe symptomatic
coronary artery disease. *Eur. Heart J* 15: 781-785

Giller C A, Bowman G, Dyer H, Mootz L (1993) Cerebral arterial diameters during
changes in blood pressure and carbon dioxide during craniotomy. *Neurosurgery* 32:
737-741

Goodman E, Dolan L M, Morrison J A, Daniels S R (2005) Factor analysis of
clustered cardiovascular risks in adolescence. *Circulation* 111: 1970-1977

Grobbee D E, Bots M L (1994) Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. J. Int. Med. 236: 567- 573

Hamann G F, Jost V, Haass A, Schimrigk K (1991) Acetazolamide test evaluating cerebral autoregulation. Stroke 22 : 1326

Hamann G F, Jost V, Stoll M, Argyropulu R-B U, Haaß A, Schimrigk K (1992) Miterfassung der zeitlichen Komponente der Reaktivität beim Azetazolamid – TCD – Test der zerebrovaskulären Reservekapazität. Ultraschall in Med 13: 236

Hamann G F, Stoll M, Bompotti U A-R, Fitridge R, Schimrigk K (1996) Time course of acetazolamide effect in normal persons. J. Neuroimag. 6: 29-31

Hartung J, Elpelt B, Klösener K (1998) Statistik. 11. Auflage. München: Oldenbourg

Harper A M, Glass H I (1965) Effect of alterations in the arterial carbon dioxide, tension on the blood flow through the cerebral cortex at normal and low arterial blood pressures. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 28: 449-452

Heiss G, Sharrett A R, Barnes R, Chambless L E, Szloko M, Azola C (1991) Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: association with cardiovascular risk factors in the ARIC study. Am J. Epidemiol. 134: 250-256

Hennerici M, Rautenberg W, Sitzler G, Schwartz A (1987) Transcranial Doppler ultrasound for the assessment of intracranial arterial flow velocity – part 1. Examination technique and normal values. Surg. Neurol. 27: 439-448

Hof U S (2007) Modulation der zerebrovaskulären Reservekapazität durch Statingabe bei gesunden Erwachsenen.

Holm S (1979) A simple sequentially rejective multiple test procedure. In: Scand. J. Stat. 6: 65-70

Homma S, Hirose N, Ishida H, Ishii T, Araki G (2001) Carotid plaque and Intima-Media Thickness assessed by B-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke* 32: 830

Hosmer D, Lemeshow S (1989) *Applied Logistic Regression*. New York: Wiley.

Howard G, Sharrett A R, Heiss G, Evans G W, Chambless L E, Riley W A, Burke G L (1993) Carotid artery Intimal- Medial Thickness in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. *Stroke* 24: 1297-1304

Huber P, Handa J (1967) Effect on contrast material, hypercapnia, hyperventilation, hypertonic glucose and papaverine on the diameter of cerebral arteries. *Invest Radiol* 2: 17-32

James E M, Earnest F, Forbes G S, Reese D F, Houser O W, Folger W N (1982) High-resolution dynamic ultrasound imaging of the carotid bifurcation: A prospective evaluation. *Radiology* 144: 853-858

Kappelle L J, Klijn C J, Tulleken C A (2002) Management of patients with symptomatic carotid artery occlusion. *Clin Exp Hypertens*. 24: 631-637

Kanters S, Algra A, Leeuwen M S van, Banga J D (1997) Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: A review. *Stroke* 28: 665-671

Karnik R, Valentin A, Ammerer H P, Donath P, Slany J (1992) Evaluation of vasomotor reactivity by transcranial Doppler and acetazolamide test before and after extracranial-intracranial bypass in patients with internal carotid artery occlusion. *Stroke* 23: 812-817

Karnik A, Valentin A, Winkler W B, Khaffaf N, Donath P, Slany J (1997) Sex dependency of cerebrovascular CO₂ reactivity in normal subjects. *Stroke* 28: 2353-2356

Kastrup A, Dichgans J, Niemeier M, Schabet M (1998) Changes of cerebrovascular CO₂ reactivity during normal aging. *Stroke* 29: 1311-1314

Kindt G W, Youmans J R, Conway L W (1969) The use of ultrasound to determine cerebral arterial reserve. *J Neurosurg.* 31: 544-549

Kleiser B, Krapf H, Widder B (1991) Carbon dioxide reactivity and patterns of cerebral infarction in patients with carotid artery occlusion. *J. Neurol.* 238: 392-394

Kleiser B, Kerkhoff B, Widder B (1992) Aussagefähigkeit der zerebrovaskulären Reservekapazität bei der Migräne. *Ultraschall in Med.* 13: 236

Kleiser B, Widder B (1992) Course of carotid artery occlusions with impaired cerebrovascular reactivity. *Stroke* 23: 171-174

Kleiser B, Scholl D, Widder B (1994) Assessment of cerebrovascular reactivity by Doppler CO₂ and Diamox testing: which is the appropriate method? *Cerebrovasc. Dis.* 4: 134-138

Klijn C J, Kappelle L J, Tulleken C A, van Gijn J (1997) Symptomatic carotid artery occlusion. A reappraisal of hemodynamic factors. *Stroke* 28: 2084-2093.

