

Aus der Neurologischen Klinik

der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau

Verlaufsuntersuchung zur dynamischen cerebralen

Autoregulation bei Patienten mit Karotisstenose

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät

der Albert-Ludwigs-Universität

Freiburg im Breisgau

Vorgelegt 2006

von Philipp Richard Zimmermann

geboren in Ostfildern-Ruit

Dekan
1. Gutachter
2. Gutachter
Jahr der Promotion

Prof. Dr. med. C. Peters
Prof. Dr. med. A. Hetzel
Prof. Dr. med. K. Schumacher
2006

Inhaltsverzeichnis

	<i>Seite</i>
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1. Einleitung und Ziele.....	1
1.1 Einleitung.....	1
1.2 Ziele.....	3
2. Theoretische Grundlagen.....	4
2.1 Cerebrale Perfusion.....	4
2.1.1 Anatomische und physiologische Grundlagen.....	4
2.1.2 Pathophysiologie der cerebralen Perfusion und Kollateralversorgung.....	7
2.2 Autoregulation der cerebralen Perfusion.....	8
2.2.1 Grundlagen.....	8
2.2.2 Mechanismen und Effektoren. der CAR.....	9
2.2.3 Pathophysiologie der cerebralen Autoregulation.....	11
2.3 Erfassung und Eigenschaften der cerebralen Autoregulation.....	12
2.3.1 Statische cerebrale Autoregulation.....	12
2.3.2 Dynamische cerebrale Autoregulation.....	13
2.3.3 Die Filtereigenschaften der cerebralen Autoregulation.....	16
2.3.4 Hintergründe der Phasenverschiebung.....	16
2.4 spontane Blutdruckschwankungen.....	17
2.5 Grundlagen der Dopplersonographie.....	19
2.6 Extrakranielle Stenosen der ACI und Infarktgefährdung.....	20
3. Methodik und Auswertung.....	24
3.1 Die cerebrovaskuläre Ultraschalluntersuchung.....	24
3.1.1 Graduierung von Stenosen der extrakraniellen Gefäße mittels Ultraschall.....	24
3.1.2 Die sonographische Beurteilung der Kollateralversorgung und deren Einteilung.....	25
3.2 Die Autoregulationsuntersuchung –Geräte, Messtechnik, Ablauf.....	27
3.2.1 Messung von Blutdruck und Herzfrequenz.....	27
3.2.2 Messung des endtidalen CO ₂ -Partialdruckes (P _{ETCO₂}).....	28
3.2.3 Transcranielle Dopplersonographie.....	29
3.3 Untersuchungsablauf und Durchführung.....	30
3.3.1 Aufbau und Reihenfolge der Autoregulationsuntersuchung.....	30
3.3.2 Durchführung der Autoregulationsuntersuchung.....	31
3.4 Datenanalyse.....	32
3.4.1 Aufzeichnung und Aufbereitung der Daten.....	32

3.5	Berechnung der dCAR-Indices und der CO₂-Reaktivität	32
3.5.1	Kreuzspektralanalyse.....	32
3.5.2	Korrelations-Koeffizienten Index.....	33
3.5.3	CO ₂ -Reaktivität.....	34
4.	Ergebnisse und Statistik	35
4.1	Patienten	35
4.1.1	Alters- und Geschlechterverteilung/ Verlauf.....	35
4.1.2	Stenosegrade.....	35
4.1.3	Kollateralversorgung.....	37
4.1.4	Profil der Risikofaktoren des Patientenkollektives.....	39
4.2	Ergebnisse der Autoregulationstestung	40
4.3	Zusammenhänge und Korrelationen	43
	A: Dynamische cerebrale Autoregulation vs CO ₂ -Reaktivität.....	43
	B: DCA-Ergebnisse und Klinik, symptomatisch vs. asymptomatisch.....	44
	C: DCA/CO ₂ -Reaktivität und Kollateralversorgung.....	44
	D: Korrelation der 1. mit der 2. Messung.....	45
5.	Diskussion	49
5.1	Methodenkritik	49
5.1.1	Kritik der Basismethoden.....	49
5.1.2	Kritik der angewandten Methoden.....	53
5.2	Interpretation und Diskussion der Ergebnisse	56
5.3	Schlussbemerkung und Ausblick in die Zukunft	63
6.	Zusammenfassung	64
7.	Literaturverzeichnis	65
8.	Technische Daten	78
9.	Danksagung	79

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ABP	=	arterieller Blutdruck
ACA	=	Arteria cerebri anterior
ACAS	=	Asymptomatic Carotid Artherosclerosis Study
ACC	=	Arteria carotis communis
ACE	=	Arteria carotis externa
ACI	=	Arteria carotis interna
ACM	=	Arteria cerebri media
ACoA	=	Arteria communicans anterior
ACoP	=	Arteria communicans posterior
ACST	=	Asymptomatic Carotid Surgery Trial
AO	=	Arteria ophtalmica
CAR	=	cerebrale Autoregulation
CBF	=	cerebraler Blutfluss
CBFV	=	cerebrale Blutflussgeschwindigkeit
CPP	=	cerebraler Perfusionsdruck
dCAR	=	dynamische cerebrale Autoregulation
ECST	=	European Carotid Surgery Trial
HF	=	High Frequency Oscillations (0.5-0.7 Hz)
HPF	=	Hochpassfilter
ICP	=	intracranieller Druck
KKI	=	Korrelationskoeffizienten Index
KSA	=	Kreuzspektralanalyse
LF	=	Low Frequency Oscillations (0.05-0.2 Hz)
LM	=	leptomeningeale Anastomosen
mABP	=	mittlerer arterieller Blutdruck
NASCET	=	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
SPO	=	Spontan Atmen
SG	=	Stenosegrad
TA	=	Tiefes Atmen
TEA	=	Thrombendartherektomie
TIA	=	transitorisch ischämische Attacke
TPF	=	Tiefpassfilter

1. Einleitung und Ziele

1.1 Einleitung

Das Gehirn hat nur einen Anteil von 2% am Gesamtgewicht eines erwachsenen Menschen. Dennoch erhält es in Ruhe 15% des Herzminutenvolumens und verbraucht etwa 20% des Gesamtsauerstoffverbrauchs des Körpers. Der Gehirnstoffwechsel ist rein aerob und benötigt als ausschließlichen Energielieferanten täglich etwa 115g Glucose, wovon 40% für den Struktur- und 60% für den Funktionsstoffwechsel aufgewendet werden.

Sinkt das Blutangebot von normal 58 ml/100g Gehirngewebe/min auf unter 22 ml/100g/min, so treten klinische Symptome auf. Wenige Sekunden einer Minderversorgung können schon zum Bewusstseinsverlust führen. Bei der totalen experimentellen Ischämie findet sich nach 2-8 s kein freier Sauerstoff mehr. Nach 12 s tritt Bewusstlosigkeit auf, und nach 30-40 s ist im EEG keine elektrische Aktivität mehr nachweisbar. Nach 3-4 Minuten finden sich histologisch fassbare, irreversible Nekrosen des Gehirnparenchyms, und eine totale Ischämie von 9 Minuten kann – außer bei Hypothermie – nicht überlebt werden (Burst, 1991).

Diese Werte belegen eindrucksvoll, dass das Gehirn auf eine kontinuierliche, möglichst konstante Durchblutung angewiesen ist. Diese ist das Ergebnis eines konstanten, durch das schlagende Herz erzeugten Perfusionsdrucks. Der cerebrale Perfusionsdruck (CPP) ergibt sich aus der Differenz zwischen arteriellem Blutdruck (ABP) und dem intracraniellen Druck (ICP): **CCP = ABP - ICP**.

Ähnlich wie die Nieren-, Koronar- oder Skelettmuskelzirkulation besitzt auch das Gefäßbett des Gehirns die Fähigkeit zur Blutfluss-Autoregulation. Die cerebrale Autoregulation (CAR) minimiert Schwankungen des cerebralen Blutflusses (CBF) bei Änderungen des Perfusionsdruckes. Dieser homöostatische Mechanismus sichert eine konstante Blutversorgung während alltäglicher Aktivitäten wie zum Beispiel einem Lagewechsel, aber auch in kritischeren Situationen wie einem hämorrhagischen Schock. Verschiedene Studien haben diese Fähigkeit innerhalb eines systemischen Blutdruckbereiches zwischen 50-170mm Hg sowohl im Tierversuch (Rapela *et al.* 1964; Ekström-Jodal *et al.* 1971; Strandgaard *et al.* 1974), als auch beim Menschen (Harper *et al.* 1966; Lassen *et al.* 1964; Berne *et al.* 1981) gezeigt. Lassen führte in seinem grundlegenden Review dafür den anschaulichen Terminus des „autoregulatorischen“ Plateaus an (Lassen 1959).

Eine Änderung des Perfusionsdruckes führt bei intakter Autoregulation zur Anpassung des cerebralen Gefäßwiderstandes (CVR) mit dem Ziel, den cerebralen Blutfluss stabil zu halten. Der grundlegende Mechanismus oder Mediator dieser autoregulatorischen Gefäßwiderstandsänderung wird kontrovers diskutiert. Wahrscheinlich ist ein Zusammenspiel myogener und metabolischer Mechanismen, doch auch der Einfluss des Endotheliums und perivaskulärer Nerven wird diskutiert (Kontos *et al.* 1983; Busija *et al.* 1984; Paulson 1990).

Eine beeinträchtigte CAR bedeutet das Risiko einer Minderversorgung (Hypoperfusion) oder aber Hyperperfusion von Gehirngewebe bei Schwankungen der dargestellten Einflussgrößen, in erster Linie des arteriellen Blutdruckes. Bei aufgehobener CAR folgt der CBF dem CPP linear. Eine Messung und Quantifizierung der CAR sollte also dabei helfen, gefährdete Patienten zu identifizieren.

In der Vergangenheit war die Ermittlung der CAR meist darauf beschränkt, die Änderung des CBF bei unterschiedlichen –in der Regel pharmakologisch erzeugten– statischen Blutdruckniveaus zu messen. Zum Einsatz gelangten überwiegend Auswaschmethoden, bei denen die Konzentrationsänderung arteriell applizierter Substanzen venös gemessen wurde. So konnten Informationen über die oberen und unteren Grenzen der CAR erhalten werden, der zeitliche Verlauf der Anpassung aber verblieb im Dunkeln.

Durch die Entwicklung der transcraniellen Dopplersonographie (TCD) durch R. Aaslid am Berner Inselspital Anfang der 80er Jahre konnte die Blutflussgeschwindigkeit als Korrelat des CBF mit hoher Zeitauflösung bestimmt werden. So wurde es möglich, auch in den Zeitverlauf der Reaktion der Hirndurchblutung auf Blutdruckänderungen Einsicht zu gewinnen (Aaslid *et al.* 1982). Diese neue, nicht invasive Messmethode wurde der vorgenannten „statischen“ als „dynamische“ gegenübergestellt. Die vorliegende Arbeit wird sich ausschließlich auf die „dynamische Autoregulationsmessung“ beziehen.

Das Hauptproblem in den letzten Jahren war nun weniger die Messung des CBF, als vielmehr die nicht-invasive Erzeugung einer reproduzierbaren Blutdruckschwankung, deren kontinuierliche nicht-invasive Messung mit dem ebenfalls in den 80er Jahren entwickelten Finapres-Gerät möglich ist (Molhoek *et al.* 1984).

Zuletzt wurde die Aufmerksamkeit auf das Auftreten spontaner, physiologischer oder ateminduzierter Oszillationen des ABP gerichtet; diese können dann frequenzanalytisch (Kreuzspektralanalyse) oder zeitanalytisch (Korrelations-Koeffizienten-Index) untersucht werden, ohne dass externe Manipulationen nötig wären (Diehl *et al.* 1995, 1998; Zhang *et al.* 1998; Panerai 1998). Hierbei werden einmal die Phasenverschiebung zwischen CBF-

und ABP-Oszillationen untersucht und andererseits Korrelationen zwischen über die Zeit gemitteltem ABP und CBF quantifiziert.

Von der Freiburger Arbeitsgruppe um A. Hetzel wurden diese Methoden bei verschiedenen Patienten, vor allem solchen mit hämodynamisch relevanten Stenosen, angewandt und auf ihre jeweilige Aussagekraft sowie deren Vergleichbarkeit hin untersucht. Des Weiteren wurden die Ergebnisse mit der CO₂-Reaktivität korreliert (Reinhard *et al.* 2003). Weitergehende Studien, vor allem zur langfristigen klinischen Anwendbarkeit, Nutzen und Reproduzierbarkeit, sind erforderlich, und in diesem Rahmen steht diese Arbeit.

In der klinischen Praxis beschränkt sich die Evaluation der hämodynamischen Kompensation derzeit auf die Messung der CO₂-Reaktivität. Hierbei wird die Veränderung der Blutflussgeschwindigkeit in der A. cerebri media auf eine erhöhte CO₂-Konzentration in der Atemluft als vasodilatatorischem Stimulus gemessen. Diese Messung beruht auf der Annahme, dass im Falle einer hämodynamischen Beeinträchtigung die cerebralen Gefäße kompensatorisch dilatiert sind und deshalb auf den Stimulus nicht mehr reagieren können. Zwar konnte die Messung dieser cerebrovaskulären Reservekapazität in verschiedenen Studien ihr Potential, gefährdete Patienten zu identifizieren, unter Beweis stellen (Markus *et al.* 2001; Silvestrini *et al.* 2000), doch es bleibt zu bedenken, dass so nicht wirklich die CAR gemessen wird. Denn die Gefäße reagieren auf einen vasodilatatorischen Reiz und nicht auf einen veränderten CPP. Mehrfach wurde auch von einer Dissoziation zwischen CO₂-Reaktivität und CAR berichtet (Markus *et al.* 1997; Lundar *et al.* 1985); die CO₂-Belastung führt zudem oft zu einer sympathischen Gegenreaktion mit Blutdruckanstieg und dieser schließlich zu einem erhöhten CBF (Braune *et al.* 1997; Hetzel *et al.* 1999).

In der vorliegenden Arbeit soll die dCAR von Patienten mit höhergradigen Stenosen der Arteria carotis interna (ACI) und deren Klinik im Verlauf untersucht werden.

Die Ziele dieser Arbeit im Einzelnen sind:

1.2 Ziele

- 1) Bei n = 100 Patienten mit bekannten, höhergradigen Stenosen der ACI
 - a. eine Bestimmung des Stenosegrades nach ≥ 1 Jahr
 - b. eine Messung der dynamischen CAR mittels Korrelations-koeffizienten-Indices und Indices der Kreuzspektralanalyse sowie der CO₂-Reaktivität.
- 2) Dokumentation des klinischen Verlaufes
- 3) Korrelation der vorgenannten Punkte untereinander

2. Theoretische Grundlagen

2.1 Cerebrale Perfusion

2.1.1 Anatomische und physiologische Grundlagen

Arterielle Blutversorgung des Gehirns

Bei der Blutversorgung des Gehirns werden ein vorderes und ein hinteres Stromgebiet unterschieden. Das vordere wird von den Aa. carotides internae, das hintere von den beiden Aa. vertebrales gespeist. Dabei handelt es sich um voneinander unabhängige Gefäßsysteme, die aber über Aa. communicantes miteinander verbunden sind und so den Circulus arteriosus willisii (Abb. 2.1) bilden.

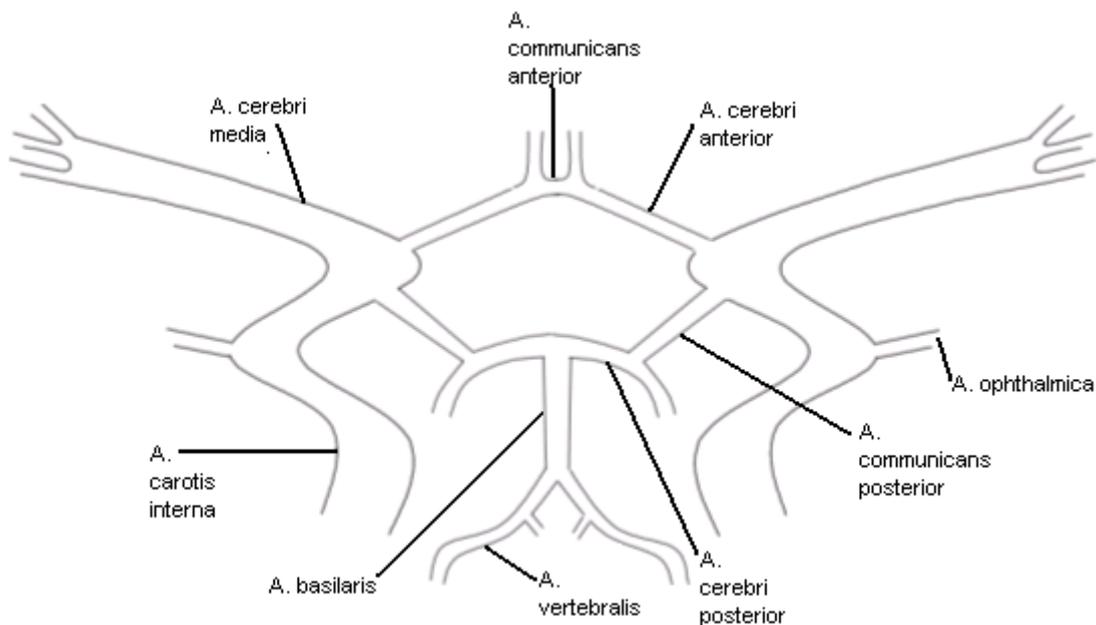


Abb. 2.1 Circulus arteriosus willisii (schematische Darstellung mit freundlicher Genehmigung von B. Guschlbauer)

Die sechs großen, die Hemisphären versorgenden Gefäße teilen sich in Hauptäste und dann in immer kleinere Äste auf. Die jeweiligen Gefäßterritorien sind individuell sehr verschieden und überlappen in Form von leptomeningealen Anastomosen. Von den pialen Gefäßen gehen penetrierende Arteriolen aus, und die kortikalen Kapillaren bilden wiederum ein Netzwerk zahlreicher Anastomosen.

Regulation der Hirndurchblutung

Der Blutfluss in einem bestimmten Gefäß des cerebralen Kreislaufs ist direkt proportional zur 4. Potenz des Radius des Gefäßes (Hagen-Poiseuill-Gesetz). Somit spielt der Gefäßdurchmesser bei weitem die größte Rolle aller Einflussfaktoren (Druckgradient,

Länge des Gefäßes, Viskosität des Blutes). Er wird über die Spannung der Gefäßmuskelzellen reguliert. Auf diese wiederum nehmen sowohl metabolische Faktoren aus dem Stoffwechsel des Hirngewebes und aus dem Blut (H^+ , K^+ , Adenosin), als auch perivasale Nerven Einfluss.

Metabolische Regulation

Die metabolische Regulation funktioniert v. a. über die erhöhte Konzentration von Stoffwechselprodukten wie H^+ und K^+ im Rahmen vermehrter Aktivität und ist relativ langsam. Bei Änderung der Hirnaktivität verändert sich die Anzahl anfallender Metabolite, was dann zu einer Änderung des Blutflusses führt. Dies wurde schon 1890 von Sherrington postuliert. Wahrscheinlich sind diese Metaboliten wichtig für die Erhaltung eines erhöhten Flusses, wenn dieser einmal durch ein schnelleres System erzeugt worden ist (Sandor 1999).

Innervation der cerebralen Gefäße und nervöse Regulation

Es wird eine extrinsische oder periphere von einer intrinsischen oder zentralen Innervation unterschieden. Die extrinsische zieht mit afferenten Gefäßen in das Schädelinnere und besteht aus sympathischen, parasympathischen und trigeminalen, sensorischen Fasern. Extrinsisch innerviert sind Gefäße wie die ACI oder die Aa. vertebrales, die Arterien des Circulus willisii und die pialen Arterien.

Die sympathischen Fasern entlang der ACI und den basalen Hirngefäßen haben ihren Ursprung im Ganglion cervicale superior (Handa *et al.* 1990; Arbab *et al.* 1988), die für das vertebrobasiläre Gebiet im Ganglion stellatum (Edvinsson *et al.* 1993).

Das parasympathische System ist diffus und enthält Fasern aus verschiedenen Ganglia der Kopfgregion wie dem Ganglion pterygopalatinum oder oticum (Edvinsson *et al.* 1989; Suzuki *et al.* 1990; Bleys *et al.* 2001). Die Fasern haben eine ähnliche Verteilung wie die sympathischen, zeigen aber eine deutlich geringere Faserdichte.

Die Zellkörper der sensorischen Fasern liegen im trigeminalen, im ersten oder zweiten Spinal- oder im Ganglion der A. carotis interna.

Die intrinsische Innervation besteht aus direkten Verbindungen zwischen dem Zentralnervensystem und intraparenchymalen Arterien. Sie entspringen u.a. aus Hirnstammkernen wie dem dorsalen Raphe-Kern, dem Nucleus tractus solitarii und dem locus coeruleus (Kalaria *et al.* 1989; Mraovitch *et al.* 1996) und auch aus Vorderhirnkernen (Sato *et al.* 1992). Eine parasympathische Innervation intraparenchymatöser Gefäße konnte bislang nicht nachgewiesen werden.

Die Funktion der perivaskulären Innervation beschränkt sich nicht allein auf die Regulation des Blutflusses. Vielmehr hat die intrinsische auch Einfluss auf die Astrozytenfunktion und Eigenschaften der Blut-Hirn-Schranke (Cohen *et al.* 1997; Harik *et al.* 1984) und die extrinsische scheint auch trophische Einflüsse während der Entwicklung zu haben (Bevan *et al.* 1984). Cipolla *et al.* postulierten in einer jüngeren Arbeit, dass der dominante vasokonstriktorische Stimulus der intrinsische myogene Tonus sei und dass die eigentliche Rolle der perivaskulären Innervation weit über die bloße Regulation des Blutflusses hinausgehen müsse (Cipolla *et al.* 2004).

Cerebrovaskuläre Nerven haben die Fähigkeit, mehr als einen Transmitter zu synthetisieren und zu nutzen (Burnstock *et al.* 1990). Dieses Phänomen wird auch als „co-transmission“ bezeichnet und ist mit dem Phänomen der Neuromodulation korreliert. In sympathischen cerebrovaskulären Fasern wurde, neben Noradrenalin auch das Neuropeptid Y und Serotonin nachgewiesen. Diese Transmitter besitzen vasokonstriktorische Effekte.

Parasympathische Fasern verwenden außer Acetylcholin das vasoaktive intestinale Polypeptid (VIP) als Transmitter. Außerdem konnte gezeigt werden, dass sie auch eine NO-Synthetase enthalten (Yu *et al.* 1998). Dabei wird v.a. dem NO die relaxierende Funktion an den glatten Gefäßmuskeln zugesprochen (Lee *et al.* 2000), während Acetylcholin und VIP eher neuromodulatorische Funktionen haben sollen.

Auch einige der sensorischen Fasern nutzen mehrere Transmitter wie das Calcitonin-Gen-related-Peptid, Substanz P und Neurokinin A. Da diese auch vasodilatatorische Effekte haben, werden solche Nervenfasern auch als senso-motorische den rein sensorischen gegenübergestellt (Burnstock *et al.* 1990).

Die Untersuchung der perivaskulären Innervation zeigte bei Tieren in den rostralen Gefäßen eine höhere Dichte als in den kaudalen (vertebrobasilären) (Itakura *et al.* 1984). Bei Menschen hingegen wurde die höchste Innervationsdichte in der A. communicans posterior (ACoP) gefunden (Bleys *et al.* 1996), was die Bedeutung dieser Gefäße für das Gleichgewicht zwischen dem vorderen und hinteren Stromgebiet andeutet. Von den Gefäßen, die in das Gehirn führen zeigt der Abschnitt der A. cerebri posterior nach Abgang der ACoP die höchste Nervendichte. Diese Speziesunterschiede könnten durch die Bedeutung der versorgten Hirnregion, der olfaktorischen bei Tieren und dem visuellen Cortex beim Menschen erklärt werden (Bleys *et al.* 1996).

Physiologie der Gehirndurchblutung

Die Energieversorgung des Gehirnes erfolgt fast nur durch die oxidative Metabolisierung von Glucose. Das Gehirn ist deshalb auf eine kontinuierliche Zufuhr von Sauerstoff und

Glucose mit dem Blut angewiesen. Der Sauerstoffverbrauch beträgt im Mittel 3ml/100g/min. Dabei ist die Durchblutung eng an den lokalen Stoffwechsel gekoppelt, der in verschiedenen Regionen und je nach Aktivität unterschiedlich hoch ist. Die graue Substanz erhält pro Masseneinheit etwa viermal soviel Blut wie die weiße Substanz (Kandel, 2000).

Lokale Aktivitätszunahme im Hirngewebe führt über die Anhäufung von Metaboliten wie K^+ , H^+ und Adenosin zur Vasodilatation. Dadurch erhöht sich der Blutfluß und dies wird auch als metabolische Autoregulation bezeichnet. Die vorliegende Arbeit bezieht sich aber nur auf die cerebrovaskuläre Autoregulation von Blutdruckschwankungen.

Beim älteren Menschen nehmen der Stoffwechsel und die Durchblutung des Gehirnes ab, was auf die altersbedingte Degeneration, degenerative Krankheiten und Arteriosklerose zurückzuführen ist (Sokoloff 1966).

2.1.2 Pathophysiologie der cerebralen Perfusion und Kollateralversorgung

Die Blutversorgung des Gehirnes verfügt über eine Mehrfachabsicherung. Durch die Aa. communicantes sind, wie oben dargestellt, sowohl die Hemisphären miteinander, als auch das vordere mit dem hinteren Stromgebiet verbunden. Bei einem Verschluss eines der vier zuführenden Gefäße kann durch den Circulus arteriosus in 80% der Fälle eine suffiziente Versorgung aufrechterhalten werden.

Unter physiologischen Bedingungen fungiert der Circulus vor allem als anterior-posteriorer Shunt. Erst unter pathologischen Bedingungen, z. B. im Rahmen einer Perfusionsdruckminderung bei einer einseitigen Karotisstenose findet durch das entstehende Druckgefälle eine interhemisphäre Kollateralversorgung über die Arteria communicans anterior, der sogenannte „cross flow“ statt (Lindegaard *et al.* 1985). Die Aa. communicantes posteriores ermöglichen bei entsprechenden Druckverhältnissen einen Kollateralfuß in beide Richtungen. Zusätzlich besteht auch die Möglichkeit eines posterioren interhemisphären Kollateralflusses über die proximalen Anteile der Aa. cerebri posteriores. Allerdings bleibt anzumerken, dass der Circulus willisii eine hohe individuelle Variabilität hat. Anatomische Studien zeigten bei 1% der Untersuchten ein Fehlen der A. communicans anterior, bei 10% ein Fehlen oder eine Hypoplasie der proximalen A. cerebri anterior und bei 30% ein Fehlen oder eine Hypoplasie beider Aa. communicantes posteriores (Liebeskind 2003).

Die Gefäße des Circulus willisii werden oft als primäre Kollateralen bezeichnet, denen die sogenannten sekundären gegenübergestellt werden. Zu den sekundären gehört etwa die A.

ophthalmica, die als Anastomose zwischen A. carotis interna und externa mit dann retrograder Flussrichtung hirnversorgend werden kann. Auch im Bereich der kleineren Äste der sechs großen, die Hemisphären versorgenden Arterien bestehen sogenannte leptomeningeale Anastomosen. Diese sind am zahlreichsten zwischen der A. cerebri anterior und der A. cerebri media. Auf ähnliche Weise kann eine Versorgung über Anastomosen mit den großen cerebellären Arterien und der A. cerebri posterior stattfinden. Primäre Kollateralen gewährleisten die sofortige Versorgung minderdurchbluteter Regionen über existierende Anastomosen. Sekundäre Kollateralen hingegen mögen anatomisch präsent sein, doch sie entwickeln ihre Kapazität erst langsam. Die spezifischen pathophysiologischen Faktoren, die diese Entwicklung initiieren, sind unklar. Ein verminderter Blutdruck in peripheren Gefäßen wird als wahrscheinlich kritische Variable angesehen (Meyer 1957). Der Sauerstoffmangel einer minderversorgten Region könnte zu einer Stimulation der Angiogenese mit folgendem Wachstum der Kollateralen in der Peripherie führen (Wei *et al.* 2001).

Reinhard *et al.* zeigten, dass eine Aktivierung sekundärer Kollateralen mit einem erhöhten Risiko für eine cerebrale Ischämie (Reinhard *et al.* 2003) sowie mit einer verminderten Vasomotorenreserve (verminderte Reaktion der Gehirngefäße auf eine erhöhte CO₂-Konzentration als vasodilatatorischem Stimulus) einhergeht (s. auch Hofmeijer *et al.* 2002).

2.2 Autoregulation der cerebralen Perfusion

2.2.1 Grundlagen

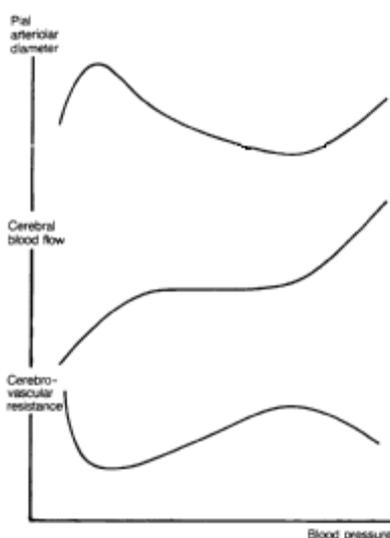


Abb. 2.1.1 das autoregulatorische Plateau (aus Paulson 1990)

Blutfluss-Autoregulation bezeichnet die Fähigkeit eines Organs oder seines Gefäßbettes, auch bei schwankendem Perfusionsdruck einen konstanten Blutfluss zu behaupten. Die Gehirngefäße sind dazu innerhalb eines mittleren arteriellen Blutdruckbereiches von 60-160 mmHg in der Lage. Dies resultiert graphisch im sogenannten autoregulatorischen Plateau, Abb. 2.1.1 (Lassen 1959).

Anzumerken ist, dass das Plateau nicht horizontal verläuft, sondern eine Steigung hat. Das bedeutet, dass die CAR nicht absolut ist (Paulson 1990; Heistad und Kontos 1983).

Außerhalb dieser Grenzen folgt der CBF linear dem Perfusionsdruck, wobei einerseits auch jenseits der Grenzen noch Veränderungen des CVR stattfinden (Heistad, Kontos 1983) und diese andererseits diese nicht fix sind, sondern durch Einflüsse wie das sympathische Nervensystem, die arterielle Kohlendioxid-Konzentration oder das Renin- Angiotensin-System verändert werden.

In verschiedenen Situationen, wie z. B. nach schweren Schädel-Hirn-Traumata, bei höhergradigen Stenosen der zuführenden Gefäße, bei raumfordernden Prozessen oder bei unreifen Neugeborenen kann die CAR ausfallen oder eingeschränkt sein. Dann ist das Gehirngewebe vor Ödemen bei Blutdruckspitzen oder aber vor Minderdurchblutung bei Blutdruckabfällen unzureichend geschützt, so dass eine Schädigung des Gehirngewebes droht.

Der entscheidende Effektor der CAR ist gemäß der Gleichung

$$\text{CBF}=\text{CPP}/\text{CVR},$$

der cerebrale Gefäßwiderstand. Der CPP resultiert aus der Differenz zwischen ABP und ICP. Bei konstantem ICP ist der CPP maßgeblich durch den ABP bestimmt. Der cerebrovenöse Druck spielt im Normalfall keine Rolle, solange er unter dem ICP liegt. Der grundlegende Mechanismus der Anpassung des CVR, das heißt einer Reaktion mit Dilatation bei Druckabfall und Konstriktion bei Druckanstieg, ist noch unklar. Es werden myogene, metabolische, neurogene sowie endothel-vermittelte Mechanismen diskutiert.

2.2.2 Mechanismen und Effektoren der CAR

Myogene Hypothese

Der Theorie des myogenen Mechanismus zufolge sind die glatten Muskeln der Gehirngefäße empfindlich gegenüber Änderungen des transmuralen Drucks. Das Prinzip der myogenen Konstriktion auf einen Dehnungsreiz hin wurde schon 1902 von Bayliss postuliert (Bayliss-Effekt). Heute wird die Endothelzelle als zentraler Vermittler der myogenen Reaktion gesehen, in dem es durch zug-aktivierte Ca^{2+} -Kanäle zu einem Ca^{2+} -Einstrom in die Endothelzelle kommt (Lansmann *et al.* 1988). Sekundär kommt es zu Änderungen in der Produktion von NO als wichtigstem Regulator des Gefäßtonus und zur Aktivierung Ca^{++} -abhängiger K^+ -Kanäle. Als vasokonstriktorischer Modulator fungiert die Produktion vasokonstriktiver Prostanoiden (Rosenblum *et al.* 1990). Ferner scheint das Endothel über die Verformung der endothelialen Glykokalix durch die Schubspannung, die Flussgeschwindigkeit zu registrieren. Die Glykokalix wiederum ist an Ionenkanäle gekoppelt. Das Hauptargument gegen eine Steuerung der Autoregulation über den

transmuralen Druck ist die fehlende Reaktion bei einer Erhöhung des cerebrovenösen Druckes, wo trotz des transmuralen Druckanstieges auf der präkapillaren arteriellen Seite keine Vasokonstriktion, sondern eine Vasodilatation erfolgt. Diese allerdings könnte als metabolische Reaktion auf die lokale Hypoxie verstanden werden.

Die metabolische Hypothese

Der Anstieg der Gehirndurchblutung bei einem Anstieg der Gehirnaktivität wird als metabolische Kopplung bezeichnet. Dies findet oft lokal begrenzt statt. Wesentliche Metabolite dieser Reaktion sind vasoaktive Substanzen wie CO_2 , H^+ , O_2 , Adenosin, K^+ und Ca^{2+} . Die metabolische Theorie der CAR geht davon aus, dass eine lokale Reduktion des Blutflusses zur Freisetzung eines chemischen Faktors führt, der dann eine Widerstandsänderung der cerebralen Gefäße herbeiführt. Jedoch führt Hypotension zu keiner Änderung des pH-Wertes oder der K^+ -Konzentration. Allein für die Adenosin-Konzentration konnte ein bis zu 6-facher Anstieg bei schwerer Hypotension (mittlerer ABP=45mmHg) gezeigt werden (Winn *et al.* 1980). Versuche mit dem Adenosin-Antagonisten Koffein ergaben aber keine Änderung der Autoregulations-Eigenschaften (Phillis *et al.* 1986). Kontos und Wei beobachteten, dass die vasodilatative Reaktion pialer Arteriolen auf eine Reduktion des Blutdruckes hin unter lokaler Hyperoxie aufgehoben war. Womit die metabolische Hypothese eines Sauerstoff-sensitiven Mechanismus der cerebralen Autoregulation gestützt würde (Kontos *et al.* 1985).

Die neurogene Hypothese

Wie unter 2.1.1 dargestellt, sind die cerebralen Gefäße innerviert, wobei eine extrinsische von einer intrinsischen Innervation unterschieden wird. Die Nerven verfügen über zahlreiche verschiedene Transmitter, für die es eine Reihe verschiedener Rezeptoren auf den cerebralen Gefäßen gibt. Die Innervationsdichte ist am dichtesten in den großen Arterien der Hirnbasis und geringer in distaleren Gefäßen.

Es konnte gezeigt werden, dass durch die Aktivierung sympathischer perivaskulärer Neurone eine Vergrößerung des autoregulatorischen Bereiches entsteht (Paulson 1990). Nach Verabreichung von Tetrodotoxin, das alle Nervenfasern inaktiviert, zeigte sich jedoch *in vivo* keine Veränderung der Druck-Volumen-Relation cerebraler Gefäße.

Eine intrinsische neuronale Kontrolle der CAR wird immer wieder diskutiert, doch es konnte bis heute kein möglicher Mechanismus gefunden werden. So geht man von einer eher modifizierenden, tonusregulierenden Funktion der perivaskulären Nervenfasern auf die cerebrale Perfusion und Autoregulation aus. Eine bilaterale Läsion des Nucleus tractus

solitarii führte zu einer Aufhebung der cerebralen Autoregulationseigenschaften, ohne dass der basale Blutfluss verändert war (Ishitsuka *et al.* 1986).

2.2.3 Pathophysiologie der cerebralen Autoregulation

Die CAR ist ein sensibler und vulnerabler Mechanismus und kann durch verschiedene fokale oder diffuse Pathologien beeinträchtigt werden. Eine Störung kann bei fokalen Läsionen auch kontralateral zur eigentlich betroffenen Hemisphäre auftreten. In vielen dieser Fälle, auch bei einem Verlust der CAR, kann die CO₂-Reaktivität unbeeinträchtigt sein (Lundar *et al.* 1985), was auch als dissoziierte Vasoparalyse bezeichnet wird. Als „falsche Autoregulation“ bezeichnet man das Phänomen einer scheinbar erhaltenen CAR innerhalb der Region einer schweren cerebralen Läsion. Dies entsteht durch den Anstieg des ICP innerhalb der Läsion mit Druckgradienten im umliegenden Gewebe. Ein Anstieg des CBF führt dann zu einem lokalen Anstieg des Drucks, der wiederum den CBF dämpft.

Chronische Hypertonie

Eine über längere Zeit bestehende Hypertonie verschiebt sowohl die unteren, als auch die oberen Grenzen der CAR hin zu höheren Werten. Zu Beginn ist diese Veränderung, wie Tierversuche zeigten, noch an die Integrität des Halssympathikus gebunden, später jedoch auch unter Blockade des autonomen Systems vorhanden und damit struktureller Natur (Fujishima *et al.* 1976; Barry *et al.* 1982). Abgesehen von den direkten Schäden an den Gefäßwänden mit resultierender Arteriosklerose beeinflusst die Hypertonie damit auch direkt den Schutz-Mechanismus der CAR.

Akute Hypertonie

Bei der akuten hypertensiven Enzephalopathie kommt es durch ein Überschreiten der oberen Grenze der CAR zu einer paradoxen Vasodilatation mit resultierender Extravasation von Plasmaproteinen und hydrostatischer Filtration von Plasma. Dies wiederum führt zu einem Hirnödem (Distler 1994).

Diabetes mellitus

Bei lange bestehendem und schlecht eingestelltem Diabetes mellitus kann die CAR beeinträchtigt sein, was vermutlich auf die diabetische Mikroangiopathie und die Arteriosklerose größerer Gefäße zurückzuführen ist. Bei einigen Patienten findet sich eine aufgehobene CAR mit druckpassivem CBF (Kastrup *et al.* 1986).

Kopfverletzung

Schwere Hirntraumata gehen mit Störungen der CAR und des CBF einher (Cold *et al.* 1978; Overgaard *et al.* 1974). Bei einem Verlust der CAR kann es durch einen erhöhten ICP zum Phänomen der „falschen Autoregulation“ kommen. Die Reduktion des ICP mittels induzierter Hypokapnie kann in einigen Fällen den Zustand mit falscher Autoregulation in einen bloßen Verlust der CAR überführen.

Infektionen

Bei Patienten mit Encephalitis oder bakterieller Meningitis wird häufig eine eingeschränkte CAR beobachtet (Paulson *et al.* 1974). V. a. bei der Encephalitis kann dies nur in Teilen des Hirns, also fokal, aber auch diffus auftreten. Oft ist die Reaktion auf eine veränderte CO₂-Konzentration noch erhalten (dissoziierte Vasoparalyse).

Akute Ischämie

Akute cerebrovaskuläre Ischämien führen zu einem Verlust der CAR und einer Paralyse der Vasomotoren (Olsen *et al.* 1983, Paulson 1970, 1971; Symon *et al.* 1976; Eames *et al.* 2001). Beim Verschluss eines Gefäßes fällt der Druck in den distal davon gelegenen Abschnitten unter die untere Grenze der CAR, womit ein druckpassives Flussverhalten hinreichend erklärt werden könnte. Durch die Ischämie und die damit verbundene Azidose kommt es aber zusätzlich zu einer Paralyse der Vasomotoren und dadurch zusätzlich zum Verlust der CAR (Harris 1984).

Chronische Ischämie

Verschlüsse oder Stenosen in zuführenden Arterien können zu einer Reduktion des lokalen Blutdrucks in distal gelegenen Abschnitten bis zur unteren Grenze der CAR oder knapp darunter führen (Spetzler *et al.* 1983). In Ruhe ist der CBF dann normal oder leicht reduziert, was aber durch eine Erhöhung der Sauerstoff-Ausschöpfung kompensiert werden kann. Ein plötzlicher Blutdruckabfall kann in dieser Situation aber zu Ischämien in den versorgten Gebieten und klinischen Symptomen führen.

2.3 Erfassung und Eigenschaften der cerebralen Autoregulation

2.3.1 Statische cerebrale Autoregulation

Die Erforschung der cerebralen Autoregulation war lange Zeit auf die statische Beobachtung des Verhältnisses von CBF und CPP zwischen zwei definierten Messzeitpunkten unterschiedlich hohen Blutdrucks beschränkt (Heistad and Kontos 1983). Die Gehirndurchblutungsmessung erfolgte meist mit Auswaschmethoden, wie z. B. der

^{133}Xe -Methode, welche eine geringe Zeitauflösung besaßen. Die notwendigen langanhaltenden Blutdruckänderungen wurden pharmakologisch oder durch Änderungen des Blutvolumens erzeugt (Paulson 1990). Für eine breite klinische Anwendung eigneten sich diese Verfahren nicht, vielmehr blieben sie dem experimentellen Feld vorbehalten.

Statische Messungen quantifizieren die oberen und unteren Grenzen der Autoregulation. Sie können auch Verschiebungen der Grenzpunkte unter verschiedenen physiologischen Stimuli (z.B. Hypo-, Hyperkapnie) untersuchen. Doch sie geben keine Auskunft über den zeitlichen Ablauf, die Dynamik und Latenz dieser Veränderungen.

Mittels linearer Regression wurde versucht, die statischen Ergebnisse über die reinen Grenzwerte der Autoregulation hinaus zu führen und abgestufte Informationen über die Autoregulationskapazität zu gewinnen (Pryds *et al.* 1989; Panerai *et al.* 1995; Lam *et al.* 1997). Ebenso wurde ein statischer Autoregulationsindex (sARI= $\Delta \text{CVR}/\Delta \text{CPP}$) entwickelt und in klinischen Studien angewandt (Muizelaar *et al.* 1984; Strebel *et al.* 1995). Tiecks *et al.* fanden gute Übereinstimmungen des sARI mit einem Index der dynamischen Messmethode, welche auch die zeitliche Dynamik der CAR erfasst (Tiecks *et al.* 1995).

2.3.2 Dynamische cerebrale Autoregulation (dCAR)

Durch die Entwicklung der transcraniellen Dopplersonographie in den späten 80er Jahren wurde es möglich, die Reaktion des CBF auf schnelle Änderungen des ABP in Echtzeit zu verfolgen, und das gänzlich noninvasiv. Hierbei wird die cerebrale Blutflussgeschwindigkeit (CBFV) als Äquivalent für den CBF genutzt.

Aaslid *et al.* führten 1989 die „thigh-cuff-deflation-methode“ ein, bei der durch das schnelle Ablassen von suprasystolisch aufgepumpten Manschetten um die Oberschenkel ein schneller Blutdruckabfall erzeugt und die Reaktion des CBFV verfolgt wird. Durch die mit dieser Methode erreichten Blutdruckabfälle von 10-15mmHG wird das untere Limit der Autoregulation nicht erreicht, weshalb hauptsächlich die Latenz der Autoregulationsantwort und die Geschwindigkeit der vollständigen Restauration des CBF begutachtet wird. Der Titel der Arbeit in welcher die neue Methode vorgestellt wurde, prägte den Begriff der **dynamischen Autoregulation**. In der Folge wurde dieser Ansatz in weiteren Studien verwendet und eine Zeitverschiebung der CBF-Antwort von näherungsweise 2s gefunden (Aaslid *et al.* 1989, Newell *et al.* 1994; Kuo *et al.* 2003). Frühere Gruppen hatten eine Latenz von 4-5s angenommen (Nornes *et al.* 1977). Für die

vollständige Kompensation der Perfusionsdruckstörung wurde ein Intervall von 10-15s gefunden (Aaslid *et al.* 1989; Panerai *et al.* 1998a).

Doch die Cuff-Deflation-Methode ist für den klinischen Alltag wenig geeignet, da das Aufblasen zweier Manschetten um die Oberschenkel und die folgende Ischämie sehr schmerzhaft sind. Der Schmerz führt außerdem durch eine Aktivierung des Sympathikus zu Irritationen. Auch konnte nur bei 80% der Patienten ein ausreichender Blutdruckabfall erzielt werden. Außerdem wird die Messung durch infolge des Sauerstoffmangels in den Beinen entstehende Metabolite, die beim Ablassen refundieren, verfälscht. Auch über die Reproduzierbarkeit des Blutdruckabfalls und somit der resultierenden Indices ist wenig bekannt. Die Anwendung bei Patienten mit pAVK ist ohnehin bedenklich.

So wurden Alternativen gesucht und beispielsweise Indices auf der Basis von durch Atemmanöver, wie z. B. dem Valsalva-Manöver, erhaltenen Blutdruckänderungen entwickelt (Reinhard *et al.* 2000). Diese konnten zwar hochsignifikante Differenzen zwischen Norm- und Patientengruppen zeigen, doch es konnte kein Grenzwert definiert werden, der mit großer Sicherheit normale von pathologischen Werten schied.

Eine weitere Möglichkeit zur Erzeugung eines Blutdruckreizes stellt der Karotis-Kompressions-Test dar (Giller *et al.* 1991). Die Beobachtung der transienten hyperämischen Antwort nach Karotiskompression als Maß für die Autoregulationskapazität zeigte zwar eine enge Korrelation mit dem klinischen Status und anderen Indikatoren der Autoregulation, wurde aber wegen der potentiellen Mobilisierung von Plaques an arteriosklerotisch veränderten Gefäßen (Khaffaf *et al.* 1994) bald wieder verlassen. Zum Einsatz gelangt die Methode vielmehr bei der Evaluation der Kollateralkapazität des Circulus z. B. vor geplantem Karotisverschluss (Hetzl *et al.* 1999).

Frequenzanalytische Ansätze

Giller lenkte 1990 den Blick auf die Frequenzabhängigkeit der CAR und initiierte damit frequenzanalytische Methoden, wie die Kreuzspektralanalyse (KSA). Bei dieser wird die Kohärenz zwischen zwei Kurven berechnet. Die Kohärenz ist ein Maß für den linearen Zusammenhang zwischen zwei Zeitreihen, der nicht auf einem Modell basiert. Sie hat einen Wert von 0 bis 1, und es kann ein Konfidenzniveau für sie angegeben werden. Wenn sie für CBFV und ABP in einem bestimmten Frequenzbereich gegeben ist, dann kann die Phasenverschiebung (*Phase*) bzw. der Gain von Schwankungen des ABP gegenüber deren Äquivalenten im CBFV berechnet werden. Mit Phasenverschiebung wird dabei die Zeitverschiebung zwischen zwei Signalen oder Kurven bezeichnet. Sie wird in Grad angegeben, da ein Winkel zwischen Kurven betrachtet wird (Abb. 2.3.2).