Kolominsky-Rabas (2004): Anhaltzahlen zum Schlaganfall aus dem bevölkerungsbasierten Erlanger Schlaganfall-Register im Rahmen der Gesundheitsberichterstattung des Bundes.

Kontos H A, Wei E P, Nawari R M, Levasseur J E, Rosenblum W I, Patterson J L (1978) Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension. *Am J Physiol* 234: 371-383

Kontos H A, Wei E P, Dietrich W D, Nawari R M, Povlishock J T, Ghatak N R (1981) Mechanism of cerebral arteriolar abnormalities after acute hypertension. *Am J Physiol* 240: 511-527

Kornhuber H H, Lisson G, Suschka-Sauermann L (1985) Adipositas und Atherosklerose als spezifisch-toxische Alkoholfolgen. *Öff. Gesundh. Wesen* 47: 488-496

Kornhuber H H, Backhaus B, Kornhuber J, Kornhuber A W (1989) Risk factors and the prevention of stroke. Bailliere Tindall, London, pp 191-212

Krapf H, Widder B (1994) MRI characteristics in hemodynamic infarctions. *Cerebrovasc. Dis.* 4: (Suppl.3) 24: (Abstract)

KUNZE K. (1992) Lehrbuch der Neurologie, Studienausgabe, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1. Auflage, S. 452-461

Lee A J, Mowbray P I, Lowe G D, Rumley A, Fowkes F G, Allan P L (1998) Blood viscosity and elevated carotid intima-media thickness in men and women: the Edinburgh Artery Study. *Circulation* 97(15): 1467-73

Lindegård K F, Bakke S J, Aaslid R F, Nornes H (1986) Doppler diagnosis of intracranial artery occlusive disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49: 510-518

Lindegård K F, Lundar T, Wiberg J, Sjöberg D, Aaslid R, Nornes H (1987) Variations in middle cerebral artery blood flow investigated with non-invasive transcranial blood velocity measurements. *Stroke* 18: 1025-1030

Lorenz M W, von Kegler S, Steinmetz H, Markus H S, Sitzer M (2006) Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range – prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 37: 87-92

Lorenz M W, Marcus H S, Bots M L, Roswall M, Sitzer M (2007) Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media-thickness – a systemic review and meta – analysis. *Circulation* 115: 459-467

Ludwig M, Kraft K, Rücker W, Hüther A M (1989) „Die Diagnose sehr früher artherosklerotischer Gefäßveränderungen mit Hilfe der Duplexsonographie“ Klin. Wochenschrift 67: 442-446

Ludwig M, Stumpe K O (1994) „Karotisultraschall in der Früherkennung der Artherosklerose. Veränderungen der Gefäßwanddicke“. Dtsch. Ärzteblatt 91: 745-746

Mannami T, Konishi M, Baba S, Nishi N, Terao A (1997) Prevalence of asymptomatic carotid atherosclerosis Lesions detected by high resolution ultrasonography and its relation to cardiovascular risk factors in the general population of a Japanese city. Stroke 28: 518-525

Mannami T, Baba S, Ogata J (2000) Potential of carotid enlargement as a useful indicator affected by high blood pressure in a large general population of a Japanese city. Stroke 31: 2958-2965

Marcus H S, Harrison M J G (1992) Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. Stroke 23: 668-673

Marcus H S, Cullinane M (2001) Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. Brain 124: 457-467

Markus H, Kapozi Z, Ditrich R, Wolfe C, Ali N, Powell J, Mendell M, Cullinane M (2001) Increased common carotid intima-media thickness in UK African Caribbeans and its relation to chronic and vascular candidate gene polymorphisms. Stroke 32: 2465-2472

Marshall R S, Krakauer J W, Matejovsky T, Zarahn E, Barnes A, Lazar R M, Hirsch J. (2006) Hemodynamic impairment as a stimulus for functional brain reorganization. J Cereb Blood Flow Metab. Jan 18

Matteis M, Troisi E, Monaldo B C, Caltagirone C, Silvestrini M (1998) Age and Sex differences in cerebral hemodynamics. A transcranial Doppler study. *Stroke* 29: 963-967

Morange P E, Bickel C, Nicaud V, Schnabel R, Rupprecht H J, Peetz D, Cambien F, Blankenberg S, Tiret L (2006) Haemostatic risk factors and the risk of cardiovascular death in patients with coronary artery disease – the AtheroGene Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 26: 2793-2799

Mowbray P I, Lee A J, Fowkes G R, Allan P L (1997) Cardiovascular risk factors for early carotid atherosclerosis in the general population: the Edinburgh Artery Study. *J Cardiovasc Risk*: 4: 357-62

Moyad M A (2004) Introduction of risk assessment and serum risk markers for the prevention of coronary heart disease and other potential conditions that impact men's health, part I: what do I tell my patients? *Urol Clin North Am*, 31: 195-198

Müller M, Schimrigk K (1994) A comparative assessment of cerebral haemodynamics in the basilar artery and carotid territory by transcranial doppler sonography in normal subjects. *Ultrasuond Med Biol* 20: 677-687