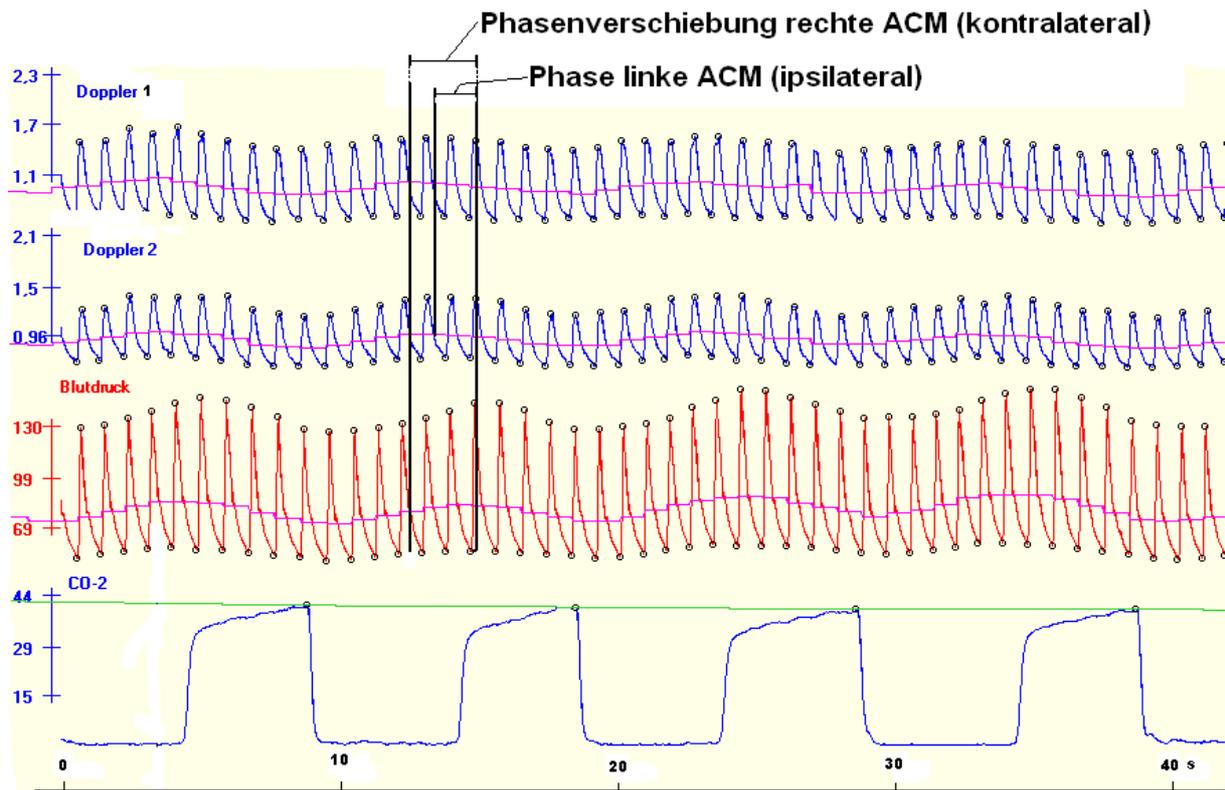


Abb. 2.3.2 Originalaufzeichnungen beim vertieften Atmen eines 57-jährigen Patienten mit linksseitigem Verschluss der ACI und deutlich verminderter Phasenführung der CBFV der linken ACM.

Der *Gain* ist ein Maß für die frequenzabhängige Verstärkung oder Dämpfung (=negative Verstärkung) des Signals. Er kann auch als ein Maß dafür verstanden werden, welches Ausmaß einer Veränderung im CBFV durch eine Änderung des ABP verursacht wird (Blaber *et al.* 1997).

Diese Prozesse werden als eine Filterleistung der CAR aufgefasst und können darum über den Status derselben Auskunft geben. Die langsamen Schwingungen im ABP werden dabei einerseits durch langsame, regelmäßige Atemzüge mit einer Frequenz von 6/min (das sogenannte tiefe Atmen) erzeugt (Diehl *et al.* 1995, Reinhard *et al.* 2003), zum Anderen werden physiologisch vorkommende langsame Blutdruckschwankungen genutzt (Panerai *et al.* 1998, Diehl *et al.* 1998, Reinhard *et al.* 2003). Unterschieden wird dabei ein hoher Frequenzbereich (HF) mit Frequenzen zwischen ~ 0.20 - 0.30 Hz von einem tiefen (low frequency = LF) mit Frequenzen zwischen ~ 0.06 - 0.12 Hz. Die KSA zwischen spontanen ABP-Schwankungen und dem CBF wird auch in dieser Arbeit verwandt und findet darum nun ausführlichere Beachtung, worauf die spontanen Blutdruckschwankungen eingehender betrachtet werden.

2.3.3 Die Filtereigenschaften der cerebralen Autoregulation

In physikalischen und biologischen Regelkreisen spielen zwei Arten von Filtern eine besondere Rolle: der Tiefpassfilter (TPF) und der Hochpassfilter (HPF). Letzterer lässt schnelle Schwingungen gut passieren und unterdrückt langsame Schwingungen, wohingegen der TPF das umgekehrte Verhalten zeigt. Diehl und Berlitz entwickelten ein kybernetisches Modell der cerebralen Autoregulation und postulierten, dass die cerebrale Autoregulation sich gegenüber den Schwankungen des ABP wie ein HPF verhält (Diehl und Berlitz 1996), während die metabolische Hirnaktivität tiefpassgefiltert wird. In der Praxis findet das Modell Bestätigung, da direkte Flussmessungen zeigten, dass nach einer Änderung der Hirnaktivität eine entsprechende Änderung des Blutflusses einige Sekunden braucht (Lou *et al.* 1987), schnelle Blutdruckänderungen wie z. B. die pulsatilen Schwankungen aber gut übertragen werden, sehr langsame Schwankungen des ABP hingegen werden fast gar nicht auf den CBF übertragen. Mehrere Arbeiten untermauerten diese Theorie. (Kuo *et al.* 1998; Zhang *et al.* 1998; Kuo *et al.* 2003).

Die Hochpassfilterung bedeutet auch, dass es bei dem gefilterten Signal zu einer Phasenverschiebung kommt. Bei intakter Autoregulation sind Schwankungen des ABP mit niedriger Frequenz im CBF nahe $+90^\circ$ phasenverschoben (das heißt, der CBF geht dem ABP voraus), bei hohen Frequenzen nähert sich die Phasendifferenz der Null (Diehl *et al.* 1995, Hu *et al.* 1998). Ein Verlust an Autoregulation führt zu einer Verringerung der Phasenverschiebung langsamer ABP-Schwankungen. Auch der Gain v. a. hochfrequenter Schwankungen ist in hämodynamisch beeinträchtigten Situationen verändert (Reinhard *et al.* 2003), und findet somit Eingang in die Evaluation der Autoregulation.

2.3.4 Hintergründe der Phasenverschiebung

Hu und Kollegen konnten 2003 durch Kreuzspektral- und Kreuzkorrelationsanalysen interessante Einblicke in die Mechanismen der CAR gewinnen und schlugen eine Erklärung für die Entstehung der Phasenverschiebung vor. Demnach kann die Beziehung zwischen ABP und CBFV durch zwei Subkomponenten erklärt werden: ABP-CVR und CVR-CBFV. Wenn der ABP steigt, reagieren die Blutgefäße mit Konstriktion, um die Homeostase des Druckes in den Hirngefäßen zu behaupten. Das heißt, der CVR steigt an. Zwischen der Wahrnehmung des Blutdruckanstiegs und dem Anstieg des CVR, d. h. der Vasokonstriktion verstreicht Zeit, was der Zeitdifferenz zwischen ABP- und CVR-Schwankungen entspricht. Diese beträgt etwa 2s. Die Reaktion des CBFV auf den veränderten CVR ist unmittelbarer und wurde mit etwa 0.3s kalkuliert. Die positive

Phasenverschiebung mit einem scheinbaren Vorangehen des CBFV vor dem ABP entsteht also durch die Latenz des CVR gegenüber dem ABP (s. Abb. 2.3.3). Die verminderte Phasenführung des CBFV gegenüber dem ABP bei einer eingeschränkten CAR (kürzerer Abstand zwischen den Punkten A und B) ist damit ein Resultat der vergrößerten Latenz des CVR, der cerebralen Vasomotion (größerer Abstand zwischen den Punkten B und C).

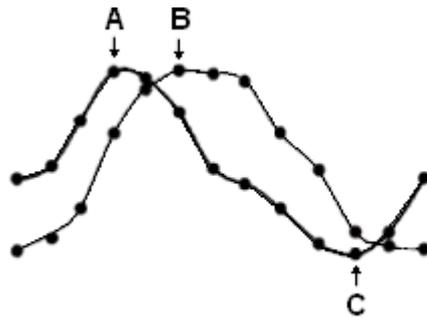


Abb. 2.3.3 Beispiel des Schlag-zu-Schlag-Verhältnisses von CBFV (dicke Linie) und ABP (dünne Linie) bei einem gesunden Probanden [aus Kuo *et al.* 2003]

2.4 Spontane Blutdruckschwankungen (Abb. 2.4.1)

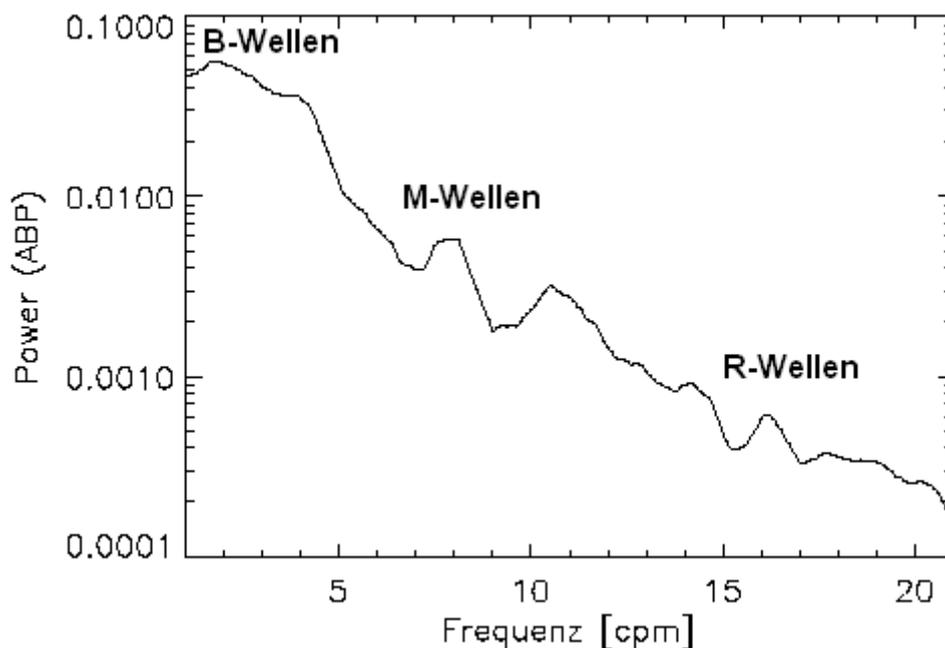


Abb. 2.4.1 Fourier-Spektrum der Blutdruckschwankungen eines 51-jährigen Patienten

Die bekanntesten Schwankungen im kardiovaskulären System sind die des systemischen Blutdrucks und der Herzfrequenz. Die durch den intermittierenden Blutausschuss des

Herzens entstehenden systolischen/diastolischen Druckpulse treten dabei am stärksten hervor.

Traube und Hering beschrieben außerdem an die Respiration gekoppelte langsamere, rhythmische Schwankungen (Hering 1869). Sie werden nach diesen Erstbeschreibern als R-Wellen oder auch als High-Frequency-Band (HF) bezeichnet.

R-Wellen

Die R-Wellen stehen im Zusammenhang mit der Atmung (R gleich Respiratory) und haben darum eine der Atemfrequenz entsprechende Frequenz, d. h. in Ruhe etwa 12-16/min oder 0.5-0.7 Hz. Sie werden auch als „High Frequency Oscillations“ (HF) von den langsameren Schwankungen abgegrenzt. Sie entstehen durch die Druck- und Kapazitätsschwankungen in den Lungengefäßen im Rahmen des negativen bzw. positiven intrathorakalen Druckes während der Ein- bzw. Ausatmung mit ihren Einflüssen auf das Schlagvolumen des linken Ventrikels (Robothan *et al.* 1983). Diese atemmechanisch bedingten Blutdruckschwankungen werden vom vegetativen Nervensystem reflektiert und mitbeeinflusst. Durch die Blutdruckabnahme während der Inspiration wird eine sympathische Gegenreaktion mit Vasokonstriktion und Anstieg der Herzfrequenz (respiratorische Arrhythmie) induziert (Fagius *et al.* 1980), was einerseits einer Baroreflex-Antwort entspricht und andererseits auch durch eine zentrale Kopplung von respirations- und kreislaufsteuernden Neuronen in der Medulla oblongata und die Stimulation von Dehnungsrezeptoren in der Lunge verursacht wird (Scharf 1991).

M-Wellen

Diese stellen langsame Blutdruckschwingungen mit einer Frequenz von ca. 3-9/min oder 0.05-0.2 Hz dar und werden auch als „Low Frequency Oscillations“ bezeichnet (LF). Sie wurden bereits im 19. Jahrhundert mit Hilfe von tierexperimentellen Untersuchungen durch Mayer (Mayer 1876) beschrieben und sind nach ihm benannt. Durch simultane Blutdruck- und Sympathikusableitung zeigte sich, dass die Wellen mit synchronen Änderungen der Aktivität des Sympathikus einhergingen (Fernandez de Molina und Perl 1965, Preiss und Polosa 1974). Dies konnte noch präzisiert werden und es zeigte sich, dass die Wellen mit der sympathischen Vasomotorenaktivität korrelieren (Malliani 1991). Ob diese wiederum durch eine zentrale (Preiss 1974; Kuo *et al.* 1997) oder eine periphere (de Boer *et al.* 1987) Steuerung verursacht wird, blieb unklar. Die korrespondierenden Schwankungen der Herzfrequenz wurden als sekundäres Phänomen im Sinne der Baroreflexaktivität gedeutet. Eine amerikanische Arbeitsgruppe konnte jedoch 2001 durch ein Modell unter

Einbeziehung des Ohmschen Gesetzes zeigen, dass die Variabilität des Herzschlags linear mit den Mayer-Wellen verknüpft ist, wohingegen die Fluktuationen des Sympathikus dem Modell nach nur wenig zu ihrem Entstehen beitragen (Myers *et al.* 2001).

B-Wellen

Die B-Wellen sind langsame Kreislaufschwingungen im Bereich einer Schwankung/min und werden auch als „very low frequency oscillations“ (VLF, 0.016-0.04 Hz) bezeichnet. Zuerst beobachtet wurden sie bei einem ganz anderen Parameter, nämlich dem intracraniellen Druck (ICP). Lundberg entdeckte beim Monitoring des ICP bei intensivpflichtigen Schädel-Hirn-Traumatikern die langsamen Schwankungen und betrachtete sie als pathologisches Phänomen bei erhöhtem ICP. Aufgrund der zusätzlichen Registrierung des Gefäßdurchmessers kleiner pialer Arterien wurde geschlossen, dass B-Wellen ein sekundäres Phänomen rhythmischer Schwankungen im cerebralen Blutvolumen darstellen, die sich aufgrund der Druck-Volumen-Beziehung auf den ICP übertragen (Auer 1983; Rosner 1986). Diese Vermutung wurde später durch die TCD-Messungen unterstützt, mit denen die Synchronizität von CBFV und ICP Schwankungen festgestellt wurde (Mautner 1989; Newell 1992). Mautner *et al.* zeigten ferner, dass die B-Wellen nicht auf pathologische Situationen erhöhten Hirndrucks beschränkt sind, sondern auch bei Gesunden auftreten, wobei allerdings die Amplituden kleiner sind (Diehl 1991; Droste 1993, 1994). Daraus wurde geschlussfolgert, dass langsame Schwingungen in kleinen Hirngefäßen physiologische Phänomene sind, die bei erhöhtem ICP stärker hervortreten. Allein die Genese der B-Wellen konnte nicht geklärt werden. Zwar wurden Schwingungen ähnlicher Frequenz auch im Blutdruck gefunden (Steinmeier 1996), doch Diehl *et al.* fanden nur geringe Kohärenzen zwischen ABP und CBFV im VLF-Bereich.

2.5 Grundlagen der Dopplersonographie

Das Verfahren der Dopplersonographie beruht auf dem Doppler-Effekt, der nach dem Mathematiker Christian Doppler (1803-1852) benannt ist. Er beschreibt die Frequenzverschiebung (Shift), die bei einer Relativbewegung zwischen Sender und Empfänger einer Wellenfront auftritt. In der Akustik führt dieser Effekt zu der jedem aus der Alltagserfahrung bekannten Tonerhöhung bei Annäherung und der plötzlichen Tonerniedrigung bei Entfernung einer bewegten Schallquelle, z. B. dem Motorengeräusch eines Rennwagens, der die Zuschauertribüne passiert. Bewegen sich Sender und Empfänger aufeinander zu, so kommt es zu einem positiven Shift, entfernen sie sich voneinander, ist der Shift negativ. Der Doppler-Effekt kann zur Messung der

Strömungsgeschwindigkeit des Blutes verwendet werden, wobei v. a. die Erythrozyten als korpuskuläre Bestandteile des Blutes eingebrachte Ultraschallwellen reflektieren. Da ihre Strömungsgeschwindigkeit über den Querschnitt eines Gefäßes variiert, entspricht auch das Dopplersignal nicht einer einzigen Frequenz, sondern einem ganzen Frequenzspektrum (Diehl und Berlit 1996). Je größer die Zahl der erfassten, sich bewegenden Blutkörperchen ist, desto größer wird auch die Amplitude des Dopplersignals. Der Doppler-Shift (Δf) ist direkt proportional der Flussgeschwindigkeit (v) nach der Beziehung

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

α = Winkel zwischen der Linie Schallquelle/Gefäß und der Längsachse des Gefäßes

c = Schallgeschwindigkeit im Gewebe (≈ 1540 m/s)

f_0 = Sendefrequenz

Zu beachten ist, dass sich der Doppler-Shift mit dem cosinus des Beschallungswinkels α ändert, der exakte Beschallungswinkel aber nur bei Einsatz der Duplexsonographie und streng laminarer Strömung bekannt ist. Bei der in dieser Arbeit angewandten transcraniellen Dopplersonographie (TCD) ist aufgrund der anatomischen Gegebenheiten von einem Winkel $\alpha < 30^\circ$ auszugehen, so dass bei $\cos \alpha > 0.83$ der Fehler bei der Geschwindigkeitsberechnung kleiner 13% ist. Weitergehende Erläuterungen zur TCD werden im Methodenteil folgen (vgl. 3.2.2).

2.6 Extracranielle Stenosen der ACI und Infarktgefährdung

Epidemiologie und geschichtlicher Hintergrund

Ca. 90% der ischämischen Schlaganfälle betreffen das Stromgebiet der A. carotis interna (Dt. Schlaganfall Datenbank). In 20% liegen ihnen Läsionen (Stenosen/Verschlüsse) des Gefäßes zugrunde. Die Inzidenz Karotis assoziierter Schlaganfälle in der BRD liegt bei etwa 30.000. Die Prävalenz extracranieller Karotisstenosen entspricht in Deutschland in der Erwachsenenbevölkerung 1-3%, ab dem 65 Lebensjahr steigt sie auf ca. 8%. Dies entspricht mehr als einer Million Menschen mit einer solchen Gefäßveränderung.

Auf die Möglichkeit eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen einer Karotisstenose und Hirninfarkten wurde schon früh hingewiesen (Hunt 1914). Eine wesentliche Bedeutung konnte dieser Pathomechanismus aber erst durch die Einführung der cerebralen Angiographie durch Moniz erlangen, mit der erstmals ein diagnostisches Verfahren zum

Nachweis der Stenosen verfügbar war. Im Jahre 1951 publizierte Miller Fisher acht Kasuistiken, die erstmalig einen Zusammenhang zwischen einem Karotisverschluss und einem Hirninfarkt belegten (Estol 1996). Die ersten operativen Interventionen bei arteriosklerotisch bedingten Stenosen führten Eastcott sowie De Bakey durch. Beide behandelten in den 50er Jahren Patienten mit rezidivierenden transitorisch-ischämischen Attacken, welche nach der operativen Korrektur ihrer Karotisstenosen beschwerdefrei waren (Eastcott *et al.* 1954; De Bakey 1975). Die Operation der Karotis entwickelte sich zu einem häufig durchgeführten Eingriff. Während 1971 in den USA ca. 15.000 Patienten operiert wurden, waren es 1985 allein dort schon 107.000 (Struffert *et al.* 2004). Der Nutzen der Operation blieb aber in vielen Fällen unklar (Fields *et al.* 1970), wozu unter anderem eine hohe perioperative Komplikationsrate beitrug (Winslow *et al.* 1988). Die Operation blieb deshalb weiter umstritten, und ihre Häufigkeit sank gegen Ende der 80er Jahre in den USA deutlich. Anfang der 90er Jahre wurden dann prospektiv-randomisierte Studien zum klinischen Wert der Karotis-Thrombendartherektomie (TEA) publiziert. Weitere Ergebnisse und Metaanalysen folgten. Da symptomatische und asymptomatische Stenosen unterschiedliche Prognosen haben, werden sie im Folgenden getrennt abgehandelt.

Symptomatische Karotisstenosen

Im Jahre 1991 wurden die ersten Ergebnisse des European Carotid Surgery Trial (ECST 1991) und des North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET 1991) sowie des Veterans Affairs Cooperative Symptomatic Carotid Stenosis Trial (Mayberg *et al.* 1991) veröffentlicht. Es sei darauf hingewiesen, dass die Studien unterschiedliche Methoden zur Einschätzung des Stenosegrads (SG) verwendeten, NASCET/ VACS den *distalen* und ECST den *lokalen* SG. Dies führt zu unterschiedlichen Ergebnissen in der Bewertung einer Stenose (vgl. 3.2.2). Eine Metaanalyse der abschließenden Ergebnisse aller drei Studien ergab, dass 7.1% aller Patienten Schlaganfälle erlitten oder innerhalb von 30 Tagen nach der Operation verstarben. Die Operation erhöhte das 5-Jahres-Risiko eines ipsilateralen ischämischen Ereignisses für Patienten mit Stenosen <30% distalen SGs, was 50% lokalen SGs entspricht. Den größten Nutzen hatte die Operation für Patienten mit >70%-iger bis 99%-iger Stenose, (entspricht 85-99% lokalen SGs), aber ohne Pseudookklusion mit einer absoluten Risikoreduktion von 16% bei $p < 0.001$ (Rothwell *et al.* 2003).

In weiteren Post-Hoc-Analysen wurden verschiedene Einflussfaktoren auf die Infarktgefährdung herausgearbeitet. U. a. fand sich eine besondere Gefährdung von

Patienten mit ulceröser Plaquemorphologie bei einer hochgradigen Stenose (Eleasziw *et al.* 1994). Ein erhöhtes Risiko ergab sich ferner bei Vorliegen einer zusätzlichen intracraniellen Stenose, auch wenn diese nicht hochgradig war (Kapelle *et al.* 1999). Patienten mit retinalen Symptomen im Sinne einer Amaurosis fugax erwiesen sich als weniger gefährdet als solche mit hemisphäraler TIA (Streifler *et al.* 1995). Die angiographisch gesicherte Anwesenheit von Kollateralen war assoziiert mit einem niedrigeren Schlaganfallrisiko (Henderson *et al.* 2000).

In den Metaanalysen zeigte sich, dass der Effekt der Operation in den ersten Monaten am deutlichsten ist, während sich die Schlaganfallraten zwischen operierten und nicht-operierten Patienten nach zwei bis drei Jahren angleichen und dann parallel verlaufen (Barnett *et al.* 1998).

Asymptomatische Karotisstenosen

Das Schlaganfallrisiko von asymptomatischen Patienten mit Karotisstenosen ist mit ca. 1,7% pro Jahr bei stabiler und 2,8% bei progredienter Stenose recht niedrig (Struffert *et al.* 2004). Hochgradige Stenosen, rasche Stenoseprogression und weitere Stenosen (cerebrovaskulär, kontralateral oder kardial) scheinen eine Untergruppe von Patienten mit erhöhtem Risiko zu definieren (Chambers und Norris 1986; Goldstein 2003).

In der derzeit größten Vergleichsstudie zwischen operativer und konservativer Therapie (ACAS 2003) fand sich eine signifikante Reduktion der Inzidenz von cerebroischämischen Ereignissen durch die Operation. Für schwere Schlaganfälle waren die Ergebnisse jedoch nicht signifikant, und für die konservativ behandelten Patienten ergab sich kein Zusammenhang zwischen Stenosegrad und Schlaganfallrisiko. Auch Frauen profitierten nicht von einer Operation.

Die ersten Ergebnisse des Asymptomatic Carotid Surgery Trial wurden kürzlich publiziert (ACST 2004) und konnten auch eine Reduktion invalidisierender und tödlicher Schlaganfälle durch die Operation nachweisen. Hier profitierten auch Frauen von der Operation, wenn auch geringer als Männer. Insgesamt interpretierte die Arbeitsgruppe ihre Ergebnisse so, dass Patienten unter 75 Jahren mit einer deutlichen Stenose (ein Grad wird nicht angegeben) von einer Operation eine Halbierung des Schlaganfallrisikos über fünf Jahre erwarten können. Aufgrund des an sich geringen Risikos asymptomatischer Patienten und des perioperativen Risikos bei Fehlen eines Markers für eine Hoch-Risikogruppe, abgesehen von den eingangs genannten, bleibt die Entscheidung zur Operation eine Einzelfallentscheidung.

Entscheidenden Einfluss auf die Prognose konservativ behandelter Patienten hat eine gute medikamentöse Therapie v. a. mit Thrombozytenaggregationshemmern. Eine schwer eingeschränkte CO₂-Reaktivität, als Zeichen für eine schlechte hämodynamische Kompensation der Stenose, erwies sich in zwei Studien auch als positiver Prädiktor (Markus 2001, Silvestrini 2000). Inwieweit ähnliches auch für eine eingeschränkte dCAR gilt, wird noch erforscht.

3. Methodik und Auswertung

Eingeschlossen in die Untersuchung wurden Patienten mit höhergradiger Stenose oder Verschluss der A. carotis interna die im Zeitraum 01.01.2001 - 30.02.2003 eine Autoregulationsuntersuchung im neurovaskulären Labor der Freiburger Universitätsklinik erhalten hatten und nicht einer operativen Sanierung der Karotisstenose zugeführt worden waren. Bei allen Patienten wurde wiederum eine komplette neurosonologische Untersuchung mit extrakranieller und intrakranieller farbkodierter Duplex- sowie transcranieller Dopplersonographie durchgeführt. Erneut wurden die Stenosen gemäß dem lokalen Stenosegrad (vgl. 3.2.1) graduiert. Im Anschluss erfolgte dann die erneute Autoregulationstestung mit bitemporaler Ableitung des Dopplersignals der ACM und simultaner Aufzeichnung des Blutdrucks am Finger. Ebenso wurde die CO₂-Reaktivität bestimmt.

Bei jedem Patienten wurden anamnestisch und in der klinischen Untersuchung Zeichen für stattgehabte cerebroischämische Ereignisse gesucht und klinische Daten wie die Gefäßrisikofaktoren und die Medikation dokumentiert. Hatten Patienten in der Zwischenzeit eine operative Sanierung oder Stentung ihrer Karotisstenose erhalten, so wurden die Gründe dafür dokumentiert, wie auch bei Patienten die verstorben waren, die Ursache eruiert wurde. Patienten, die aus anderen Gründen nicht wieder untersucht werden konnten erhielten ein telefonisches Follow-Up.

3.1 Die cerebrovaskuläre Ultraschalluntersuchung

3.1.1 Graduierung von Stenosen der extrakraniellen Gefäße mittels Ultraschall

Grundlage der doppler- und duplexsonographischen Diagnose einer Beeinträchtigung der normalen Durchblutung sind die Befunde an allen beschallbaren Gefäßabschnitten. Die wesentlichen Beurteilungskriterien sind die Strömungsrichtung, die maximal erhältliche Dopplerfrequenz und die Pulskurvenform. Außerdem werden direkte von indirekten Kriterien unterschieden.

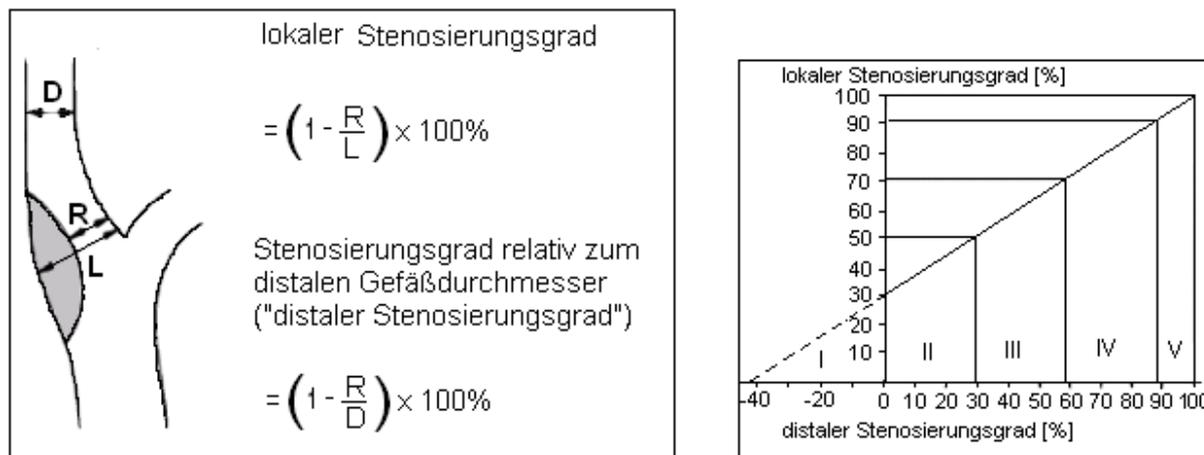
Die *direkten* beziehen sich auf die Auffälligkeiten unmittelbar am verengten Gefäßabschnitt, die *indirekten* auf die vor- und nachgeschalteten Abschnitte. Mit der Dopplersonde versucht man, bei Hinweisen auf eine Stenose, wie einer veränderten Pulskurvenform oder seitendifferenzierter Pulsatilität, die maximal erhältliche Dopplerfrequenz als Äquivalent für die Blutflussgeschwindigkeit zu bestimmen.

Dann betrachtet man die Pulskurvenform der vor- und der nachgeschalteten Gefäßabschnitte und gelangt, wenn diese typische Veränderungen zeigen (z. B.

poststenotische Abflachung der Pulskurvenform = verminderte systolische Strömungsgeschwindigkeit), unter Integration der direkten und indirekten Befunde zu einer Einschätzung. Die exakten Kriterien sind zu finden bei: G von Reutern, HJ Büdingen.: Ultrasound Diagnosis of cerebrovascular Disease. Stuttgart: Thieme, 1993. (Siehe auch de Bray, Glatt 1995)

In unserem Labor wird unter Einbeziehung der Duplexsonographie der „lokale Stenosegrad“ verwendet. Dabei wird der Durchmesser des Restlumens in Beziehung zum im Schnittbild ersichtlichen ursprünglichen Lumen gesetzt. Dies muss unterschieden werden vom „distalen Stenosegrad“, der in amerikanischen Arbeiten verwandt wird und das Restlumen in Beziehung zum distalen, poststenotischen Gefäßdurchmesser setzt (Abb. 3.1.1). Da sich der Großteil der Stenosen der ACI im Bereich des Bulbus befindet, wo das Lumen weiter als in distalen Abschnitten ist, führt die Bezugnahme auf das distale Lumen häufig zu einer Unterschätzung des Stenosegrades und kann bei geringgradigen Stenosen sogar zu negativen Stenosegraden führen.

Abb. 3.1.1 lokaler und distaler Stenosegrad (von Reutern, Büdingen 1993)



3.1.2 Die sonographische Beurteilung der Kollateralversorgung und deren Einteilung

Die Untersuchung der Gehirngefäße wird mit dem 2MHz-Dopplerschallkopf im pulsed-wave-mode und dem Sektorschallkopf des Duplexgerätes durchgeführt. Zur Beurteilung der Flussrichtung in den Periorbitalgefäßen wird die 8MHz Dopplersonde im continuous-wave-mode verwandt. Die einzelnen Arterien werden anhand der Sondenposition bzw. deren Ausrichtung und der Beschallungstiefe identifiziert. Wie unter 2.1.2 angeführt, gibt es verschiedene Wege der Kollateralversorgung für ein Mediastromgebiet. Unterschieden werden ein interhemisphäraler Fluss über die A. communicans anterior (ACoA), eine

Versorgung über die Aa. communicantes posteriores (ACoP), über leptomeningeale Anastomosen (LM) und durch eine retrograde A. ophthalmica (AO) (Abb. 3.1.2).

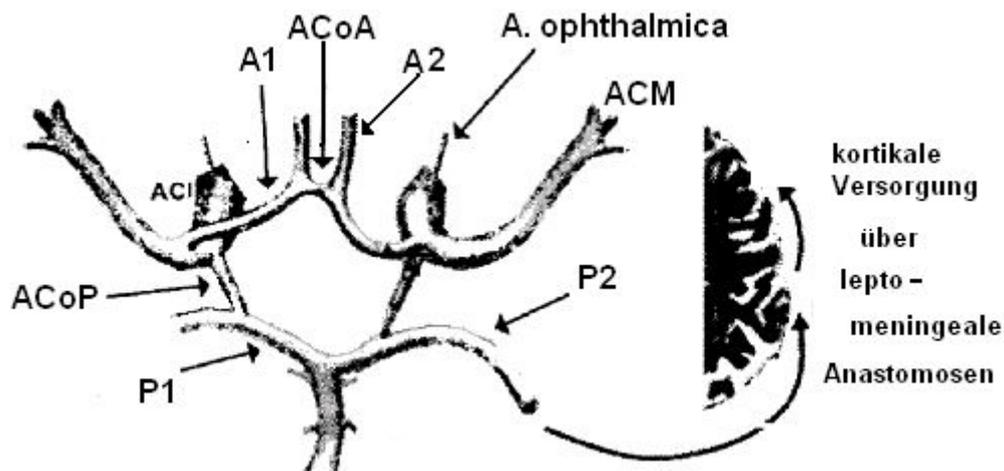


Abb. 3.1.2 Wege cerebraler Kollateralflüsse (aus Reinhard *et.al.*2003c)

Ein Cross-Flow über die ACoA wird bei einem retrograden Fluss im A₁-Segment der ipsilateralen (zur Stenose der ACI) A. cerebri anterior diagnostiziert. Wenn Frequenzen >6kHz oder ein turbulentes Spektrum >5kHz mit musikalisch klingendem Murren in der akustischen Wiedergabe der Dopplerfrequenzverschiebung auftreten, so ist dies ein Zeichen für eine funktionelle Stenosierung der ACoA. Das isolierte Auftreten eines turbulenten Spektrums ohne einen Anstieg der maximalen Frequenz über 5kHz wird nicht als funktionelle Stenose erachtet.

Ein Kollateralfluss über die ACoP zeigt sich durch einen deutlichen Anstieg der CBFV im P₁-Segment der A. cerebri posterior auf der Stenoseseite, als Maßstab dient dabei das P₁-Segment der Gegenseite (ipsi >50% als kontralateral). Normalerweise ist die ACoP in der Farbduplexsonographie nicht sichtbar, so dass auch das Sichtbarwerden der Arterie im B-Bild mit farbcodierter Wiedergabe von Strömungsrichtungen eine Aktivierung dieser Kollaterale anzeigt.

Die Versorgung über leptomeningeale Anastomosen wird durch einen Anstieg >30% des Flusses im P₂-Segment der ACP (Muller und Schimrigk 1996) und eine um mehr als 30% reduzierte Pulsatilität angezeigt, wobei wieder auf den entsprechenden kontralateralen Gefäßabschnitt Bezug genommen wird.

Wird die A. ophthalmica hirnversorgend, so ändert sich ihre Flussrichtung, indem sie von außen in den Schädel fließt, sie wird dann als retrograd bezeichnet. Sicherer Anhalt für eine retrograde AO gibt aber nur die auf eine Kompression von Externaästen wie der A.

temporalis superficialis und A. submandibularis folgende Abnahme der gemessenen Strömung in den periorbitalen Gefäßen. Auch eine veränderte Pulskurvenform, mit erhöhtem diastolischem Flussanteil, einem hirnversorgenden Gefäß entsprechend, dient als Anhaltspunkt.. Die Änderung der Pulskurvenform entsteht aufgrund des niedrigen Widerstands des cerebralen Gefäßbetts.

Gemäß Reinhard *et al.* 2003 wurden drei Typen der Kollateralversorgung unterschieden. Die Aktivierung primärer (ACoA/ACoP) Kollateralen wurde als Typ I bezeichnet, die sekundärer Kollateralen (AO/ LM mit oder ohne primäre Pfade) als Typ II. Die Versorgung über eine funktionell stenosierte ACoA wurde als Typ III klassifiziert.

3.2 Die Autoregulationsuntersuchung – Geräte, Messtechnik, Ablauf

3.2.1. Messung von Blutdruck und Herzfrequenz

Zur nicht-invasiven kontinuierlichen Messung des arteriellen Blutdrucks und der Herzfrequenz wurde das Gerät Finapres 2300[®] (Ohmeda, Englewood, Colorado/USA) benutzt. Dieses photoplethysmographische Gerät misst mittels einer Manschette an der Mittelphalanx eines Fingers die arterielle Blutdruckwelle im Finger, aus der sich jeweils von einem Herzschlag zum nächsten der systolische, diastolische und der mittlere Druck ableiten lassen (Imholz 1991). Aus den Abständen der systolischen Spitzen berechnet das Gerät die Herzfrequenz. Dieses Verfahren wurde von dem tschechischen Arzt Dr. Jan Penaz entwickelt. Es beruht auf zwei Mechanismen: Zum Einen wird mittels der Messung der Absorption von Infrarotlicht das Blutvolumen bestimmt, das von der Manschette umschlossen ist.. Mit jeder systolischen Blutdruckwelle käme es durch Distension der Arterienwand zur Änderung des Blutvolumens, was wiederum zu einer vermehrten Absorption von Infrarotlicht führte. Nun übt aber zum Anderen die Manschette mittels eines schnell reagierenden elektro-pneumatischen Systems, soviel externen Druck aus, dass die Absorption und damit das Blutvolumen konstant bleiben (volume clamping). Die Druckänderungen, welche die Manschette ausüben muss, um die Absorption konstant zu halten, entsprechen dem arteriellen Blutdruck. Der Manschettendruck wird von einem elektronischen Druckwandler gemessen und das Ausgangssignal als arterieller Blutdruck angezeigt.

Das Prinzip der Erfassung des absoluten Wertes der Diastole ist komplexer. Zu Beginn der Messung baut die Manschette im Rahmen einer Grundeinstellung (Servo) einen Druck auf, welcher dem diastolischen Ausgangswert entsprechen soll (set point) und bei dem der arterielle transmurale Druck null beträgt. Dies geschieht anhand der mit der

Infrarotabsorption gemessenen Volumenkurve und der Polarität der daraus abgeleiteten sogenannten dynamischen vaskulären Compliance (Penaz 1992). Hierbei handelt es sich allerdings um ein approximatives Verfahren, so dass diese Grundeinstellung in regelmäßigen Abständen wiederholt werden muss.

Einflussgrößen:

Die genaue Blutdruckmessung mit dem Finapres-Blutdruckmonitor erfordert einen korrekten Sitz der Manschette. Sitzt diese zu locker, werden die Blutdruckwerte überschätzt. Sitzt sie zu fest, ist der Druck, den die Manschette aufbauen muss geringer, und die Werte werden unterschätzt. Auch ist darauf zu achten, dass die optoelektrische Komponente auf der Innenseite die Haut des Probanden berührt.

Gefäßtonus:

Bei gut erwärmten Fingern findet sich eine hohe Reproduzierbarkeit und Genauigkeit der Messung. Bei Kälte entstehende Vasokonstriktion führt zur Abnahme des systolischen Peaks, was auch durch Vasospasmen der Digitalarterien verursacht werden kann. Die isolierte Erhitzung der Finger führt über eine Vasodilatation zu einer signifikanten Verminderung des gemessenen Blutdruckes (Hildebrandt 1991). Bei unseren Messungen bereiteten insbesondere kalte Finger während der Wintermonate oft Probleme und machten es erforderlich, die Hände vor Beginn der Messungen, sei es durch aktive Übung wie wiederholten Faustschluss oder warme Handbäder, zu erwärmen.

Bei Verkrampfung der Fingermuskulatur kommt es durch Kompression der Fingerarterien zu einer Abnahme des Blutvolumens unter der Manschette, einer geringeren Volumenzunahme in der Systole und einer Abnahme des transmuralen Druckes im Vergleich zur Umgebung. So wird dem Gerät eine Blutdruckabnahme vorgetäuscht, und es resultiert eine artifizielle Verkleinerung der Amplitude und des absoluten Wertes.

Die Durchblutung des Fingers bleibt während der Messung trotz der systolischen Kompression der Fingerarterien gesichert. Der venöse Abfluss erfolgt in der Diastole, wenn der Manschettendruck reduziert wird. Ein Auftreten wesentlicher Druckschädigung der Haut ist aufgrund des steten alternierenden Auf- und Ablassens des Druckes bei einer Anwendung von 1-2 h nicht zu erwarten.

3.2.2 Messung des endtidalen CO₂-Partialdruckes (P_{ETCO₂})

Für die Messung des endexpiratorischen CO₂-Gehaltes wurde ein kleiner Schlauch am Nasenloch der Patienten angebracht, welcher zum Infrarot- CO₂-Analyzer Normocap[®] (Datex Instrumentarium Corporation, Helsinki, Finnland) führte. Technische Daten finden

sich im Anhang. Das Kapnometer misst den P_{ETCO_2} allerdings primär nicht in mmHg, sondern den Volumenanteil (in %) von CO_2 in der Ausatemluft. Die Umrechnung erfolgt nach der Formel:

$$P_{ETCO_2} (\text{mmHg}) = \text{Vol.}\% CO_2 \cdot [(\text{lokaler Luftdruck (Torr)} - 47\text{mmHg}/\%)]$$

Weshalb folgende Werte miteingerechnet werden müssen:

- lokaler Luftdruck in Torr
- Höhe des Messortes über dem Meeresspiegel
- der im Körper vorhandene Wasserdampfdruck von 47mmHg, entsprechend einer 100%-igen Wasserdampfsättigung bei 37°C.

Durch regelmäßige Kalibrierung mit einer Standardgasprobe kann der P_{ETCO_2} direkt am Gerät abgelesen werden.

3.2.3 Die Transcranielle Dopplersonographie (TCD)

Die TCD nutzt Stellen niedriger Knochendichte wie die Temporalschuppe. Dort kann mit einer niedrigen Sendefrequenz von 2MHz eine ausreichende Transmission des Knochens erreicht werden. Durch die Wahl eines bestimmten Zeitintervalls zwischen Senden und Empfangen kann mit der pulsed-waved-Technik die Tiefe des Messvolumens vorgegeben werden und der Tiefenbereich des Zielgefäßes eingestellt werden. Bei ungünstigen Impedanzverhältnissen (schlechtes Knochenfenster) kann versucht werden, durch Erhöhung der Sendeleistung (power, mW) einen ausreichenden Signal-Rausch-Abstand der reflektierten Welle zu erreichen.

Die Amplituden aller Frequenzen des Doppler-Shifts werden mittels einer fortwährenden Spektralanalyse (Fast-Fourier-Transformation) farbskaliert und als Dezibelwerte im sogenannten Frequenzzeitspektrum graphisch wiedergegeben. Da die Strömung des Blutes nicht in allen Bereichen des Gefäßes gleich ist, sondern bezogen auf den Querschnitt beispielsweise am Rand langsamer als in der Mitte, weist dieses farbcodierte Geschwindigkeitsspektrum zu einem diskreten Zeitpunkt verschiedene Intensitäten auf. Für Fragestellungen der Funktionsdopplersonographie ist es aber von Vorteil, die zahlreichen Geschwindigkeitsinformationen im Farbspektrum auf einen einzigen Wert zu reduzieren. Zu diesem Zwecke und auch wegen ihrer geringen Störanfälligkeit wird allgemein die Hüllkurve der maximalen Strömungsgeschwindigkeit v_{\max} benutzt. In dieser Arbeit beziehen sich darum alle Betrachtungen des Dopplersignals auf die in Echtzeit vom

Doppler-Gerät berechnete und online registrierte V_{\max} -Hüllkurve. Durch einen geräteeigenen Algorithmus kann die Farbskalierung des Spektrums dieser Hüllkurve kontrastreicher und somit die Hüllkurve stabiler dargestellt werden (software-gain).

Für sämtliche Messungen wurde das Gerät MULTI-DOP X4[®] (DWL Elektronische Systeme GmbH, Sipplingen) mit einem 2MHz Schalltransducer verwandt. Zur Vermeidung von Hautschäden wurde die maximal mögliche Sendeleistung bei relativ langer Beschallungszeit auf 200mW begrenzt.

Beschallung der Arteria cerebri media (ACM)

Die ACM verläuft nach ihrem Abgang aus der ACI durchschnittlich 14-16mm entlang des Keilbeinflügels nach lateral bis in die Fossa Sylvii (Hermann et al. 1963).

Die Dopplersonden werden durch Kugelgelenke verstellbar, mittels eines elastischen Stirnbandes bitemporal vor dem Tragus positioniert. Um Impedanzsprünge durch Luftpolster zu vermeiden, wird ein Kontaktgel verwendet. Das Signal der ACM wird dann in einer Tiefe von 47 – 53 mm aufgesucht und optimiert, wobei die Sonden leicht nach vorne und oben gerichtet sind, in etwa auf den hinteren Pol des kontralateralen Augapfels. Zur Identifizierung dient die Ausrichtung der Sonde, die Flussrichtung (auf die Sonde zu), die Höhe der Strömungsgeschwindigkeit, die wegen großer Streubreite allerdings unzuverlässig ist und das charakteristische Strömungsprofil.

Bei Patienten mit Karotis-Stenose ist ferner darauf zu achten, das Messvolumen nicht in den Bereich der im Falle eines Kollateralkreislaufes hochfrequenten A. cerebri anterior zu legen, sondern sorgfältig das vor allem bei höchstgradigen Karotis-Stenosen kleine und geringpulsatile Signal der ACM abzugrenzen.

3.3 Untersuchungsablauf und -durchführung

3.3.1 Aufbau und Reihenfolge der Autoregulationsuntersuchung

Die Untersuchungen fanden in einem ruhigen und abgedunkelten Raum statt, so dass Störungen von außen minimiert waren. Die Patienten wurden über den genauen Ablauf der Untersuchung mit den drei Teilen:

- 10min Spontanatmen
- 3min vertieftes Atmen
- CO₂-Test (ca. 5min)

aufgeklärt.

Ferner wurden sie auf ihrerseits beeinflussbare Fehlerquellen hingewiesen und gebeten während der Untersuchung Bewegungen des Kopfes zu vermeiden und die Hand, an welcher der Blutdruck gemessen wurde, zu entspannen. Für die CO₂-Messung wurden die Patienten gebeten, durch die Nase auszuatmen.

Die Patienten nahmen im Doppleruntersuchungsstuhl Platz. Die Beine wurden hochgelegt, die Rückenlehne auf eine 60° Hochlage des Oberkörpers und die Kopfstütze möglichst bequem eingestellt. Die rechte Hand mit der Finapres-Manschette wurde auf Herzhöhe gelagert und die Differenz zur Höhe der mittels des Stirnbandes fixierten Dopplersonden in cm bestimmt. Unter einem Nasenloch wurde der mit dem Kapnometer verbundene kleine Schlauch fixiert. Nach Optimierung der Signale, wofür ca. 10 min benötigt wurden, begann die Aufzeichnung.

3.3.2 Durchführung der Autoregulationsuntersuchung

Spontanatmen (SPO)

Während der 10 Minuten waren die Patienten gehalten ruhig und gleichmäßig durch die Nase zu atmen, nicht zu sprechen und die Augen geöffnet zu lassen. Auch sollten sie darauf achten, nicht einzuschlafen.

Tiefes Atmen (TA)

Auch hier sollten die Patienten zur Messung des endexpiratorischen CO₂ durch die Nase atmen. Außerdem erhielten sie eine große Uhr mit Sekundenzeiger und wurden aufgefordert die Ein- und Ausatemphasen auf jeweils 5s zu dehnen, d.h. in einem Rhythmus von 6 Zyklen pro Minute zu atmen. Sofern nötig gab der Untersucher zusätzlich akustisch das Kommando zum Ein- und Ausatmen. Zur Vermeidung einer Hypokapnie und deren Einflüsse auf die Gefäße, sollte die In- und Expiration gleichmäßig über die 5-Sekunden-Intervalle verteilt und dabei nicht tiefer als normal, sondern eben nur langsam sein, weshalb die Bezeichnung „Tiefes Atmen“ eigentlich irreführend ist. Die Dauer betrug ungefähr 3 min oder 18-20 Atemzyklen.

Da nicht alle Patienten auch nach wiederholter Instruktion in der Lage waren, den gewünschten langsamen Atemrhythmus zu erzeugen, wurde dieser Teil der Messung in einigen Fällen ausgelassen.