Müller M, Voges M, Piepgras U, Schimrigk K (1995) Assessment of cerebral vaso - motor reactivity by transcranial Doppler ultrasound and breath-holding: A comparison with acetazolamide as vasodilatory stimulus. *Stroke* 26: 96-100

Müller M, Kessler Ch, v. Maravic M, Busack R, Kömpf D (1992) CO₂-Test mit der transkraniellen Dopplersonographie bei zerebralen Durchblutungsstörungen. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 60: 206-212

Nolte C H, Jungehülsing G J, Villringer A, Niehaus L (2003) Apnoea and Acetazolamide Test in the Evaluation of Vasomotor Reactivity by Transcranial Ultrasound. *Klin. Neurophysiol.* 34: 80-85

NORTH AMERICAN SYMPTOMATIC CAROTID ENDARTERECTOMY TRIAL

COLLABORATORS (NASCET) (1991) Clinical Alert: Benefit of carotid endarterectomy for patients with high-grade carotid stenosis of the interna carotid artery. *Stroke* 22: 816-817

Oberseider J, Felten-Keil G, Schuler K, Goebels N, Hamann G F (2003) Intima-Media-Thickness (IMT) bei Patienten mit vertebrobasilären und karotidalen Stenosen/Verschlüssen. *Ultraschall in Med.* 20: 144-149

O'Leary D H, Polak J F, Kronmal R A, Kittner S J, Bond M G, Wolfson S K, Bommer W, Price T R, Gardin J M, Savage P J (1992) Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the cardiovascular health study. *Stroke* 23: 1752-1760

O'Leary D H, Polak J F, Kronmal R A, Manolio T A, Burke G L, Wolfson S K (1999) Carotid-artery intima media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med.* 340: 14-22

Paciaroni M, Eliasziw M, Sharpe B L, Kappelle L J, Chaturvedi S, Meldrum H, Barnett H J (2000) Long-term clinical and angiographic outcomes in symptomatic patients with 70% to 99% carotid artery stenosis. *Stroke* 31: 2037-2042.

Paulson O B, Strandgaard S, Edvinsson L (1990) Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc & Brain metabolism Rev* 2: 161-192

Persson J, Formgren J, Isrealsson B, Berglund G (1994) Ultrasound-determined intima-media thickness and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb.* 14: 261-264

Piek M, Lüdemann J, Hense H W. (1997) Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Regionale Basisstudie Vorpommern, Untersucherhandbuch Karotis- und Schilddrüsen-sonographie Version 1.02

Piepgas A, Schmiedek P, Leinsinger G, Haberl R L, Kirsch C. M, Einhüpl K. M (1990) A simple test to assess cerebrovascular reserve capacity using transcranial Doppler sonography and acetazolamide. *Stroke* 21: 1306-1311

Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R (1986) Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 74: 1399-1406

Poli A, Tremoli E, Colombo A, Sirtori M, Pignoli P, Paoletti R (1988) Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 70: 253-261

Poulin M J, Robins P A (1996) Indexes of flow and cross-sectional area of the middle cerebral artery using Doppler ultrasound during hypoxia and hypercapnia in humans. *Stroke* 27: 2244-2250

Powers W J (1991) Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. *Ann. Neurol.* 29: 231-240

Ratnatunga C, Adiseshiah M (1990) Increase in middle cerebral artery velocity on breath-holding: A simplified test of cerebral perfusion reserve. *Eur. J. Vasc. Surg.* 4: 519-523

Riley W A, Barnes R W, Applegate W B (1992) Reproducibility of non-invasive ultrasonic measurement of carotid atherosclerosis. The asymptomatic carotid artery plaque study. *Stroke* 23: 1062-1068

Ringelstein E B, Van Eyck S, Mertens I (1992) Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: Comparison of CO₂ to Acetazolamide. *J. cerebr. Blood Flow Metab.* 12: 162-168

Ringelstein E B, Sievers C, Ecker S, Schneider P A, Otis S M (1988) Noninvasive assessment of CO₂-induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal carotid artery occlusions. *Stroke* 19: 963-969

Ringelstein E B, Zeumer H, Korbmacher G, Wulfinghoff F (1985) Tanskraniale Doppler-Sonographie der hirnersorgenden Arterien: Atraumatische Diagnostik von

Stenosen und Verschlüssen des Carotissyphons und der Arteria cerebri media. Nervenarzt 56: 296-306

Rosfors S, Hallerstam S, Jensen-Urstad K, Zetterling M, Carlström C (1998) Relationship between intima-media thickness in the common carotid artery and atherosclerosis in the carotid bifurcation. Stroke 29: 1378-1382

Rubba P, Mercuri M, Faccenda F, Irace C, Strisciuglio P, Gnasso A, Tang R, Andria G, Bond MG, Mancini M (1994) Premature carotid atherosclerosis: Does it occur in both familial hypercholesterolemia and homocystinuria. Stroke 25: 934-950

SACHS L (2002) Angewandte Statistik. 10. Auflage. Berlin: Springer

Salonen R, Salonen J T (1991) Progression of carotid atherosclerosis and its determinants. Atherosclerosis 81: 33-40

Salonen J T, Salonen R (1993) Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. Circulation 87: 56-65 (suppl.)