Messung der CO₂-Reaktivität

Für den CO₂-Test wurde der Schlauch an der Nase entfernt und die Atemmaske mit Y-Ventil luftdicht über Nase und Mund der Patienten gehalten. Die Messung des

endexpiratorischen Kohlendioxid erfolgte am Ausatemluftventil des Y-Stückes. Nach einem stabilen Plateau von 1 min wurde über die Atemmaske im offenen System ein Raumluftgemisch mit einem 7%igen CO₂ Anteil zugeführt. Nach ca. 90s wurde die Hyperkapnie beendet, die Maske wegen der Messung des endtidalen CO₂ aber erst nach weiteren 60s entfernt, so dass auch der Verlauf des Abfalls der CO₂-Konzentration und der begleitende Verlauf der Dopplerkurven (Latenzen) begutachtet werden konnten.

3.4. Datenanalyse

3.4.1 Aufzeichnung und Aufbereitung der Daten

Nach Analog-Digital-Umwandlung wurden die Messdaten durch das Programm Turbolab[®] V4.3 (Bresser Elektronik, München) in 5 Kanälen online aufgezeichnet.

Kanal 1: Herzfrequenz

Kanal 2: Blutdruck

Kanal 3: Blutflussgeschwindigkeit in der rechten ACM

Kanal 4: endtidaler CO₂-Partialdruck

Kanal 5: Blutflussgeschwindigkeit in der linken ACM

Zur Vermeidung eines Datenverlustes wurde eine relativ hohe Abtastfrequenz von 100 Hz gewählt. So entstand durch jede Messung eine Rohdatenmenge von 2-4 Megabyte, welche dann mit der speziell programmierten Oberfläche des Programms MATLAB[®] (Version 4.3c.1 for MS Windows; MathWork, Inc., Natick, USA; Programmierer: Vladimir Hinkov) aufgearbeitet und ausgewertet wurde. Die weitere Auswertung der Tertiärdaten erfolgte mit dem Programm EXCEL[®] (Version 8.0, Microsoft Corporation, USA).

3.5 Berechnung der dCAR-Indices und der CO₂-Reaktivität

3.5.1 Kreuzspektralanalyse (KSA)

Zur Auswertung wurde die Frequenzanalyse-Software cpeak[®] verwendet. Die Software wurde von Dr. T. Müller, Dr. M. Roth und PD Dr. Timmer programmiert.

Zunächst wurden die Kurven mittels einer Fast-Fourier-Transformation von einer Amplituden-Zeit- in eine Frequenz-Zeit-Darstellung überführt, wobei die Glättung unter Berücksichtigung der Breite der peaks variabel war. In Betracht gezogen wurde der Bereich zwischen 0.005 und 0.5 Hz, so dass höhere Frequenzen, wie die mit der Systole

assoziierte, nicht betrachtet wurden. Nun wurde die Beziehung (Kohärenz) zwischen ABP und CBFV in verschiedenen Frequenzbereichen beziffert. Die Kohärenz hat dabei für jede Frequenz einen Wert von 0 (keine lineare Beziehung) bis 1 (perfekt lineare Abhängigkeit der Signale). Für die Kohärenz wurde ein Signifikanzlevel von 95% gewählt, womit sie signifikant ungleich 0 ist, wenn $s > 0.49$ ist.

Ist die Kohärenz nicht signifikant ungleich 0, so kann das Phasenspektrum nicht für die Analyse verwendet werden, da es im Falle keiner Kohärenz über das gesamte Intervall von $[-\pi, \pi]$ verteilt ist. So wurden Messungen mit einer Kohärenz < 0.49 von der weiteren Kreuzspektralanalyse ausgeschlossen.

Für die Analyse des Tiefen Atmens wurde der herausragende Frequenzpeak bei 0.1 Hz für den niedrig Frequenzbereich (LF) und mit 0.2 Hz deren erste Vielfache für den hohen Frequenzbereich (HF) ausgewählt. Aufgrund des Unvermögens vieler Patienten, den gewünschten Atemrhythmus zu erzeugen, entschlossen wir uns allerdings, die TA-Sequenz nicht in die Auswertung mit einzubeziehen.

Für die Berechnung der Phasenverschiebung und des Gain wurden aus den Aufzeichnungen des Spontanatmens (SPO) Stellen maximaler Kohärenz innerhalb eines Kernfrequenzbereiches herausgesucht. Der gesamte Bereich LF erstreckt sich über 0.06-0.12 Hz, wobei die Kernfrequenz zwischen 0.08-0.10 rangiert. Für HF sind es 0.2-0.30 HZ und 0.23-0.27 Hz. Weiterhin wurde darauf geachtet, dass der ausgewählte Bereich für beide ACM eine max. Kohärenz aufwies oder zumindest angrenzende Bereiche gewählt wurden. Auch sollten für die betreffende Region keine Unregelmäßigkeiten im geschätzten Phasenspektrum vorliegen. Die ausführlichen Regeln zur Auswahl eines bestimmten Frequenzbereiches finden sich in *Reinhard et al. Physiol. Meas.* **24** (2003) 30/31.

In anderen Studien erwiesen sich die Phasenverschiebung zwischen ABP und CBFV im LF-Bereich und der Gain zwischen ABP und CBFV im HF-Bereich als aussagekräftigste Parameter für die Güte der CAR (Hu, 1999; Reinhard, 2003), so dass das Augenmerk in dieser Arbeit auf diese Werte gelegt wurde.

Für die sehr niedrigfrequenten Schwingungen (VLF) wurde in anderen Arbeiten keine Korrelation zwischen CBFV und ABP festgestellt, so dass sie hier keine weitere Beachtung fanden (Kuo 1998).

3.5.2 Der Korrelations-Koeffizienten-Index (KKI)

Dieser Index beruht auf Beobachtungen, dass CBFV-Schwankungen auf einer langen Zeitskala mehr oder weniger mit Schwankungen des ABP korreliert sind (M. Czosnyka,

1996). Der Grad der jeweiligen Korrelation kann nun mittels Pearsons Korrelationskoeffizienten quantifiziert werden und so zur Bewertung der Autoregulationsfähigkeit genutzt werden. Eine positive Korrelation reflektiert eine passive Antwort des CBFV auf Schwankungen des ABP, eine negative Korrelation kennzeichnet eine aktive Regulation (Piechnik 1999).

Zunächst wurden die diastolischen, systolischen und mittleren Werte sowohl des ABP als auch der CBFV jeweils über 3-Sekunden Perioden gemittelt und dann für 20 dieser 3s-Durchschnittswerte des diastolischen, systolischen und mittleren ABP und CBFV die Korrelation zwischen den Wertepaaren von ABP und CBFV mit dem Koeffizienten nach Pearson berechnet. Aus sämtlichen Koeffizienten der einzelnen 1-Minuten-Perioden wurde schließlich der Durchschnitt für die gesamte Messperiode kalkuliert. Diese Durchschnittswerte ergaben die drei Indices Mx, Sx und Dx. Diese spiegeln somit den durchschnittlichen Grad der Korrelation von systolischen, diastolischen und mittleren CBFV- und ABP-Schwankungen wider.

Die Korrelationskoeffizienten-Methode wurde erstmals bei Patienten nach Kopfverletzungen angewendet. In diesem Rahmen erwiesen sich vor allem Mx und Sx als Indikatoren des Status der CAR und zeigten auch signifikante Korrelationen mit dem klinischen Verlauf und dem Score der Glasgow-Coma-Scale zu Beginn der Behandlung (Czosnyka, 1996). Reinhard et al. fanden Patienten mit Karotisocclusion eine größere Aussagekraft von Mx und Dx. Eine Erklärung dafür könnte die Erhöhung des ICP bei Patienten mit Hirn-Verletzung liefern, die in erster Linie den diastolischen Fluss störend beeinflusst. In dieser Arbeit, in der Patienten untersucht wurden, bei denen eine Erhöhung des ICP nicht zu erwarten ist, gelangen somit die Korrelations-Koeffizienten-Indices Mx und Dx zur Anwendung (Reinhard *et al.* 2003).

3.5.3 CO₂-Reaktivität

Für die Messung der CO₂-Reaktivität wurden zunächst die Ruhewerte für die CBFV und dann die maximalen Werte des CBFV unter der Hyperkapnie sowie des PETCO₂ bestimmt. Nach Berechnung des relativen Anstiegs der CBFV (in %) wurde dieser durch den absoluten Anstieg des PETCO₂ dividiert. So ergab sich die CO₂-Reaktivität als prozentualer CBFV-Anstieg pro mmHg PETCO₂ (%/mmHg).

Als Grenze zwischen normaler und eingeschränkter CO₂-Reaktivität wurde 1.50 %/mmHg erachtet

4. Ergebnisse und Statistik

4.1 Patienten

4.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung und Verlauf

104 Patienten wurden in die Untersuchung eingeschlossen. Bei 100 von ihnen wurde im Rahmen der Follow-Up-Untersuchung eine wiederholte Messung der Autoregulation nach dem im Methodenteil beschriebenen Schema durchgeführt, fünf waren im Verlauf symptomatisch geworden. Der Median des Follow-Up-Zeitraumes betrug 572 Tage, und das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung war 65.8 Jahre, bei einer Standardabweichung von 8.7 Jahren. 14 Patienten waren weiblichen und 90 männlichen Geschlechts.

72 der Patienten hatten asymptotische Karotisstenosen, d. h., sie hatten noch nie oder nicht innerhalb der letzten zwei Jahre vor der ersten Autoregulationstestung eine cerebrale Ischämie im nachgeschalteten Stromgebiet. Innerhalb der letzten 2 Jahre symptomatisch waren 28 Patienten.

Von den fünf Patienten, die im Verlauf eine Ischämie erlitten, waren drei auch vorher schon symptomatisch gewesen. Einer der drei verstarb im Rahmen eines schweren Reinsultes, ein anderer war durch den Reinsult schwer beeinträchtigt und bettlägerig, so dass er nicht in der Klinik untersucht werden konnte. Der Dritte schließlich wurde nach dem erneuten Ereignis einer operativen Therapie zugeführt.

Von den beiden Patienten, die vor der ersten Messung asymptotisch, aber im Verlauf symptomatisch geworden waren, wurde einer extern operiert. Bei der konservativ behandelten Patientin hingegen wurde eine erneute Autoregulationstestung durchgeführt.

Im Verlauf der Studie verstarben 8 weitere Patienten aus anderen Gründen als cerebraler Ischämien.

4.1.2 Stenosegrade

Erste Messung

Eine Aufteilung der Patienten in vier Gruppen verschiedener Stenosegrade findet sich in Tabelle 4.1.1, wobei die bilateral betroffenen Patienten jeweils gemäß der schwerer stenosierte Seite eingeteilt sind.

Von den im Verlauf symptomatisch gewordenen Patienten hatten vier unilaterale Stenosen und einer einen einseitigen Verschluss bei kontralateraler 60-70%iger Stenose.

Tab. 4.1.1 Stenosegrade des Patientenkollektivs –1. Messung-

	Stenosegrad				<i>Gesamt</i>
	70-79%	80-89%	90-99%	100%	
<i>Unilateral</i>	9	27	15	30	81
Bilateral	-	5	7	11	23
<i>Gesamt</i>	9	32	22	41	Σ 104

Zweite Messung (Tab. 4.1.2)

Im Verlauf fand sich bei sieben Patienten eine Regredienz der Stenose. Bei dreien waren die Stenosen zum Zeitpunkt der zweiten Messung < 70%, wobei zwei davon einen initialen Stenosegrad von 70 –79% gehabt hatten und eine der beiden zeitnah zur ersten Messung symptomatisch gewesen war. Ein weiterer Patient hatte eine 80-89%ige Stenose bei Dissektion und war ebenfalls zeitnah zur ersten Messung symptomatisch gewesen.

Zwei Patienten hatten zum Zeitpunkt der ersten Messung eine unilaterale Stenose zwischen 80-89% und dann eine 70-79%ige Stenose. Bei zwei weiteren war der Stenosegrad von einer 90-99%igen in eine 80-89%ige rückläufig, wobei einer derer auch kontralateral eine höhergradige Karotisstenose hatte und schon mehrfach symptomatisch war, zuletzt ca. 1 Woche vor der ersten Messung.

Bei zwölf Patienten fand sich eine Progredienz der Stenose, sieben entwickelten einen Verschluss. Unter diesen sieben war auch eine, der fünf im Verlauf symptomatisch gewordenen Patienten. Sie hatte zuvor eine 80-89%ige Stenose gehabt. Zwei Patienten, von denen eine bilaterale betroffen war, entwickelten aus einer 80-89%igen eine 90-99%ige Stenose und blieben dabei weiterhin asymptomatisch. Die verbleibenden drei hatten initial unilaterale 70-79%ige Karotisstenosen und dann 80-89%ige. Davon war einer vor der ersten Messung symptomatisch gewesen.

Tab. 4.1.2 Stenosegrade zur 2. Messung

						<i>Gesamt</i>
	<70%	70-79%	80-89%	90-99%	100%	
<i>Unilateral</i>	3	6	24	11	36	80
Bilateral	-	-	5	6	10	21
<i>Gesamt</i>	3	6	29	17	46	Σ 101

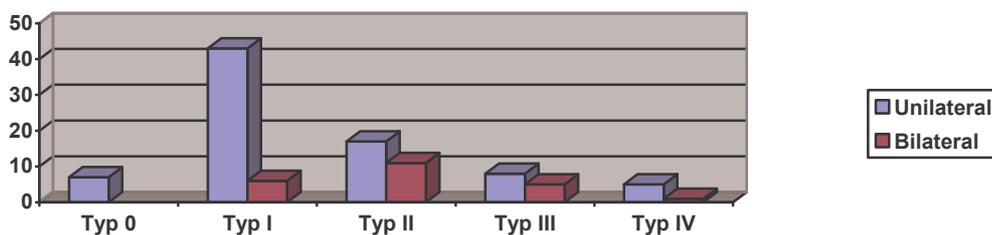
4.1.3 Kollateralversorgung

Wie unter 3.2.2 ausgeführt, wurde für den Status der Kollateralversorgung vier verschiedene Typen unterschieden. Die Aktivierung primärer (A. communicans anterior/posterior) Kollateralen wurde als Typ I bezeichnet, eine Versorgung über die A. ophthalmica und/oder leptomeningeale (mit oder ohne primäre Pfade) als Typ II. Die Versorgung über funktionell stenosierte Aa. communicantes wurde als Typ III klassifiziert. Das Fehlen einer Kollateralversorgung aufgrund mangelnder hämodynamischer Relevanz der Stenose ist als Typ 0 klassifiziert und ein Fehlen trotz Hochgradigkeit, d. h. wahrscheinlich insuffiziente hämodynamische Kompensation der Stenose als Typ IV. Letzteres war bei sechs Patienten der Fall, von denen fünf eine 80-89%ige Karotisstenose hatten. Einer hatte zusätzlich eine kontralaterale 70-79%ige Stenose und eine weitere schließlich einen einseitigen Verschluss der ACC mit kollateraler Auffüllung über die ACE. Die Häufigkeiten der einzelnen Versorgungstypen sind in Tab. 4.3 sowie Graphik 4.3. wiedergegeben.

Tabelle 4.1.3 Typ der Kollateralversorgung – uni-/bilaterale Stenosen

	Typ 0	Typ I	Typ II	Typ III	Typ IV	Gesamt
Unilateral	7	43	17	8	5	80
Bilateral	-	6	11	5	1	23
Gesamt	7	49	28	13	6	Σ 103

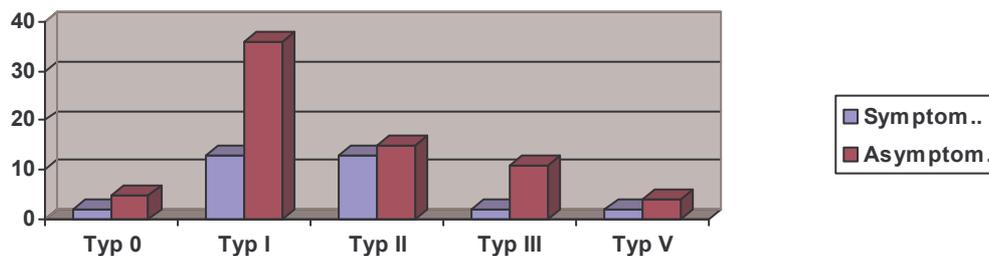
Graphik 4.1.3 Verteilung der Kollateral-Versorgungstypen uni-/bilateral



Eine Betrachtung der Kollateralversorgung hinsichtlich stattgehabter cerebraler Ischämien findet sich in Tab. 4.1.4 und Graphik 4.1.4. Demnach findet sich bei asymptomatischen Patienten überwiegend eine Kompensation durch primäre Pfade, bei Patienten, die schon symptomatisch waren, waren hingegen in rund 40% der Fälle sekundäre Kollateralen aktiviert.

Tab. 4.1.4 Typ der Kollateralversorgung – symptomatisch/ asymptomatisch

	Typ 0	Typ I	Typ II	Typ III	Typ V	Gesamt
Symptom.	2	13	13	3	1	32
Asymptom.	5	36	15	11	4	71
Gesamt	7	49	28	13	5	Σ 103

Graph. 4.1.4 Verteilung der Versorgungstypen sym-/asymptomatisch

Verlauf

Bei 18 der unilateral betroffenen Patienten fand sich bei der zweiten Messung eine Veränderung der Kollateralversorgung.

Eine Verbesserung der hämodynamischen Situation oder deren Kompensation entwickelte sich bei neun der unilateral betroffenen Patienten. In drei Fällen waren bei Abnahme des Stenosegrades keine Kollateralflüsse mehr zu finden, zwei hatten dann Stenosen <70% und einer einen Stenosegrad von 70-79%. Der fehlende Kollateralfluss deutet allerdings eine mangelnde hämodynamische Relevanz und damit vielleicht eine Überschätzung dieser Stenosen an.

Vier Patienten hatten bei der ersten Messung eine Versorgung über sekundäre Wege, bei der zweiten eine Kompensation über die Aa. communicantes, ohne dass sich der Grad ihrer Karotisstenosen geändert hatte. Bei einer anderen Patientin wurde in der ersten Untersuchung eine funktionelle Stenosierung der aktivierten primären Kollateralen befunden, welche sich beim zweiten Mal nicht mehr fand. Ein weiterer Patient hatte zum Zeitpunkt der ersten Messung keine kollaterale Kompensation seiner 80-89%igen Stenose, zur zweiten Messung fand sich dann aber ein Cross-Flow.

Neun Patienten hingegen verschlechterten sich in Hinblick auf die kollaterale Kompensation ihrer Stenose, wobei diese bei sechs davon progredient war, so dass sich nun eine zusätzliche Aktivierung sekundärer Kollateralen fand. Bei zweien zeigte sich nunmehr eine funktionelle Stenosierung der Aa. communicantes ohne Änderung der

Karotisstenosen. Ein weiterer schließlich, der eine Typ I-Versorgung seiner stabilen 90-99%igen Stenose gehabt hatte, war in der zweiten Untersuchung offensichtlich ohne hämodynamische Kompensation.

Tab. 4.1.5 Typ der Kollateralversorgung 2. Messung – uni-/bilaterale Stenosen

	Typ 0	Typ I	Typ II	Typ III	Typ V	Gesamt
Unilateral	7	41	17	10	4	79
Bilateral	-	6	9	5	1	21
Gesamt	7	47	26	15	5	Σ 100

4.1.4 Profil der Risikofaktoren des Patientenkollektivs

Der verbreitetste aller Risikofaktoren war die bei fast allen Patienten anzutreffende arterielle Hypertonie (Abb. 4.1.5), die bei 96 von 104 bekannt war. Das Vorliegen einer Hypertonie wurde durch die in den meisten Fällen vorhandene antihypertensive Medikation belegt oder aufgrund anamnestischer Angaben geschlossen. Die Patienten ohne bekannte Hypertonie waren zumeist jüngere (>40a), bei denen die Karotisstenose nicht durch primär arteriosklerotische Prozesse verursacht worden war (z. B. Strahlenschaden nach Radiatio bei Mb. Hodgkin oder Verschluss durch Meningeom).

Bei 76 Patienten war eine Hyperlipidämie bekannt, wobei das Vorliegen nicht durch eine Blutanalyse gesichert wurde. Vielmehr stützte sich auch hier die Erhebung auf anamnestische Angaben und das Vorliegen einer medikamentösen Therapie.

Bei 25 der Patienten war ein Diabetes mellitus Typ II bekannt. Dieser war bei 8 Patienten insulinpflichtig, die anderen waren auf orale Antidiabetika eingestellt.

62 Patienten gaben einen Nikotinabusus mit im Mittel 38 Packyears bei einer Standardabweichung von 19 Packyears zu Protokoll.

Kardiale Risikofaktoren im Sinne von Vorhofflimmern und absoluter Arrhythmie fanden sich anamnestisch bei 4 Patienten, wovon 3 antikoaguliert waren und einer nach erfolgreicher Kardioversion nun auf ASS und Plavix eingestellt war. Von den 4 Patienten hatten 2 schon eine cerebrale Ischämie erlebt, einer unter suffizienter Antikoagulation. Bei einem Patienten ergab sich während des Monitorings im Rahmen der Autoregulations-Untersuchung der Verdacht einer absoluten Arrhythmie, die vorher nicht bekannt gewesen war. Drei weitere Patienten waren mit einem Herzschrittmacher versorgt.

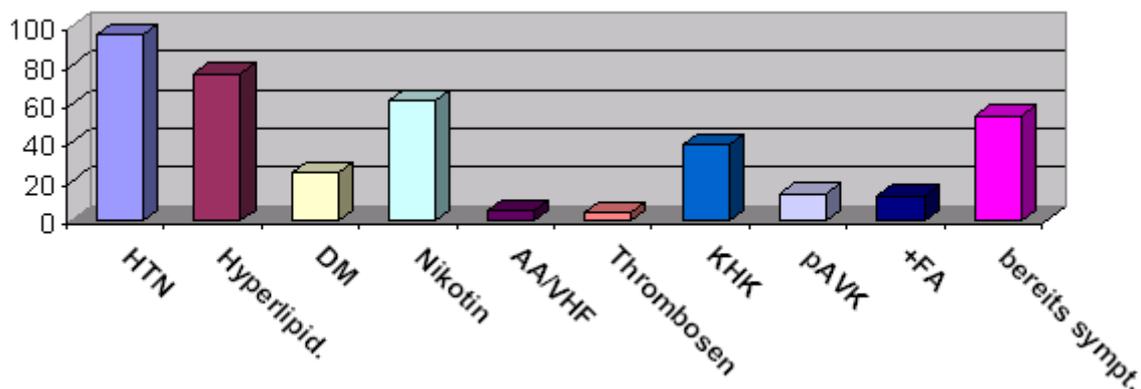
Ein persistierendes Foramen ovale war bei einem Patienten bekannt, dieser war schon symptomatisch gewesen. Bei einem weiteren, allerdings asymptomatischen Patienten war ein ventiloffenes Foramen ovale bekannt.

Peripher thrombotische Ereignisse in der Vorgeschichte hatten vier Patienten, von denen einer eine Faktor II-Mutation hatte und nach rezidivierenden Lungenembolien antikoaguliert worden war.

Einen früheren Hirninfarkt hatten zusätzlich zu den unter 4.1.1 angeführten 32 symptomatischen Patienten 22 weitere. D. h. entweder war der frühere Infarkt nicht im vorderen Stromgebiet oder > 2 Jahre vor der ersten Autoregulationsmessung.

Eine positive Familienanamnese für Schlaganfälle hatten 13 Patienten.