Satomura S (1995) Study of the flow patterns in peripheral Arteries by ultrasound. J acoust Soc Jap 15: 151-154

Schiebler Th H, Schmidt W, Zilles K (1997) Anatomie, Springer, Berlin Heidelberg New York, 7.Auflage, S. 464-468.

Schmidt R F, Thews G: Physiologie des Menschen. 24. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg, New York, 1990, S. 563

Schuchert A (2008) Intima-Media-Dicke: Ein geeigneter Surrogat-Parameter für die aktuelle Prüfung der Wirksamkeit lipidsenkender Therapie? Kardiologie 2: 288-293

Sheel A W, Koehle M S, Guenette J A, Foster G E, Sporer B C, Diep T T, Mc Kenzie D C (2006) Human ventilatory responsiveness to hypoxia is unrelated to maximal aerobic capacity. J Appl Physiol. Jan 12

Silvestrini M, Troisi E, Matteis M, Cupini L. M, Caltagirone C (1996) Transcranial Doppler assessment of cerebrovascular reactivity in symptomatic and asymptomatic severe carotid stenosis. Stroke 27: 1970-1973

Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, Passarelli F, Troisi E, Caltagirone C (2000) Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. JAMA 26: 2122-2127

Simon Dr. med. B C, Klisch A: Risikofaktoren und protektive Faktoren der koronaren Herzerkrankung; Abteilung Kardiologie der Klinik für Innere Medizin, Herzzentrum der Philipps-Universität; Uni Marburg.

<http://www.uni-marburg.de/herzzentrum/hzb12.htm>

Sitzer M, Puac D, Buehler A, Steckel D, Kegler von S, Markus H, Steinmetz H (2003) Internal carotid artery angle of origin. Stroke 34: 950

Statistisches Bundesamt (2003), Krankenhausdiagnosestatistik [www.statistik-bund.de/basis/d/bevoe/bevoe tab 4.htm](http://www.statistik-bund.de/basis/d/bevoe/bevoe%20tab%204.htm)

Statistisches Bundesamt (2007), Todesursachenstatistik www.gbe-bund.de

STATSOFT (1999) STATISTICA für Windows [Statistik-Computerprogramm, Version 5.5]. Eigenverlag: Tulsa

Sary H C (1987) Macrophages, macrophage foam cells, and eccentric intimal thickening in the coronary arteries of young children. Atherosclerosis 64: 91-108

Sary H C, Blankenhorn D H, Chandler A B, Glagov S, Insull W, Richardson M, Rosenfeld M E, Schaffer S A, Schwartz C J, Wagner W D, Wissler R W (1992) A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. Circulation Vol. 85, No 1

Stoll M, Hamann G F (2002) Die zerebrovaskuläre Reservekapazität. *Nervenarzt* 73: 711-718

Stoll M, Treib J, Hamann G F, Jost V, Argyropulu R B O, Haass A (1994) Wertigkeit verschiedener TCD-Tests zur Ermittlung der zerebrovaskulären Reservekapazität. *Ultraschall in Med.* 15: 243-247

Stoll M, Hamann G F, Jost V, Bompotti U A.-R, Fitridge R, Schimrigk K (1996) Time course of the acetazolamide effect in patients with extracranial carotid artery disease. *J. Neuroimag.* 6: 144-149

Stoll M, Seidel A, Schimrigk K, Hamann G F (1998) Hand gripping and acetazolamide effect in normal persons and patients with carotid artery disease. *J. Neuroimag* 8: 27-31

Stoll M, Seidel A, Treib J, Hamann G F (1996) The influence of different techniques of breath holding on the measurement of cerebrovascular reserve in carotid artery disease. *Stroke* 27: 1132-1133

Tardif J C, Heinonen T, Orloff D, Libby P (2006) Vascular biomarkers and surrogates in cardiovascular disease. *Circulation* 113: 2936-2942

Tedgui A, Mallat Z (2006) Cytokines in atherosclerosis: Pathogenetic and regulatory pathways. *Physiol Rev* 86: 515-581

Terwey B, Gahbauer H, Montemayor M, Prousalis A, Zöllner G (1984) Die B-Bild-Sonographie der Karotisbifurkation. *Ultraschall* 5: 190-201

Thakore A H, Guo C Y, Larson M G, Corey D, Wang T J, Vasan R S, D'Agostino R B, Lipinska I, Keaney J F, Benjamin E J, O'Donnell C J (2007) Association of multiple inflammatory markers with carotid intimal medial thickness and stenosis. *Am J Cardiol.* 99: 1598-1602

Thomas C, Harer C (1992) Veränderungen der zerebralen Durchblutung während kognitiver Aktivität. *Ultraschall in Med.* 13: 236

Touboul P J, Prati P, Scarabin P Y, Adrai V, Thibout E (1992) Use of monitoring software to improve the measurement of carotid wall thickness by B-mode imaging. *Journal of hypertension* 10: 37-41

Webster M W, Makaroun M S, Steed D L, Smith H A, Johnson D W, Yonas H (1995) Compromised cerebral blood flow reactivity is a predictor of stroke in patients with symptomatic carotid artery occlusive disease. *J Vasc Surg.* 21: 338-345.