Graph. 4.1.5. - Häufigkeit der Risikofaktoren



4.2 Ergebnisse der Autoregulationsuntersuchungen

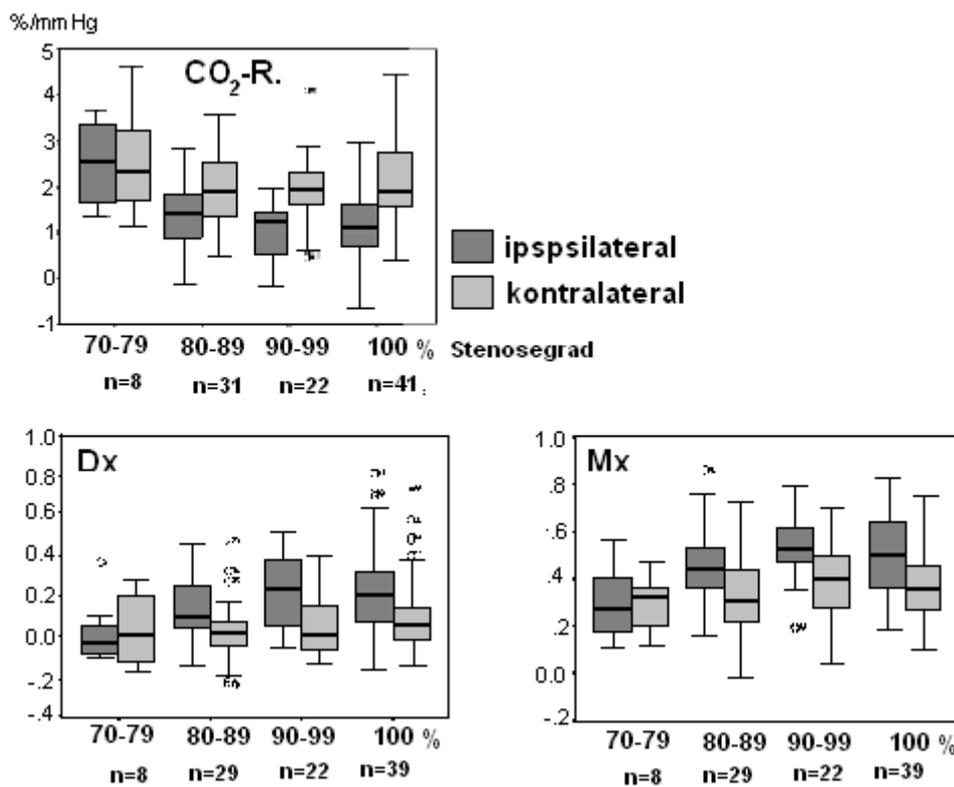
Die mittlere Länge der analysierten Spontanatmen-Abschnitte (SPO) betrug 579 sec. (\pm 63.2) für die erste Messung. Bei 102 Datensätzen konnte die KKI angewandt und bei 93 die Kreuzspektralanalyse durchgeführt werden. Bei 11 Aufzeichnungen war dafür keine ausreichende Kohärenz gegeben. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Ergebnisse sind in Tab. 4.2.1 und Abb. 4.2.1 dargestellt, nach Stenosegraden in vier Gruppen aufgeteilt. Im Falle bilateraler Stenosen wurde die schwerer stenosierte Seite als ipsilaterale betrachtet.

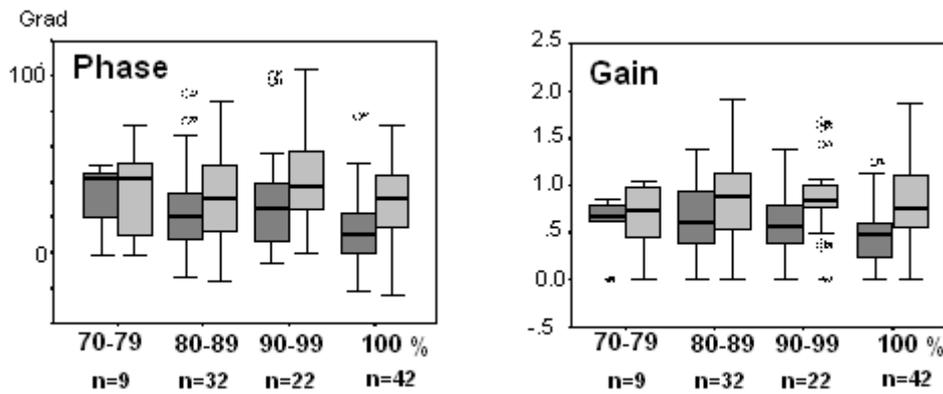
Tab. 4.2.1 Ergebnisse der angewandten dCAR-Parameter und der CO₂-Reaktivität –**I.Messung-**

	Stenosegrad				Signifikanz,	
	A	B	C	D	Ipsi- vs	Zwischen
	70-79% (N=8)	80-89% (N=32)	90-99% (N=22)	100% (N=42)	kontralateral	Gruppen
<u>KorrelationskoeffizientenIndex</u>						
Dx ipsilateral	0.06±0.17	0.11±0.15	0.26±0.20	0.30±0.28	B,D], C [A-B,-C,-D [
Dx kontralateral	0.09±0.15	-0.03±0.10	0.04±0.18	0.17±0.25		
Mx ipsilateral	0.30±0.18	0.44±0.17	0.57±0.13	0.51±0.20	B,D], C [A-B,-C,-D [
Mx kontralateral	0.31±0.13	0.27±0.17	0.38±0.16	0.39±0.18		
<u>Kreuzspektralanalyse</u>						
LF phase ipsilateral (°)	41.20±26.47	24.79±24.75	28.46±28.67	15.36±18.93	B [, D]	A-D [
LF phase kontralateral	42.06±24.93	33.11±27.07	40.85±24.29	28.23±21.70		
HF gain ipsilateral	0.62±0.26	0.62±0.38	0.60±0.29	0.45±0.29	B,D], C [A-D,B-D*
HF gain kontralateral	0.71±0.35	0.85±0.54	0.86±0.38	0.81±0.47		
<u>CO₂-Reaktivität</u>						
Ipsilateral (%)·mmHg ⁻¹	2.54±0.86	1.50±0.62	1.15±0.59	1.16±0.93	B,C,D]	A-B [, A,-C,-D]
Kontralateral	2.52±1.17	2.13±0.79	1.96±0.86	2.27±0.95		

*p<0.05; [p<0.01;]p<0.001

Abb. 4.2.1 Box- und Whiskerplots zur Verteilung der Parameter in den einzelnen Stenosegruppen –**I. Messung-**





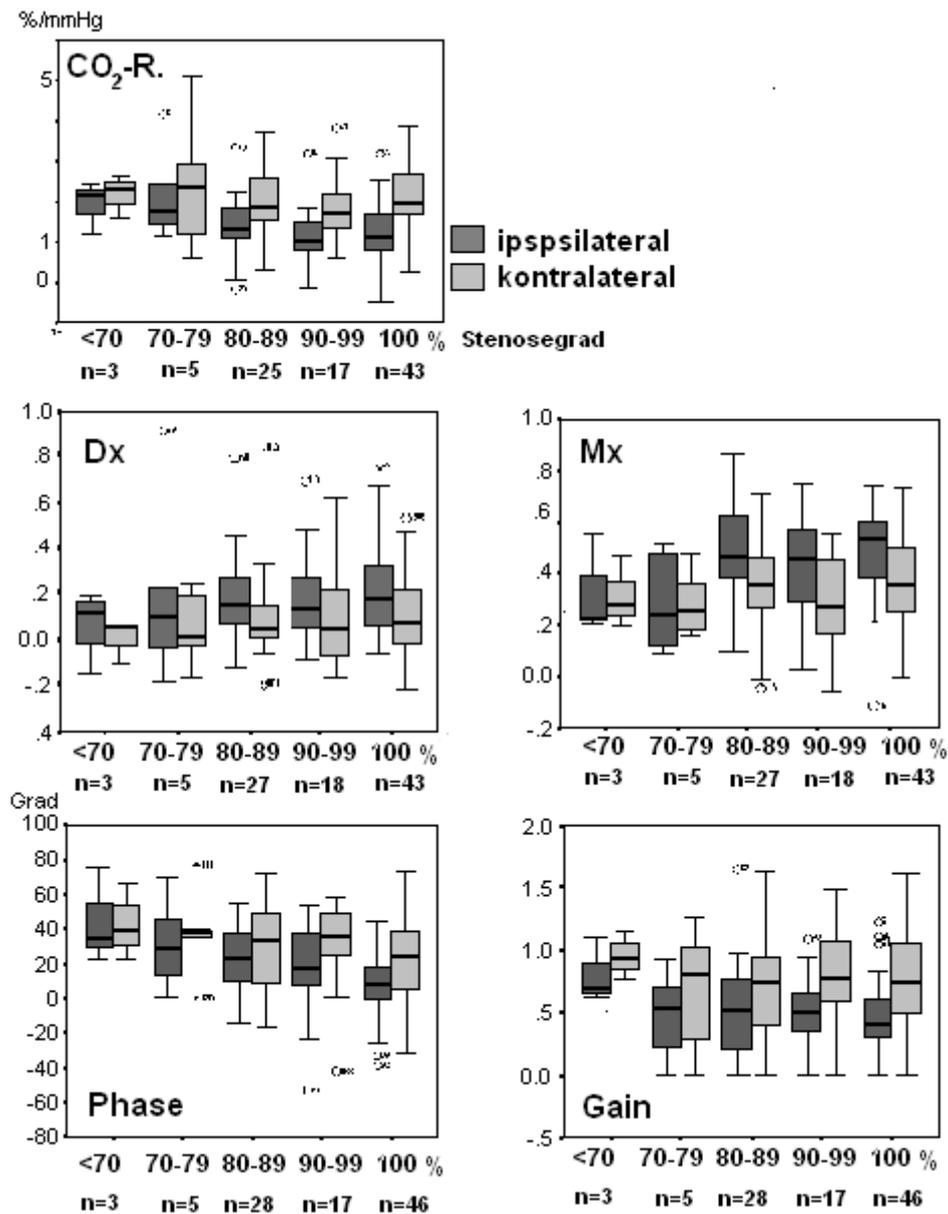
Für die zweite Messung betrug die mittlere Länge der analysierten (SPO)-Abschnitte 584 sec. (± 61.8). Bei allen 101 Datensätzen konnte die KKI angewandt und bei 90 die Kreuzspektralanalyse durchgeführt werden. Bei 11 Aufzeichnungen lag hierfür keine ausreichende Kohärenz vor. Die Ergebnisse sind wiederum tabellarisch und graphisch wiedergegeben (Tab. 4.2.2 und Abb. 4.4).

Tab. 4.2.2 Ergebnisse der angewandten dCAR-Parameter und der CO₂-Reaktivität – **2.Messung** –

	Stenosegrad					Signifikanz, Ipsi- vs. kontralateral	Zwischen Gruppen
	0	A	B	C	D		
	< 70% (N=3)	70-79% (N=5)	80-89% (N=28)	90-99% (N=18)	100% (N=46)		
<u>KorrelationskoeffizientenIndex</u>							
Dx ipsilateral	0.05 \pm 0.18	0.18 \pm 0.39	0.15 \pm 0.26	0.14 \pm 0.28	0.23 \pm 0.16	B, D f, C*	NS
Dx kontralateral	0.03 \pm 0.10	-0.09 \pm 0.37	0.08 \pm 0.20	0.08 \pm 0.21	0.10 \pm 0.12		
Mx ipsilateral	0.33 \pm 0.20	0.28 \pm 0.18	0.48 \pm 0.18	0.44 \pm 0.18	0.51 \pm 0.12	B f, C, D*	A-B, -D*
Mx kontralateral	0.32 \pm 0.20	0.19 \pm 0.27	0.34 \pm 0.18	0.28 \pm 0.19	0.35 \pm 0.14		
<u>Kreuzspektralanalyse</u>							
LF phase ipsilateral (°)	43.72 \pm 27.64	30.8 \pm 25.83	24.08 \pm 20.19	8.56 \pm 50.5	2.14 \pm 20.79	C f, D f	0, B-D f, A-D*
LF phase kontralateral	42.61 \pm 21.87	37.79 \pm 24.26	30.48 \pm 23.26	31.58 \pm 23.95	20.35 \pm 27.95		
HF gain ipsilateral	0.81 \pm 0.26	0.49 \pm 0.33	0.50 \pm 0.39	0.51 \pm 0.29	0.44 \pm 0.19	B, C f, D f	0-D*
HF gain kontralateral	0.95 \pm 0.20	0.70 \pm 0.47	0.75 \pm 0.61	0.78 \pm 0.40	0.80 \pm 0.46		
<u>CO₂-Reaktivität</u>							
Ipsilateral (%) \cdot mmHg ⁻¹	1.94 \pm 0.62	2.27 \pm 1.07	1.42 \pm 0.71	1.15 \pm 0.79	0.94 \pm 0.67	B, D f, C f	A-C, -D*
Kontralateral	2.20 \pm 0.52	2.48 \pm 1.56	2.00 \pm 0.82	1.85 \pm 0.77	2.13 \pm 0.84		

* $p < 0.05$; f $p < 0.01$; f $p < 0.001$

Abb. 4.3 Box- und Whiskerplots zur Verteilung der Parameter in den einzelnen Stenosegruppen – 2. Messung -



4.3 Zusammenhänge und Korrelationen

A: Dynamische cerebrale Autoregulation vs. CO₂-Reaktivität

Tab.4.3.1 zeigt die Korrelationen der dCAR-Parameter mit der CO₂-Reaktivität aller Messungen und aller Seiten.

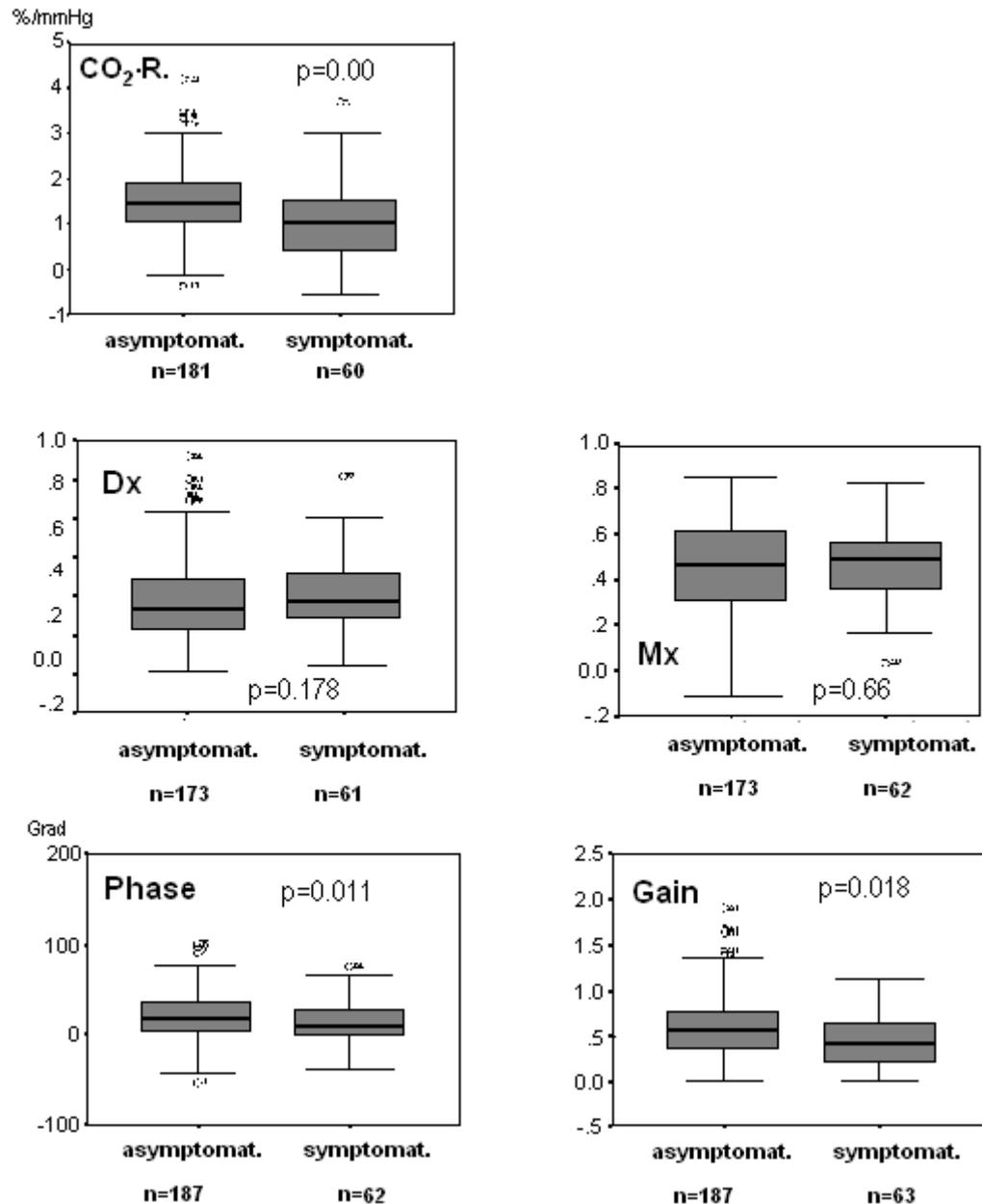
Tab. 4.3.1 Ergebnisse der Korrelationsanalyse

N=394	Mx	Dx	phase	Gain
Versus CO ₂ -Reaktivität r	-0.27	-0.24	0.36	0.25
<i>P</i> <0.01				

B: dCAR-Ergebnisse und Klinik, symptomatisch/asymptomatisch

Die Korrelationsanalyse der Ergebnisse von symptomatischen vs. asymptomatischen Karotisstenosen zeigte signifikante Zusammenhänge für die CO₂-Reaktivität und die KSA. Bei Dx und Mx waren keine signifikanten Korrelationen vorhanden (Tab. 4.3.2 und Abb. 4.3.1).

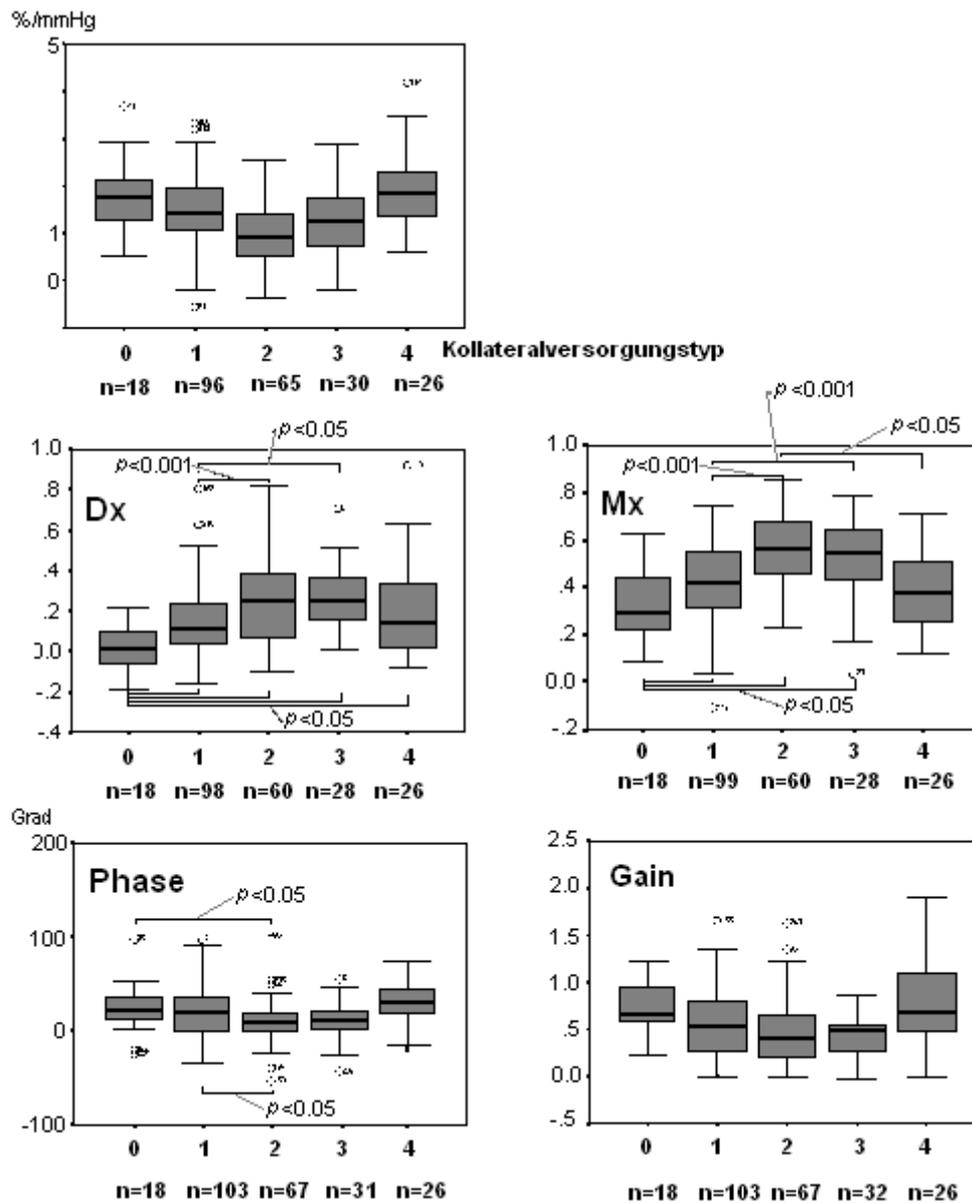
Abb. 4.3.1 zeigt Boxplots und Signifikanzniveau der einzelnen Parameter hinsichtlich bereits stattgehabter ischämischer Ereignisse



C: dCAR/CO₂-Reaktivität und Kollateralversorgung

Die Ergebnisse hinsichtlich der verschiedenen Kollateralversorgungstypen sind in Abb. 4.3.2 als Boxplots dargestellt.

Abb. 4.3.2 Boxplots dCAR-Ergebnisse und Kollateralversorgungstyp



D: Korrelation der 1. mit der 2. Messung

Die Signifikanzen der Korrelation der 1. mit der 2. Messung nach Wilcoxon finden sich in Tabelle 4.3.2 und Tab. 4.3.3.