Veller M G, Fisher C M, Nicolaides A N, Renton S, Geroulakos G, Stafford N J, Sarker A, Szendro G, Belcaro G (1993) Measurement of the ultrasonic intima-media complex thickness in normal subjects. *J Vasc Surg.* 17: 719-725

Wendelhag I, Wiklund O, Wikstrand J (1992) Arterial wall thickness in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis and Thrombosis* 12: 70-77

Vernieri F, Pasqualetti P, Passarelli F, Rossini P M, Silvestrini M (1999) Outcome of carotid artery occlusion is predicted by cerebrovascular reactivity. *Stroke* 30: 593-598.

Widder B (1989) The Doppler CO₂ -Test to exclude patients not in need of extracranial / intracranial bypass surgery. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 52: 38-42

Widder B (1992) Use of breath holding for evaluating cerebrovascular reserve capacity. *Stroke* 23: 1680

Widder B, Kleiser B, Krapf H (1992) Wertigkeit der zerebrovaskulären Reservekapazitätsbestimmung bei Hirndurchblutungsstörungen. *Ultraschall in Med.* 13: 236

Widder B: Doppler- und Duplexsonographie der Hirnversorgenden Arterien. Vierte, neu bearbeitete Auflage, Springer, Berlin Heidelberg 1995

Widder B, Paulat K, Hackspacher J, Mayr E (1986) Transcranial doppler CO₂-Test fort the detection of hemodynamically critical carotid artery stenoses and occlusions. *Europ. Arch. Psychiatr. Neurol. Sci.* 236: 162-168

Widder B: Doppler- und Duplexsonographie der hinrversorgenden Arterien, Springer Verlag Berlin, 5. Auflage, 2004, S. 206, 207

Wikstrand J, Wendelhag I (1994) Methodological considerations of ultrasound investigation of intima-media thickness and lumen diameter. *J Intern Med.* 236: 555-559

Wofford J L, Kahl F R, Howard G R, McKinney W M, Toole J F, Crouse J R (1991) Relation of extent of extracranial carotid artery atherosclerosis as measured by B-mode ultrasound to the extent of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis and Thrombosis.* Nov – Dec: 11(6): 1786-1794

Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond M G (1993) Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall. *Arterioscler. & Thromb.* 13: 482-486

Yonas H, Smith H A, Durham S R, Pentheny S L, Johnson D W (1993) Increased stroke risk predicted by compromised cerebral blood flow reactivity. *J Neurosurg* 79: 483-489

Yamaguchi F, Meyer J S, Sakai F, Yamamoto M (1979) Normal human aging and cerebral vasoconstrictive responses to hypocapnia. *J Neurol Sci.* 44: 87-94

Yamaguchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, Nabatame H, Nakamura K, Yamamoto Y, Yonekura Y, Konishi J, Kimura J (1996) Evidence for misery perfusion and risk for recurrent stroke in major cerebral arterial occlusive diseases from PET. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 61: 18-25

Zarins C K, Giddens D P, Bharadvaj B K, Sottiurai V S, Mabon R F, Glagov S (1983) Carotid bifurcation atherosclerosis. *Circ Res.* 53: 502-514

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1-4 Schematischer Aufbau einer fortgeschrittenen atherosklerotischen Plaques [HAMANN 2009]
- Abb. 5 Schematischer Querschnitt durch eine Arterie [www.onmeda.de-arteriosklerose]
- Abb. 6 Lam-Halterung zur beidseitigen Fixierung der 2MHz Sonden an den Schläfen der Patienten während der transkraniellen Dopplersonographie.
- Abb. 7 Position der Dopplersonden und Beschallungswinkel der ACM (nach Hennerici et al., 1987)
- Abb. 8 Darstellung der Region (gepunktete Linie), in der Dopplersignale der intrakraniellen A. cerebri media erhalten werden können. Die Dopplersondenposition markiert das Gebiet, wo das Signal der ACM am ehesten empfangen wird (nach Asslid et al., 1982).
- Abb. 9 Beispiel für die Ausbildung des Grenzzonenreflexes. Diffuse Wandverdickung $IMT > 1,0\text{mm}$ bei einer 78-jährigen Patientin mit zerebrovaskulären Risikofaktoren.
- Abb. 10 CO_2 -Test bei einer Normalperson. Unter normaler Atmung findet sich eine mittlere Flussgeschwindigkeit in der A. cerebri media (ACM) von ca. 57cm/s , welche unter Hyperventilation (HV) auf ca. 37cm/s abfällt und unter Hyperkapnie (CO_2) auf ca. 82cm/s ansteigt. Zwischen rechter und linker ACM besteht kein wesentlicher Unterschied.
- Abb. 11 Anteil von Frauen und Männern in der untersuchten Stichprobe
- Abb. 12 Häufigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren in der untersuchten Stichprobe
- Abb. 13 Anstieg der Fließgeschwindigkeit FV_{mean} (%) bei der CO_2 -Applikation in den drei Studiengruppen
- Abb. 14 Zusammenhang zwischen Anstieg der Fließgeschwindigkeit FV_{mean} (%) und Dicke der Intima-Media
- Abb. 15 Abfall der Fließgeschwindigkeit FV_{mean} (%) während der Hyperventilation in den drei Studiengruppen
- Abb. 16 Zusammenhang zwischen Abfall der Fließgeschwindigkeit FV_{mean} (%) und Dicke der Intima-Media. Die durchgezogene Linie ist die beste Ausgleichsgerade zwischen den eingezeichneten Punkten.