Tab. 4.3.2 Signifikanz der Korrelation der 1. mit der 2. Messung –KKI

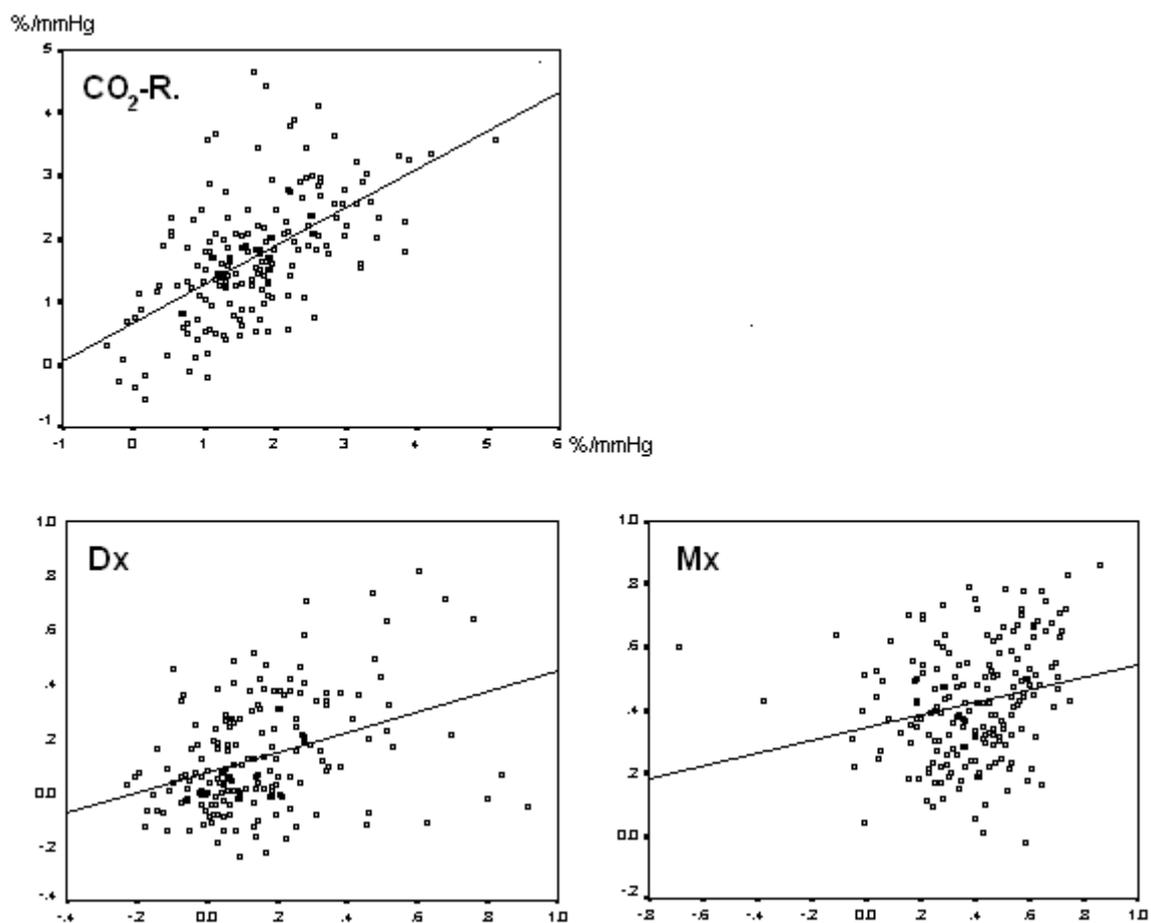
	Dx ipsi 1.	Dx kontra. 1.	Mx ipsi 1.	Mx kontra. 1.
Dx ipsi. 2.	0.870			
Dx kontra. 2.		0.689		
Mx ipsi. 2.			0.645	
Mx kontra. 2.				0.300

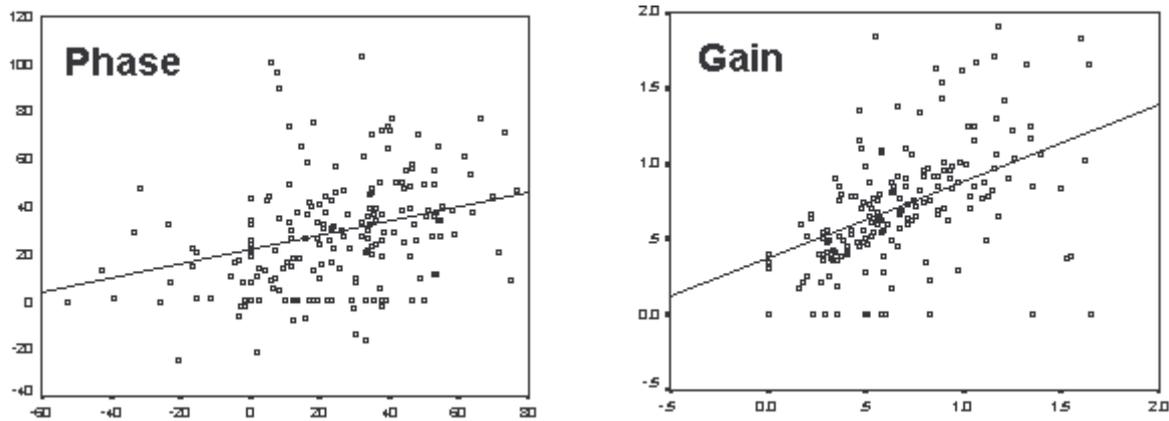
Tab. 4.3.3 Signifikanz der Korrelation der 1. mit der 2. Messung -KSA und CO₂-Reaktivität-

	Phase ipsi. 1.	Phase kontra. 1.	Gain ipsi. 1.	Gain kontra. 1.	CO ₂ -R. ipsi. 1.	CO ₂ -R. kontra. 1.
Phase ipsi. 2.	0.036					
Phase kontra. 2.		0.177				
Gain ipsi. 2.			0.09			
Gain kontra. 2.				0.03		
CO ₂ -R. ipsi. 2.					0.519	
CO ₂ -R. kontra. 2.						0.864

Die Herausnahme der Messungen von Patienten bei denen sich der Stenosegrad verändert hatte, führte nicht zu entscheidenden Veränderungen der Korrelationen.

Das Verhältnis der Streuung bei beiden Messungen ist in Abb. 4.3.3 in Form von Scatterplots für die einzelnen Parameter grafisch wiedergegeben.

Abb. 4.3.3 Scatterplots der dCAR/CO₂-Reaktivität, **1.Messung** (X-Achse) / **2. Messung** (Y-Achse)



• dCAR-Veränderungen bei Änderung des Stenosegrades

Regredienz

Wie unter 4.1.2 dargelegt, konnte im Verlauf bei sieben Patienten eine Regredienz der Karotisstenose festgestellt werden. Die Autoregulationsmessungen ergaben jedoch nicht in allen Fällen und bei allen Indices entsprechende Änderungen, woraus große Standardabweichungen resultieren. In Tabelle 4.3.4 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Änderungen wiedergegeben. Demnach waren vor allem die KKIs für die offensichtliche Verbesserung der hämodynamischen Situation empfindlich.

Tab. 4.3.4 Mittelwerte und Standardabweichungen CO₂-R. und dCAR bei Patienten mit Stenoseregredienz

n=9	CO ₂ -I	CO ₂ -C	Dx I	Dx C	Mx I	Mx C	Lf-phas I	Lf-phas C	Hf-gain I	Hf-gain C
1. Mess.	1,39	2,11	0,20	0,08	0,48	0,31	35,82	41,50	0,69	1,00
SD ±	0,99	0,82	0,19	0,13	0,22	0,19	18,28	15,21	0,33	0,49
2. Mess.	1,38	1,79	-0,03	-0,05	0,28	0,26	31,06	42,18	0,66	0,87
SD ±	0,89	0,79	0,15	0,09	0,21	0,19	15,53	11,32	0,24	0,12

I=ipsilateral, C=kontralateral

Progredienz

Zwölf Patienten hatten eine Progredienz ihrer Stenosen (siehe auch 4.2.1), wobei auch dies nicht in allen Fällen zu einer gleichsinnigen Verschlechterung der dCAR-Indices führte. Im Durchschnitt zeigte sich aber, dass die Parameter der dCAR die Veränderung der hämodynamischen Situation besser wiedergaben als die CO₂-Reaktivität. Vor allem die Werte der Kreuzspektralanalyse, und hier insbesondere die Phasenverschiebung, reagierten empfindlich (siehe Tab. 4.3.5).

Tab. 4.3.5 Mittelwerte und Standardabweichungen CO₂-R. und dCAR bei Patienten mit Stenoseprogression

n=12	CO ₂ -I	CO ₂ -C	Dx I	Dx C	Mx I	Mx C	Lf-phas I	Lf-phas C	Hf-gain I	Hf-gain C
1. Mess.	1,46	2,30	0,15	0,06	0,42	0,32	23,63	35,94	0,52	0,74
SD ±	1,02	1,36	0,20	0,18	0,18	0,20	28,70	27,69	0,29	0,39
2. Mess.	1,43	2,36	0,16	0,11	0,46	0,35	14,47	30,86	0,59	0,88
SD ±	0,54	0,85	0,12	0,12	0,15	0,18	24,37	28,63	0,30	0,34

I=ipsilateral, C=kontralateral

• **Verlauf nach einem cerebroischämischen Ereignis -restitutio der dCAR in der Zeit?-**

Acht Patienten hatten innerhalb der letzten Woche vor der ersten Messung eine Ischämie im der Karotisstenose nachgeschalteten Stromgebiet. Die zweite Messung erfolgte bei einem Patienten nach etwa drei, bei einem anderen nach etwa zwei und bei den übrigen nach etwa einem Jahr. Auch hier zeigten insbesondere die KSA-Parameter, sowie zusätzlich Dx ipsilateral, eine Verbesserung der CAR an (vgl. Tab. 4.3.6), die CO₂-Reaktivität spiegelte die Restitutio der CAR hingegen nicht wieder.

Tab. 4.3.6 Mittelwerte und Standardabweichungen CO₂-R. und dCAR bei Patienten mit ischämischem Ereignis kurz vor der 1. Messung

n=8	CO ₂ -I	CO ₂ -C	Dx I	Dx C	Mx I	Mx C	Lf-phas I	Lf-phas C	Hf-gain I	Hf-gain C
1. Mess.	1,03	1,99	0,26	0,09	0,52	0,33	7,46	39,03	0,39	0,61
SD ±	0,74	0,98	0,16	0,17	0,14	0,10	10,03	25,31	0,33	0,35
2. Mess.	0,94	1,85	0,11	0,05	0,44	0,26	23,68	41,71	0,55	0,94
SD ±	0,75	0,37	0,12	0,13	0,16	0,16	24,04	19,54	0,32	0,45

I=ipsilateral, C=kontralateral

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die cerebrale Hämodynamik bei Patienten mit Stenosen der A. carotis interna im Verlauf untersucht. Neben dem klinischen Status wurden die Stenosegrade, die Kollateralversorgung, die CO₂-Reaktivität und schließlich Parameter zur Beurteilung der dynamischen cerebralen Autoregulation im Abstand mindestens eines Jahres erneut erfasst. Im Folgenden werden zuerst die verwendeten Methoden kritisch betrachtet und dann die damit erzielten Ergebnisse diskutiert.

5.1 Methodenkritik

5.1.1 Kritik der Basismethoden

Graduierung von Karotisstenosen mittels Ultraschall

Zur Diagnose und Graduierung von Karotisstenosen wurden sowohl die Dopplersonographie als auch die farbkodierte Duplexsonographie eingesetzt. Im Folgenden werden diese beiden verwandten und einander ergänzenden Methoden gemeinsam abgehandelt. Der Goldstandard für die Graduierung von Karotisstenosen ist die invasive cerebrale Katheterangiographie, wobei diese Untersuchung in prospektiven Studien ca. 1% Komplikationen verursachte (Hankey *et al.* 1990). In den letzten Jahren setzte sich als alternatives, nicht-invasives Verfahren die farbkodierte Duplexsonographie durch. Unsere Arbeitsgruppe fand im Vergleich mit der invasiven Angiographie sowohl bei hochgradigen Stenosen als auch bei der Differenzierung höchstgradiger und präokklusiver Stenosen hohe Sensitivität und Spezifitäten dieser Untersuchungsmethode. Auch die Zuverlässigkeit zwischen Verschlüssen und Stenosen der ACI zu differenzieren, war bei Berücksichtigung der gesicherten angiographischen Fehldiagnosen sehr hoch (Hetzl *et al.* 1993). Im Falle präokklusiver Stenosen kann die Duplexsonographie gegenüber der Angiographie sogar Vorteile bieten, wenn die angiographische Einschätzung durch Unregelmäßigkeiten des Stenosekanals behindert wird, wohingegen die hämodynamische Einschätzung über die Blutflussgeschwindigkeit noch gelingt (Hetzl *et al.* 1998). Im Methodenteil im Abschnitt 3.1.1 zur Graduierung von Karotisstenosen wurde bereits auf die Unterscheidung zwischen lokalem und distalem Stenosierungsgrad hingewiesen. Nach der Empfehlung der DGUM wird in unserem Labor ersterer zur Graduierung verwendet (Widder 1986). Die Beachtung der beiden unterschiedlichen Graduierungsarten ist v.a. beim Vergleich europäischer und amerikanischer Arbeiten von Bedeutung (Rothwell *et al.* 2003).

Bei einem Vergleich der Duplexsonographie, der MR- und der CT-angiographie mit der digitalen Subtraktionsangiographie erwiesen sich alle drei Techniken als geeignet für die Einschätzung von proximalen Stenosen der A. carotis interna (Long *et al.* 2002). Eine wesentliche Einschränkung der duplex-/dopplersonographischen Beurteilung der Karotisstenose ist ihre Reproduzierbarkeit, die Abhängigkeit vom Untersuchenden. Von diesem wird ein hohes Maß technischer Sicherheit und Erfahrung gefordert.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde diese Untersuchung von den sehr erfahrenen MTAs - zuvörderst Brigitte Guschlbauer- des neurovaskulären Labors der Freiburger Uniklinik durchgeführt, so dass dies gewährleistet war.

Transcranielle Doppler-/Duplexsonographie zur Erfassung der Kollateralversorgung

Die transcranielle Dopplersonographie ist ein etabliertes Verfahren zur Erfassung der Kollateralversorgung bei Patienten mit Karotisstenosen (Grollmund *et al.* 1987; Müller *et al.* 1995). Hierbei werden die verschiedenen Kollateralgefäße über die Ausrichtung des Schallkopfes, die Tiefe des Sample Volume, das räumliche Verhältnis zur Bifurkation der ACM und der ACA und die Flussgeschwindigkeiten identifiziert (Fujioka und Douville 1992). Durch das farbkodierte B-Bild der Duplexsonographie können die Gefäße zusätzlich durch ihre anatomische Lokalisation identifiziert werden, wodurch die Genauigkeit der Messung noch weiter verbessert wird. Beim Vergleich mit der zerebralen Angiographie fand sich eine Sensitivität von 98% und eine Spezifität von 100% für die Diagnose eines Crossflows über die A. communicans anterior mit der TCDuplexsonographie und Werte von 84 bis 94 % für den Fluss über die Arteria communicans posterior (Baumgartner *et al.* 1997). Auch in anderen Studien konnte sich die farbkodierte transcranielle Duplexsonographie als Alternative zur Angiographie bewähren (Miralles *et al.* 1995). Für die korrekte duplexsonographische Beurteilung der Kollateralversorgung sind wiederum Erfahrung und Sorgfalt des Untersuchers eine entscheidende Voraussetzung. Da auch diese Untersuchung von den erfahrenen MTAs des neurovaskulären Labores durchgeführt wurde, war dies in dieser Arbeit gewährleistet.

Blutdruckmessung mit dem Finapres-Blutdruckmonitor

Bei der Messung mit dem Finapres-Gerät ergeben sich vor allem aus dem Ort der Messung an der Fingerarterie und dem technischen Messprinzip Einschränkungen.

Die Messung an einer Fingerarterie führt aufgrund des peripheren Druckgradienten zu einem um 8 mmHg niedrigeren mABP im Vergleich zum Druck in der A. radialis (Imholz

et al. 1991). Die periphere Reflexion und Dispersion der Pulswelle führt ferner zu einer Veränderung der Pulswellenform mit einer relativen Überhöhung der Systole. Außerdem ist die Messung relativ anfällig für Änderungen des peripheren Vasomotorentonus zum Beispiel bei körperlicher Aktivität oder Temperaturänderungen (Hildebrandt *et al.* 1991).

Das Messprinzip des *Volume clamp* ist anfällig für nicht-blutdruckabhängige Änderungen des Finger-Blutvolumens wie zum Beispiel bei Verkrampfung des Fingers (Hildebrandt *et al.* 1991), und der Wert, auf den das Blutvolumen festgesetzt wird, hat großen Einfluss auf die Messung, die nur ein approximatives Verfahren darstellt (Penaz 1992).

Das Finapres-Gerät eignet sich vor allem zur nicht-invasiven Messung von Blutdruckänderungen und nicht für die Messung absoluter Blutdruckwerte (Silke *et al.* 1998).

Während der Messungen im Rahmen dieser Arbeit bereitete vor allem ein gelegentlich auftretendes Absinken der Messwerte im Verlauf der 10 minütigen Spontanatmen-Abschnitte Schwierigkeiten, das in manchen Fällen eine Servo-Korrektur mitten in einer Aufnahme notwendig machte, da bei korrekter Messung der relativen Änderungen, die absoluten Werte aus dem Aufnahme Fenster gerieten.

Transcranielle Dopplersonographie zur Messung des CBF

Die TCD hat sich mit der Messung der Blutflussgeschwindigkeit als Surrogat für den cerebralen Blutfluss in der klinischen Diagnostik (Schlegel *et al.* 1994; Newell *et al.* 1994; Markus 2000) und auch in vielen Studien zur cerebralen Autoregulation bewährt (Panerai 1998; Newell *et al.*, 1992; Larsen *et al.* 1994). Für eine exakte Messung gibt es dabei einige Voraussetzungen, wie zum Beispiel einen bekannten und möglichst konstanten Winkel zwischen Gefäß und Schallstrahl (siehe hierzu auch die Erläuterungen im Methodenteil). Durch die anatomischen Gegebenheiten der beschallten A. cerebri media und die Fixierung des Schallkopfes mit einem Stirnband war in dieser Arbeit ein konstanter Winkel gewährleistet.

Eine weitere wichtige Voraussetzung dafür, dass Änderungen der Blutflussgeschwindigkeit proportional zu Blutflussänderungen sind, ist ein konstanter Durchmesser des beschallten Gefäßes (Kontos 1989), in dieser Arbeit also der ACM.

Durch die autoregulatorische Aktion ist eine Änderung des Durchmessers der ACM bei den Untersuchungen nicht zu erwarten, da diese überwiegend in den cerebralen Arteriolen mit einem Durchmesser kleiner 300 μm stattfindet (Stromberg *et al.* 1972). Allerdings fanden einige Studien unter verschiedenen Stimuli auch Durchmesseränderungen der basalen Gefäße,

wie beispielsweise eine Zunahme unter Hyperkapnie (Valdueza *et al.* 1999), keine Änderung infolge Azetazolamidinfusion (Schreiber *et al.* 2000) oder eine Abnahme infolge Koffeiningestion (Lunt, 2004). Unter den beiden letztgenannten Einflüssen zeigten sich auch Veränderungen im Profil der Flussgeschwindigkeit (Lunt *et al.* 2000).

Im Humanversuch erzeugten hingegen weder eine Hyperkapnie (Giller 1993), noch eine intraarterielle Stimulation mit Sympathomimetika (Olesen 1972) Änderungen des Durchmessers, und während der Untersuchung wurden kein Kaffee oder andere Substanzen aus der Gruppe der Methylxanthine konsumiert. Giller *et al.* zeigten in der zitierten Studie außerdem, dass auch Änderungen des Blutdrucks von 30 ± 16 mmHg zu keinen Durchmesseränderungen führen.

Die TCD zeigt eine gute Übereinstimmung mit anderen Methoden zur Messung des CBF wie der Xe^{133} -Auswasch-Methode (Bishop, 1986). Die einzige Untersuchung im Rahmen dieser Arbeit, in der einer der genannten Parameter verändert wurde, war die der CO_2 -Reaktivität mit einer artifiziellen Hyperkapnie, und auch hier zeigten sich gute Übereinstimmungen zwischen der TCD und der Xe^{133} -Auswasch-Methode (Pindzola *et al.* 2001).

Aufgrund ihrer methodologischen Einschränkungen sollte die TCD allerdings vorrangig zur Messung relativer Blutflussänderungen und nicht absoluter Werte dienen. Bei den in der vorliegenden Arbeit verwendeten Zeitreihenuntersuchungen werden ja nicht absolute, sondern relative Amplituden und Frequenz- bzw. Latenzänderungen zwischen Blutdruck und dem Blutfluss in der ACM verwendet. Deshalb ist die TCD als eine Methode zur vorrangigen Erfassung relativer Änderungen für die vorliegende Arbeit geeignet.

Messung des PCO_2

Der endexpiratorische CO_2 -Partialdruck PCO_2 ist dem arteriellen PCO_2 direkt proportional und ist wahrscheinlich sogar mit ihm identisch (Young, 1991). Die absoluten Messwerte des verwendeten Kapnometers sind stark luftdruckabhängig, wobei das verwendete Gerät immer wieder geeicht wurde. Die Messung des endexpiratorischen CO_2 war bei dieser Arbeit vor allem für die Bestimmung der CO_2 -Reaktivität wichtig, wobei hier wie auch bei den Blutdruckschwankungen vor allem relative Schwankungen und nicht absolute Werte bedeutend waren. Diese werden durch das verwendete Kapnometer zuverlässig erfasst.

5.1.2 Kritik der angewandten Methoden und Indices

CO₂-Reaktivität

Die CO₂-Reaktivität ist momentan die einzige der angewandten Untersuchungen zum Status der hämodynamischen Kompensation bei Patienten mit Karotisstenosen die im klinischen Alltag etabliert ist (Widder *et al.* 1986, 1989; Ringelstein *et al.* 1988; Hetzel *et al.* 1999; Derdeyn 1999). Markus *et al.* konnten auch einen prädiktiven Wert der Untersuchung bei Patienten mit Karotisstenosen belegen (Markus *et al.* 2001). Wie bereits eingangs dieser Arbeit erwähnt, unterliegt die Testung der CO₂-Reaktivität jedoch einigen Einschränkungen. Zum einen wird mit der CO₂-Reaktivität die hämodynamische Reservekapazität gemessen und nicht die Autoregulationsfähigkeit. D. h. es wird durch einen von außen zugeführten vasodilatatorischen Stimulus in das System eingegriffen und die folgende Blutflussänderung beurteilt, nicht aber die Reaktion des gegebenen Systems bei Änderungen des Blutdrucks begutachtet. Zum anderen verursachen die erhöhten CO₂-Partialdrücke eine Aktivierung des sympathischen Systems (Hetzel *et al.* 1997), die dann wiederum zu einem systemischen Blutdruckanstieg (Smielewski *et al.* 1997) führt. Eine folgende cerebrale Vasodilatation mit Flusszunahme in der ACM ist dann nicht allein auf eine hämodynamische Reserve zurückzuführen, sondern kann vielmehr Zeichen einer defekten oder überschrittenen Autoregulation mit druckpassivem Flussverhalten sein (Hetzel *et al.* 1999). Von verschiedenen Arbeitsgruppen wurden Versuche unternommen, den Einfluss des Blutdrucks auf die CO₂-Reaktivität zu berechnen, wobei beispielsweise lineare und multiple Regressionsanalysen durchgeführt wurden (Dumville *et al.* 1998; Czosnyka *et al.* 2003). In beiden Arbeiten konnte ein signifikanter Einfluss des Blutdrucks auf das Ergebnis der CO₂-Reaktivität gezeigt werden. Eine im Alltag verwendbare Quantifizierbarkeit dieses Einflusses resultierte daraus bisher jedoch noch nicht.

Auch bei der Erzeugung des erhöhten CO₂-Partialdruckes kamen verschiedene Methoden zur Anwendung, wie zum Beispiel das Anhalten des Atems oder die Rückatmung. Die in dieser Arbeit verwendete Methode der Zufuhr einer bestimmten erhöhten CO₂-Konzentration mit der Einatemluft zeigte dabei die beste Reproduzierbarkeit (Totaro, 1999). Die Höhe der zugeführten CO₂-Konzentration schwankt in verschiedenen Studien und Gitelman *et al.* fanden keinen Unterschied in der effektiven Vasodilatation zwischen 4- und 6%igen Konzentrationen, jedoch eine Zunahme der Nebeneffekte, unter der 6%igen (Gitelman *et al.* 1991). In Studien unserer Arbeitsgruppe hat sich eine Konzentration von 7% bewährt (Hetzel *et al.* 1999a; b; 2003), und eine Änderung der Konzentration ist aus Gründen der Vergleichbarkeit neuer und alter Ergebnisse schwierig.

Lange Zeit befassten sich nur wenige Studien zur cerebralen Autoregulation speziell mit Karotisstenosen. Mit der Cuff-Deflation-Methode wiesen White und Markus eine Beeinträchtigung der dCAR bei Patienten mit Karotisstenosen nach (White und Markus 1997), andere Gruppen setzten das Valsalva-Manöver zur Evaluation der dCAR bei Patienten mit Karotisstenosen ein (Tiecks *et al.* 1996). Bemerkenswerter Weise fanden sich bei beiden Studien Patienten mit beeinträchtigter Autoregulation und gleichzeitig normaler CO₂-Reaktivität.

In neuerer Zeit wurden nun spontane Blutdruckschwankungen und deren Korrelate in der Hirndurchblutung analysiert und mittels Kreuzspektral- oder Korrelationsanalyse verschiedene Indices geschaffen. Diese Ansätze wurden auch in dieser Arbeit verwendet und werden im Folgenden diskutiert.

Kreuzspektralanalyse (KSA)

Die KSA analysiert spontane Blutdruckschwankungen und deren Äquivalente im cerebralen Blutfluss im Frequenzraum. Es resultieren die beiden Indices des Gain und der Phase. Der *Gain* spiegelt das Verhältnis der Amplituden und die *Phase* das zeitliche Verhältnis zwischen den Schwankungen im ABP und im CBFV für einen bestimmten Frequenzbereich wider (Zhang *et al.* 1998). V. a. die Phase erwies sich in Studien als Repräsentant der Kapazität der CAR (Diehl *et al.* 1998), wohingegen die Trennung zwischen normaler und pathologischer CAR mittels des Gain unschärfer war (Panerai *et al.* 1998a). Ein zusätzlicher Nutzen des Gain konnte in einer auf einem mathematischen Modell basierenden Studie aber auch gezeigt werden (Kirkham *et al.* 2001).

Eine positive Phasenverschiebung (CBF-Schwankung geht ABP-Schwankung voraus) bei niedrigen Frequenzen um 0.1 Hz und deren Abnahme bei höheren Frequenzen werden als Anzeichen für eine intakte Autoregulation gewertet (siehe hierzu auch 2.3.3) (Reinhard *et al.* 2003a).