-
- Abb. 17** **Gesamtänderung der Fließgeschwindigkeit FV_{mean} (%) in den drei Studiengruppen**
- Abb. 18** **Zusammenhang zwischen der Gesamtänderung der Fließgeschwindigkeit FV_{mean} (%) und Dicke der Intima-Media. Die durchgezogene Linie ist die beste Ausgleichsgerade zwischen den eingezeichneten Punkten.**

7.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Anteil der von arterieller Hypertonie und Adipositas betroffenen Probanden in den drei Studiengruppen
Tab. 2	Resultat der logistischen Regressionsanalyse mit Anstieg von FV_{mean} als abhängiger und Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie IMT als unabhängigen Variablen. Angegeben ist die OddsRatio der in das Modell einbezogenen (oberhalb der Doppellinie) und nicht einbezogenen (unterhalb der Doppellinie) Parameter, das zugehörige 95% Konfidenzintervall sowie das p-Niveau jedes Parameters.
Tab. 3	Resultat der logistischen Regressionsanalyse mit Abfall von FV_{mean} als abhängiger und Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie IMT als unabhängigen Variablen. Angegeben ist die OddsRatio der in das Modell einbezogenen (oberhalb der Doppellinie) und nicht einbezogenen (unterhalb der Doppellinie) Parameter, das zugehörige 95% Konfidenzintervall sowie das p-Niveau jedes Parameters.
Tab. 4	Resultat der logistischen Regressionsanalyse mit Gesamtänderung von FV_{mean} als abhängiger und Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie IMT als unabhängigen Variablen. Angegeben ist die OddsRatio der in das Modell einbezogenen (oberhalb der Doppellinie) und nicht einbezogenen (unterhalb der Doppellinie) Parameter, das zugehörige 95% Konfidenzintervall sowie das p-Niveau jedes Parameters.

7.3 Rohdaten für alle Probanden

GRUPPE	PATKEY	SEX	ALTER	HYPERCH O	HYPERTO N	NIKOTIN	ALKOHOL	DIAB_MEL
Kontrolle	1	w	44	nein	nein	ja	nein	nein
Kontrolle	2	w	61	nein	ja	nein	ja	nein
Kontrolle	3	m	39	nein	nein	nein	nein	nein
Kontrolle	4	m	60	ja	nein	nein	ja	nein
Kontrolle	5	m	49	nein	nein	nein	ja	nein
Kontrolle	6	m	35	nein	nein	nein	ja	nein
Kontrolle	7	w	58	nein	nein	ja	ja	nein
Kontrolle	8	m	33	nein	nein	nein	nein	nein
Kontrolle	9	w	47	nein	nein	nein	nein	nein
Kontrolle	10	w	28	nein	nein	ja	nein	nein
Kontrolle	11	m	69	nein	ja	nein	ja	nein
Kontrolle	12	m	34	nein	nein	nein	ja	nein
Kontrolle	13	m	39	nein	ja	nein	ja	nein
Kontrolle	14	w	36	nein	nein	ja	ja	nein
Kontrolle	15	w	51	nein	nein	nein	ja	nein
Kontrolle	16	w	50	nein	nein	ja	nein	nein
Kontrolle	17	m	24	nein	ja	ja	ja	nein
Kontrolle	18	w	29	nein	nein	nein	nein	nein
Kontrolle	19	w	63	nein	nein	nein	ja	nein
Kontrolle	20	w	25	nein	nein	nein	nein	nein
Kontrolle	21	m	33	nein	nein	ja	nein	nein
Kontrolle	22	w	45	nein	nein	ja	nein	nein
Gruppe I	1	m	51	nein	ja	nein	ja	nein
Gruppe I	2	m	52	nein	nein	ja	ja	ja
Gruppe I	3	w	71	nein	nein	nein	ja	nein
Gruppe I	4	m	71	nein	nein	nein	ja	nein
Gruppe I	5	w	60	nein	nein	nein	ja	nein
Gruppe I	6	m	73	nein	ja	nein	ja	nein
Gruppe I	7	m	53	nein	nein	ja	ja	nein
Gruppe I	8	w	70	nein	ja	ja	ja	ja
Gruppe I	9	m	52	nein	nein	ja	nein	nein
Gruppe I	10	m	59	nein	ja	ja	ja	nein
Gruppe I	11	m	39	nein	nein	nein	ja	nein
Gruppe I	12	m	64	nein	ja	nein	ja	ja
Gruppe I	13	m	47	ja	nein	nein	ja	nein
Gruppe I	14	w	62	ja	ja	nein	ja	nein
Gruppe I	15	m	76	nein	ja	nein	nein	ja
Gruppe II	1	w	69	ja	ja	nein	ja	nein
Gruppe II	2	m	65	nein	nein	nein	ja	nein
Gruppe II	3	m	61	nein	ja	ja	ja	ja
Gruppe II	4	m	62	nein	nein	nein	ja	nein

GRUPPE	PATKEY	SEX	ALTER	HYPERCH O	HYPERTO N	NIKOTIN	ALKOHOL	DIAB_MEL
Gruppe II	5	w	58	nein	ja	nein	nein	nein
Gruppe II	6	m	64	nein	ja	ja	nein	nein
Gruppe II	7	m	60	nein	nein	nein	ja	nein
Gruppe II	8	m	59	nein	ja	ja	ja	nein
Gruppe II	9	m	68	nein	ja	nein	nein	nein
Gruppe II	10	m	47	nein	ja	nein	ja	nein
Gruppe II	11	m	66	nein	ja	nein	ja	nein
Gruppe II	12	m	57	nein	nein	ja	ja	nein
Gruppe II	13	m	70	nein	ja	nein	ja	nein
Gruppe II	14	m	59	nein	nein	nein	ja	ja
Gruppe II	15	m	72	nein	nein	ja	ja	nein
Gruppe II	16	m	57	ja	nein	nein	ja	nein
Gruppe II	17	w	62	ja	ja	nein	nein	nein
Gruppe II	18	w	71	nein	ja	nein	nein	nein
Gruppe II	19	w	61	nein	ja	nein	nein	ja
Gruppe II	20	w	78	nein	ja	nein	nein	nein
Gruppe II	21	m	63	nein	ja	nein	ja	nein
Gruppe II	22	w	58	nein	ja	nein	ja	nein
Gruppe II	23	m	62	nein	ja	ja	ja	nein

GRUPPE	PATKEY	FAM_AN AM	HK_ERK R	ADIPOSI T	IMT	D_FVR	D_FVL	D_FV	D_ANSTI EG	D_ABFAL L
Kontrolle	1	nein	ja	nein	0,64	17,9	10,2	73,15	29,55	43,6
Kontrolle	2	nein	nein	nein	0,745	9,5	0	43,75	24,25	19,5
Kontrolle	3	ja	nein	nein	0,625	22,2	0	63,1	26	37,1
Kontrolle	4	nein	ja	nein	0,69	34	12	73,8	48,4	25,4
Kontrolle	5	ja	ja	nein	0,7	10,5	32,7	51,9	15,15	36,75
Kontrolle	6	nein	nein	ja	0,66	18,2	25	57,4	17,9	39,5
Kontrolle	7	ja	nein	nein	0,64	44,8	11,5	45,75	14,55	31,2
Kontrolle	8	ja	nein	nein	0,72	6,2	20,4	98,7	52,9	45,8
Kontrolle	9	ja	ja	nein	0,685	43,1	74,5	82,8	70,8	12
Kontrolle	10	nein	nein	nein	0,49	22,9	21,2	81,85	40,5	41,35
Kontrolle	11	nein	nein		0,73	2,2	5	69	36,3	32,7
Kontrolle	12	ja	nein	nein	0,53	3,1	0	60,55	29,5	31,05
Kontrolle	13	ja	nein	nein	0,73	11,7	15,3	102	57,75	44,25
Kontrolle	14	ja	nein	nein	0,495	2	1,8	69,2	34,65	34,55
Kontrolle	15	ja	ja	nein	0,68	40	42	69,5	14,25	55,25
Kontrolle	16	nein	nein		0,63	13,1	31,6	43,75	10,7	33,05
Kontrolle	17	ja	ja	ja	0,56	3,1	1	90,65	46,35	44,3
Kontrolle	18	nein	nein	nein	0,58	12,3	8,1	86	41,95	44,05
Kontrolle	19	nein	nein	nein	0,4	6	17,8	63,1	25,6	37,5
Kontrolle	20	nein	nein	nein	0,53	21	22	67,5	23	44,5
Kontrolle	21	nein	nein	nein	0,665	7,9	3,5	75,8	35,05	40,75
Kontrolle	22	ja	nein	nein	0,725	107,9	19,4	90,25	67,25	23

GRUPPE	PATKEY	FAM_AN AM	HK_ERK R	ADIPOSI T	IMT	D_FVR	D_FVL	D_FV	D_ANSTI EG	D_ABFAL L
Gruppe I	1	ja	ja	nein	0,955	17,5	5,7	50,5	31,05	19,45
Gruppe I	2	ja	nein	nein	0,825	18,9	9,8	62,65	24,15	38,5
Gruppe I	3	ja	nein	nein	0,865		26,1			
Gruppe I	4	ja	ja	nein	0,875	3,5	1,8	75,05	36,2	38,85
Gruppe I	5	ja	nein	nein	0,825	9,9	20	63,25	24,15	39,1
Gruppe I	6	ja	ja	nein	0,865	9,4	0	53,4	24,35	29,05
Gruppe I	7	ja	nein	nein	0,93	22,5	11,8	60,05	38,6	21,45
Gruppe I	8	ja	ja	nein	0,955	16,9	30	33,05	4,8	28,25
Gruppe I	9	nein	ja	nein	0,93	4,9	7	62,05	30,5	31,55
Gruppe I	10	ja	ja	nein	0,93	19	20	53,5	17	36,5
Gruppe I	11	ja	nein	nein	0,86	2,8	6,2	56	25,75	30,25
Gruppe I	12	nein	ja	nein	0,99	9,3	5,2	73,05	40,15	32,9
Gruppe I	13	ja	ja	ja	0,955	16,6	7	59,5	23,85	35,65
Gruppe I	14	ja	nein	ja	0,99	36,2	6,2	60,8	19,8	41
Gruppe I	15	nein	ja	ja	0,965	6,7	2,7	51,7	28,2	23,5
Gruppe II	1	ja	nein	nein	1,1	16,1	8,1	48,1	18	30,1
Gruppe II	2	ja	nein	nein	1,085	2	5	63,5	33,5	30
Gruppe II	3	ja	nein	ja	1,225	8,4	21,4	43,4	29,15	14,25
Gruppe II	4	ja	ja	ja	1,25	40	26,4	77,3	55,25	22,05
Gruppe II	5	ja	nein	ja	1,06	15,4	11,1	74,25	43,75	30,5
Gruppe II	6	ja	nein	ja	1,135	5,7	6,3	35,8	20,9	14,9
Gruppe II	7	nein	nein	nein	1,15	29	19	63	19,5	43,5
Gruppe II	8	ja	ja	nein	1,15	4	12	72	38	34
Gruppe II	9	ja	ja	ja	1,185	5,6	2,1	55,15	29,5	25,65
Gruppe II	10	ja	ja	nein	1,115	8,4	8,4	91,6	50	41,6
Gruppe II	11	nein	ja	ja	1,02	23,2	21,7	37,55	7,55	30
Gruppe II	12	ja	ja	ja	1,05	41,3	40,7	77	59	18
Gruppe II	13	ja	ja	nein	1,15	3,8	15,3	73,25	39,5	33,75
Gruppe II	14	ja	nein	ja	1,045	14,3	20	69,55	26,2	43,35
Gruppe II	15	nein	ja	ja	1,185	45,7	66,7	88,3	72,25	16,05
Gruppe II	16	nein	ja	ja	1,12	4,1	15,2	53,75	31,7	22,05
Gruppe II	17	ja	nein	ja	1,05	27,1	36,1	42,8	5,6	37,2
Gruppe II	18	ja	nein	ja	1,085	5	0	62	29,75	32,25
Gruppe II	19	ja	nein	ja	1,31	7,4	5,4	87,6	40,6	47
Gruppe II	20	ja	ja	nein	1,085	0	0,3	69,15	34,5	34,65
Gruppe II	21	ja	ja	ja	1,185	0	12,9	91,85	42,7	49,15
Gruppe II	22	ja	ja	nein	1,02	23,2	21,7	37,55	7,55	30
Gruppe II	23	ja	nein	nein	1,155	15,8	18,6	83,6	42,5	41,1

8. Dank

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Gerhard Hamann für die Überlassung des Themas, für seine Kompetenz, seine Geduld und seine Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. Th. Brandt danke ich für die Ermöglichung meiner Arbeit an der Neurologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München.

Den Patienten der Neurologischen Klinik Großhadern und allen weiteren Freiwilligen Probanden danke ich für ihre Bereitschaft, sich für die Untersuchungen zur Verfügung gestellt zu haben; ohne sie hätten die gewonnenen Daten nicht erhoben werden können.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei den MTA's des Doppler-Labors, Frau Felten-Keil und Frau Schuler für die geduldige Mitwirkung an der Durchführung dieser Arbeit. Sie waren eine große Hilfe durch ihre Unterstützung und die wertvollen Tipps bei der Versuchsdurchführung.

Meinem Betreuer, PD. Dr. M. Liebetrau möchte ich ebenfalls herzlichen Dank sagen.

Vielen Dank auch an Frau Jenny Geiler für ihre freundliche Unterstützung und die große Hilfsbereitschaft bei organisatorischen Fragen.

Vielen Dank an Dr. Jochen Oberseider für die Einführung in die Dopplersonographie der supraaortischen Arterien und die gute Einarbeitung in das Thema. Er war ein freundlicher, verlässlicher und kompetenter Ansprechpartner.

Herrn Dr. Reimers gilt mein Dank für die Auswertung der Rohdaten, die statistische Beratung und Ausarbeitung einiger wichtiger Diagramme.

Ein besonderer Dank geht an das Bayerische Staatsministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst sowie die Marianne Strauß Stiftung für die finanzielle Unterstützung während meines Medizinstudiums und der Vorbereitung der Dissertation.

Ganz herzlich möchte ich meiner Schwester Tetis danken. Sie war für mich eine wichtige Wegbegleiterin, hat während der langen Zeit des Medizinstudiums und der Erstellung dieser Arbeit immer an mich geglaubt. Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern, meiner Familie und Freunden. Sie alle haben mich jederzeit unterstützt und in allen Fragen zur Seite gestanden. Mein ganz besonderer Dank gilt jedoch meiner Mutter.