Der Gain ist generell schwieriger zu interpretieren als die Phase. Er nimmt bei normaler Autoregulation mit höheren Frequenzen zu und eine schlechtere CAR ist durch einen niedrigeren Wert des Gain gekennzeichnet. Dies entspricht einem Hochpassfiltermodell der CAR (vgl. 2.3.3), wonach schnelle Schwankungen weitergegeben, langsame hingegen herausgefiltert werden. (Diehl *et al.* 1991; Steinmeier *et al.* 1996). Die Abnahme des Gain bei schlechterer CAR bedeutet nicht eine bessere autoregulatorische Dämpfung der Amplitudenänderung, sondern kann vielmehr als Ausdruck der Unfähigkeit zu aktiven Durchmesseränderungen in (sub-) maximal dilatierten cerebralen Arteriolen verstanden

werden. Daraus resultieren verringerte Schwankungen der CBFV Amplituden (Diehl *et al.* 1991). Die Unterscheidung zwischen verschiedenen Stenosegraden mittels des Gain war in Studien besonders im höheren Frequenzbereich um 0.20 – 0.30 Hz (HF) gut (Hu *et al.* 1999; Reinhard *et al.* 2003b).

In dieser Arbeit wurden spontane Blutdruckschwankungen für die Kreuzspektralanalyse genutzt. Ungeachtet des großen Vorteils des Nicht-invasiven hat dies auch Einschränkungen zur Folge. Zum einen ist eine relativ lange Aufnahmezeit notwendig, in der die Patienten möglichst ruhig liegen müssen. Das Unvermögen einiger Patienten hierzu führt zu Artefakten sowohl des Doppler-, als auch des Finapressignals. Des weiteren lassen sich spontane Schwankungen bei Patienten mit Extrasystolen oder absoluter Arrhythmie nur schwer feststellen. Schließlich treten spontane Schwankungen um 0.1 Hz (sogenannte Mayer-Wellen, vgl. 2.4.1) inkonstant auf und variieren intraindividuell von Tag zu Tag (Dimier-David *et al.* 1994).

Des weiteren existieren keine standardisierten Regeln für die Auswahl der Frequenz zur Berechnung von Gain und Phase aus den spontanen Schwankungen. In dieser Arbeit wurde dafür, dem Beispiel Hus folgend, jeweils die Frequenz mit der höchsten Kohärenz (vgl. 3.6.1) gewählt (Hu *et al.* 1999), woraus eine große Verlässlichkeit der berechneten Parameter resultiert (Reinhard *et al.* 2003). Andererseits führt dies aber wieder zu Einschränkungen, da man einerseits interindividuell unterschiedliche Frequenzen erhält, wodurch die Vergleichbarkeit erschwert wird, andererseits sind die Kohärenzen bei 10% der Patienten unzureichend signifikant (Reinhard *et al.* 2004).

Korrelationskoeffizienten-Indices (KKI)

Die Korrelationskoeffizienten-Indices wurden von der Arbeitsgruppe um M. Czosnyka entwickelt und zuerst zum Monitoring der cerebralen Autoregulation bei Patienten mit schweren Kopfverletzungen eingesetzt, wobei signifikante Korrelationen der KKI mit dem klinischen Verlauf und dem Score der Glasgow-Coma-Scale zu Beginn der Behandlung gefunden wurden (Czosnyka 1996; Czosnyka *et al.* 2002). Auch mit anderen Tests zum Status der hämodynamischen Kompensation fanden sich signifikante Korrelationen, so mit dem Test der transienten hyperämischen Antwort (Smielewski *et al.* 1997), dem Cuff-Deflation-Test (Piechnik *et al.* 1999) oder mit einem Index der statischen Autoregulation (Steiner *et al.* 2003).

Auch bei Patienten mit höhergradigen Stenosen der A. carotis interna bewiesen die KKI ihre Potenz zur Bewertung der hämodynamischen Beeinträchtigung und zeigten signifikante

Korrelationen mit der CO₂-Reaktivität und der Kreuzspektralanalyse. Allerdings erwies sich hier der aus den diastolischen Werten kalkulierte Index Dx als aussagekräftiger als der aus den systolischen Werten berechnete Index Sx. Dieser Unterschied wurde auf die Beeinträchtigung der diastolischen Werte durch erhöhte intrakranielle Drücke bei Zustand nach Kopfverletzungen zurückgeführt (Reinhard *et al.* 2003b).

In der zitierten Studie fanden sich auch hohe Korrelationen der beiden Indices mit dem Stenosegrad der vorgeschalteten Karotisstenose. Wobei die Werte allerdings überlappten, was auf weitere Einflussfaktoren, wie z. B. die Ausbildung der Kollateralversorgung, zurückgeführt wurde. Für die Unterscheidung zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten fanden sich in dieser Arbeit keine signifikanten Korrelationen.

Die vorliegende Arbeit dient auch der weiteren Beurteilung der Korrelationskoeffizienten Indices und ihrem Wert bei der Einschätzung der cerebralen Autoregulation.

5.2 Interpretation und Diskussion der Ergebnisse

Verlauf und Vergleich mit ähnlichen Verlaufsuntersuchungen

Bei 104 Patienten mit höhergradigen Karotisstenosen wurde im Abstand mindestens eines Jahres eine wiederholte Messung des Stenosegrades, der dCAR und der CO₂-Reaktivität durchgeführt. Im Verlauf waren fünf Patienten symptomatisch geworden (4.8%). In anderen Verlaufsuntersuchungen mit ähnlichen Fallzahlen, bei denen allein die CO₂-Reaktivität als Maßstab für den Status der cerebralen Hämodynamik diente, waren mit 11 von 107 (10.2%) und 16 von 94 (17.0%) deutlich mehr Patienten symptomatisch geworden (Markus *et al.* 2001; Silvestrini *et al.* 2000). Allein die Überlegenheit neuerer konservativer Therapieschemata vermag diese Diskrepanz nicht zu erklären, jedoch sind einige weitere Unterschiede und Einflussfaktoren zu bedenken.

Genannt seien zum einen die unterschiedlichen Untersuchungszeiträume mit einem Median von 28.5 Monaten in der Studie von Silvestrini, einem Durchschnitt von 635 ± 332.92 Tagen in der Studie um Markus und in dieser Arbeit einem Median von 452 Tagen und einem Durchschnitt von 572 ± 232 Tagen, wobei acht Zeiträumen >1000 Tage waren. Somit betrug der Beobachtungszeitraum in dieser Arbeit in gut der Hälfte der Fälle ca. ein Jahr.

Zum anderen wurden in der italienischen Studie nur asymptomatische Patienten eingeschlossen, in der englischen sowohl a- als auch symptomatische, wobei das letzte Ereignis mindestens zwei Jahre vor der ersten Messung liegen durfte. Bei beiden Studien erhielten die Patienten zu Beginn eine cerebrale Bildgebung zum Ausschluss stattgehabter

Infarkte. In dieser Arbeit wurden auch Patienten, die kurz vor der ersten Messung ein cerebroischämisches Ereignis erlitten hatten, eingeschlossen.

Des Weiteren wird im Vergleich mit diesen beiden Arbeiten die Rate der symptomatisch gewordenen Patienten in unserer Untersuchung dadurch verfälscht, dass asymptomatische Patienten bei primär schlechter CAR und/oder schlechter Kollateralversorgung einer operativen Intervention zugeführt wurden. In der italienischen Studie wurden solche Patienten eingeschlossen, die eine chirurgische Therapie nach Aufklärung ablehnten und in der englischen wurden Patienten solange sie asymptomatisch waren nicht operiert.

Die Evaluation kardialer Begleiterkrankungen, also möglicher peripherer Emboliequellen beschränkte sich in unserer Arbeit auf anamnestische Angaben, sowie, falls vorhanden, Akten von Stationsaufenthalten. Die Arbeitsgruppe um Silvestrini hingegen führte bei jedem ihrer Patienten ein EKG und ein Herzecho durch.

Auch verloren die genannten Studien keine Patienten aus den Augen, was bei dieser Arbeit in drei Fällen passierte. Insgesamt imponiert das strengere Design der beiden anderen Arbeiten, die allerdings auch in unterschiedlichen Gesundheitssystemen mit ihren verschiedenen Leitlinien und Verfahrensregeln und nicht zuletzt unterschiedlichen Patientenkollektiven entstanden.

Stenosegrade

Verschiedene Studien haben die Bedeutung des Stenosegrades für die Gefahr ipsilateraler Infarkte gezeigt (ACAS 1995; ECST 1995; Norris *et al.* 1991). Auch der Einfluss des Stenosegrades auf die dCAR ist sowohl bei unilateralen (Reinhard *et al.* 2003a, b; Hu *et al.* 1999), als auch bei bilateralen hochgradigen Stenosen untersucht worden (Reinhard *et al.* 2003c). In dieser Arbeit wurden unilaterale und bilaterale Stenosen gemeinsam betrachtet, wobei die bilateralen gemäß der schwerer stenosierten Seite einer Stenosegruppe zugeordnet wurden. Dieses Vorgehen wurde aufgrund der geringen Fallzahl gewählt. Wobei eine getrennte Betrachtung sicherlich im Rahmen der Weiterführung des Projektes in Zukunft erfolgen wird.

Eine Unterscheidung zwischen ipsi- und kontralateral war ab einer Stenose von >80% sowohl in der ersten, als auch in der zweiten Messung mit allen Parametern und auch der CO₂-Reaktivität signifikant möglich (vgl. Tab. 4.2.1, Tab. 4.2.2). Allein anhand der Phase vermochte in der ersten Messung bei der Gruppe der 90-99%igen Stenosen (C) keine Unterscheidung getroffen werden. Die fehlende Seitendifferenz bei Stenosen <80% deutet

auf eine mangelnde hämodynamische Relevanz solcher Stenosen hin und bestätigt die Ergebnisse anderer Arbeiten (Reinhard *et al.* 2003).

Die Trennung zwischen verschiedenen Stenosegruppen war in der zweiten Messung bei allen Parametern unschärfer als bei der ersten und keiner drängt sich als trennscharfes Korrelat des Stenosegrades in den Vordergrund. Alle Parameter zeigten große Überschneidungen zwischen den verschiedenen Stenosegraden (vgl. extension bars in Abb. 4.2.1 und 4.2.2). Vor allem die Korrelationskoeffizienten-Indices steigen aber mit zunehmendem Stenosegrad an, was bei der Annahme eines verstärkten Verlustes der Autoregulationsfähigkeit und damit einem eher druckpassiven CBF auch plausibel ist. Dabei erwies sich der Mx in der erneuten Messung als stabiler.

Für die Kreuzspektralanalyse konnte der Gain seinen Nutzen hinsichtlich der Seitendifferenz bestätigen, und die Phase unterschied v.a. zwischen hoch- und höchstgradigen Stenosen.

dCAR Veränderungen bei Änderung des Stenosegrades

Die wiederholte Untersuchung einer größeren Fallzahl von Patienten mit Karotisstenosen machte auch die Beobachtung der dCAR bei Änderungen des Stenosegrades möglich. Studien zur dCAR bei Karotisstenosen sind rar, solche zur dCAR bei Änderung des Stenosegrades dementsprechend noch seltener. In einer neueren Arbeit untersuchte die Arbeitsgruppe um A. Hetzel aber das Verhalten der dCAR nach operativer Sanierung der Stenose (Reinhard *et al.* 2004). Ein entscheidender Unterschied zu den sieben hier beobachteten Fällen von Stenoseregredienz ist, dass die operierten Patienten gerade deshalb operiert wurden, weil sie eine schlechte hämodynamische Kompensation und damit auch eine schlechte CAR hatten, während die natürlich regredienten z. T. auch recht gute Ausgangswerte aufwiesen. Andererseits blieb trotz Regredienz eine Stenose bestehen, während die operierten Fälle in der Regel frei durchgängig sind. So ergab sich in dieser Arbeit auch ein uneinheitliches Bild der Änderung infolge Regredienz. Im Mittel waren vor allem die Korrelationskoeffizienten-Indices für die Verbesserung der hämodynamischen Situation sensibel und reagierten folglich mit Abnahme (vgl. Tab. 4.3.4). Dies entspricht einer Abnahme der Abhängigkeit des CBFV vom ABP. Ähnlich war es im Falle der operierten Patienten, bei denen sowohl Korrelationskoeffizienten-Indices als auch Kreuzspektral-Parameter mit deutlicher Verbesserung reagierten. Bei Patienten mit Stenoseregredienz zeigten die Parameter der Kreuzspektralanalyse im Mittel allerdings keine Verbesserung, eben sowenig wie die CO₂-Reaktivität. Letztere war auch bei den operierten Patienten aussagearm.

Eine Progredienz des Stenosierungsgrades wurde in zwölf Fällen beobachtet, wobei die Änderungen der dCAR und der CO₂-Reaktivität ähnlich uneinheitlich waren wie bei Abnahme der Stenosen, was wiederum auch am Umfang der Standardabweichungen deutlich wird (vgl. Tab. 4.3.5). Am empfindlichsten für die Verschlechterung der hämodynamischen Situation war die Phasenverschiebung, die im Mittel deutlich abnahm. Die Korrelationskoeffizienten-Indices nahmen der pathophysiologischen Vorstellung entsprechend zu, wenn auch nur leicht. Die CO₂-Reaktivität vermochte die Verschlechterung der hämodynamischen Situation am Schlechtesten wiederzugeben. Das Auftreten einer Dissoziation von CO₂-Reaktivität und dCAR wurde bereits berichtet (White and Markus 1997; Tiecks *et al.* 1996) und in dieser Arbeit auch schon diskutiert. Dies wird durch diese Ergebnisse unterstrichen.

Somit drängt sich die Phasenverschiebung als früher Indikator einer hämodynamischen Verschlechterung auf, wobei die Verläufe der Veränderungen der einzelnen Parameter in weiteren Studien in der Zukunft noch genauer und engmaschiger studiert werden sollten.

dCAR/CO₂-Reaktivität und Kollateralversorgung

Bezüglich des Einflusses verschiedener kollateraler Versorgungstypen auf die CAR bei Patienten mit Karotisstenosen finden sich in der Literatur widersprüchliche Angaben (Norrving *et al.* 1982; Vernieri *et al.* 2001). Wobei die meisten Studien allerdings auf der cerebralen Vasoreaktivität als Surrogat der CAR nutzten.

Gemeinhin wird ein Fluss über die A. communicans anterior als Kennzeichen einer suffizienten Kollateralversorgung erachtet (Kluytmans *et al.* 1999). Die Rolle der A. communicans posterior hingegen ist unklarer. Manche werten einen zusätzlichen Fluss über die A. communicans posterior als dem alleinigen Fluss über die A. communicans anterior überlegen (Rutgers *et al.* 2000), während von anderen allein die Rekrutierung des posterioren Pfades schon als Zeichen einer hämodynamischen Insuffizienz gewertet wird (Kluytmans *et al.* 1999). Die Aktivierung sekundärer Kollateralen war in verschiedenen Studien mit einer beeinträchtigten cerebralen Hämodynamik assoziiert (Norrving *et al.* 1982; Hofmeijer *et al.* 1995). Vernieri *et al.* (2001a, b) fanden, dass die bloße Anzahl der verschiedenen aktivierten Kollateralen für das Ausmaß der Beeinträchtigung wichtiger war als die verschiedenen Flussmuster. Dies wurde durch die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen in Frage gestellt, die bei Patienten mit Aktivierung sekundärer Kollateralen, also einer Versorgung mit vielen aktivierten Kollateralen, eine schlechte dCAR fanden (Müller und Schimrigk 1996; Reinhard *et al.* 2003a). Die zusätzliche oder

alleinige Aktivierung sekundärer Kollateralen weist auf eine Insuffizienz der primären hin (Hofmeijer *et al.* 2002). Eine funktionelle Stenosierung primärer Kollateralen entsteht bei Abwesenheit anderer potenter Kollateralen, durch die Rekrutierung eines hypoplastischen oder arteriosklerotisch veränderten primären Gefäßes

Reinhard *et al.* 2003a, c fanden die schlechtesten dCAR-Ergebnisse bei Patienten mit funktionell stenosierten primären Kollateralen.

In dieser Arbeit hatten Patienten mit einer Typ-II-Versorgung die schlechteste CAR, wobei die Typ-III-versorgten ähnlich schlechte Werte aufwiesen (Siehe Abb. 4.3.2). Die beste dCAR hatten Patienten bei denen sich bei relativ geringem Stenosegrad gar keine Kollateralflüsse nachweisen ließen. Das ist nicht überraschend und stellt die hämodynamische Relevanz dieser Stenosen in Frage, mag aber als Positivkontrolle dienen. Überraschend hingegen ist, dass Patienten ohne Nachweis von Kollateralflüssen trotz höhergradiger Stenose ähnlich gute dCAR Werte aufwiesen wie die Typ-I-versorgten.

Eine Unterscheidung zwischen den verschiedenen Typen war nur für die Korrelationskoeffizienten-Indices signifikant. Die gute Unterscheidung zwischen den Typen I, II und III unterstreicht den Wert dieser Einteilung für die Beurteilung der Hämodynamik.

dCAR bei Veränderung der Kollateralversorgung

Aufgrund der komplexeren Flussverhältnisse und somit erschwerten Vergleichbarkeit bei bilateralen Stenosen wurden in diese Betrachtung nur Patienten mit unilateralen Stenosen einbezogen. Hierbei wurde auch nicht zwischen einzelnen Typen unterschieden, sondern nur der dichotome Vergleich besser/schlechter gewählt.

Abgesehen von den individuellen Schwankungen waren für die Verbesserung der Kollateralversorgung v. a. die Korrelationskoeffizienten-Indices sensibel und folglich niedriger als in der ersten Messung, interessanterweise sowohl ipsi- als auch kontralateral.

Für die Verschlechterung der Kompensation der hämodynamischen Situation waren augenscheinlich alle Parameter auf beiden Seiten sensibel.

Bei zwei Patienten mit Typ-I-Versorgung zum Zeitpunkt der ersten Messung fand sich in der zweiten dann eine funktionelle Stenosierung der primären Kollateralen. Beide reagierten sehr uneinheitlich. Der Eine zeigte sowohl in der Vasomotorenreaktivität als auch den KSA-Parametern paradoxerweise Verbesserungen, die Korrelationskoeffizienten-Indices reagierten aber mit einem Anstieg. Beim anderen war die Reaktion auf den dilatatorischen Stimulus des CO₂ deutlich vermindert, die Korrelationskoeffizienten-Indices waren angestiegen und der

Gain vermindert. Allein die ipsilaterale Phasenverschiebung hatte paradoxerweise zugenommen.

Diese beiden Fälle verdeutlichen den möglichen Einfluss vieler Covariablen und die Notwendigkeit der weiteren Erforschung der dCAR auch im Zusammenhang mit Änderungen der kollateralen Flussverhältnisse. Diese mag noch bessere Urteile über die Aussagekraft der einzelnen Parameter gewähren und einen großen Beitrag zum Verständnis der gestörten cerebralen Hämodynamik leisten. Darum sollten Studien mit größerer Fallzahl folgen und auch weitere Einflussfaktoren untersucht werden.

Dynamische cerebrale Autoregulation vs. CO₂-Reaktivität

Wie bereits erwähnt, ist die einzige Untersuchung zur Kompensationsfähigkeit des cerebralen Kreislaufs, die im klinischen Alltag angewandt wird, die Messung der Reaktion der Gefäße auf einen vasodilatatorischen Stimulus. So wurde der Vergleich der dCAR mit der CO₂-Reaktivität in vielen Studien zum Thema angestellt (Tiecks *et al.* 1996; White and Markus 1997; Reinhard *et al.* 2003a-c, 2004). Auch der Dissens zwischen dCAR und CO₂-Reaktivität wurde bereits diskutiert (vgl. 5.2.1).

Die in Tab. 4.3.1 wiedergegebenen Korrelationen waren, wenn auch die absoluten Werte nur gering ausfielen, hoch signifikant. Dabei ist zu beachten, dass die Korrelationen mit den KKI-Parametern negative Werte annehmen, da im Gegensatz zur CO₂-Reaktivität eine Zunahme im Falle der Korrelationskoeffizienten-Indices einer Verschlechterung der Kompensationsfähigkeit entspricht.

Sowohl die CO₂-Reaktivität als auch die dCAR haben die cerebralen Arteriolen als Effektoren. Dennoch ist das komplexe Kontrollsystem der dCAR nicht mit dem externen vasodilatativen Stimulus der transienten Hyperkapnie gleichzusetzen. Die hohe Signifikanz der Korrelation mag also auf den gemeinsamen Effektor hinweisen, ihr lediglich moderates Ausmaß dann die grundsätzlichen Differenzen unterstreichen. Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch in anderen Arbeiten (Reinhard *et al.* 2001).

dCAR-Ergebnisse und Klinik, symptomatisch vs. asymptomatisch

Bei der Betrachtung der Ergebnisse hinsichtlich bereits stattgehabter Ischämien im poststenotischen Stromgebiet zeigten sich signifikante Korrelationen für die CO₂-Reaktivität und die Parameter der Kreuzspektralanalyse (Abb. 4.3.1). Sowohl für die CO₂-Reaktivität als auch für die Kreuzspektralanalyse-Parameter wurde dies bereits beschrieben (Markus und Cullinane 2001; Reinhard *et al.* 2003a, b). Die Korrelationskoeffizienten-Indices

unterschieden nicht signifikant zwischen symptomatischen und asymptomatischen Stenosen, was andere Untersuchungen dieses Ansatzes in Verbindung mit Karotisstenosen bestätigt (Reinhard *et al.* 2003 b).

Diese Ergebnisse könnten auf eine größere pathophysiologischen Bedeutung der Kreuzspektralanalyse und der CO₂-Reaktivität für die Diagnose hämodynamisch relevanter Stenosen hindeuten. Andererseits wurde im vorab Diskutierten deutlich, dass die Potenz der Korrelationskoeffizienten-Indices u. a. auf dem Gebiet der Kollateralversorgung liegt und der Status dieser wiederum zeigte einen größeren Einfluss auf die dCAR, als der Stenosierungsgrad (Reinhard *et al.* 2003a).

Deutlich wird, dass die Einflüsse unterschiedlicher Faktoren und ihre Auswirkung auf die verschiedenen Tests, mithin deren Aussagekraft, noch weiterer detaillierter Betrachtung in zukünftigen Studien bedürfen.

Verlauf nach einem cerebroischämischen Ereignis, restitutio der dCAR in der Zeit?

Acht der verabfolgten Patienten hatten kurz vor der ersten Messung ein cerebroischämisches Ereignis im der Stenose nachgeschalteteten Stromgebiet erlitten. Vor allem die Kreuzspektralanalyse-Parameter, aber auch die Korrelationskoeffizienten-Indices zeigten bei der zweiten Messung eine Verbesserung der hämodynamischen Situation an, wohingegen die CO₂-Reaktivität im wesentlichen unverändert blieb (Vgl. Tab. 4.3.6). Diese Ergebnisse sind aufgrund der geringen Fallzahl und der großen Standardabweichung wohl mit Einschränkungen zu betrachten, werfen aber erneut ein Licht auf die Unterschiedlichkeit der Ansätze. Ferner empfehlen sich die dCAR-Tests als empfindlichere Indikatoren für den Status der Hämodynamik.

Korrelation der 1. mit der 2. Messung

Letztlich bietet diese Arbeit neben der Beobachtung des Verlaufes auch die Möglichkeit, die entwickelten Methoden hinsichtlich ihrer Reproduzierbarkeit zu beurteilen, allerdings ist dies aufgrund der Anlage der Arbeit mit Messabständen zwischen ein und drei Jahren, nur mit eingeschränkt aussagekräftig.

Im Vorfelde wurde vielfach die Reaktion der Parameter auf Änderungen verschiedener Variablen diskutiert. Im Falle von Änderungen sollten die Korrelationen verständlicher Weise geringer ausfallen. In dieser Arbeit führte die Herausnahme der Fälle mit Änderungen verschiedener Variablen jedoch zu keinen wesentlichen Änderungen der Korrelationen der 1. mit der 2. Messung. So fanden sich signifikante Korrelationen allein

für die Kreuzspektralanalyse-Parameter (vgl. Tab. 4.3.2 und 4.3.3, Abb. 4.3.3), für den Gain ipsi- und kontralateral, für die Phase nur ipsilateral.

Dies deutet auf eine größere Verlässlichkeit der Kreuzspektralanalyse-Parameter, die vielleicht weniger von der Tagesform abhängen und mehr Auskunft über den vorgegebenen Charakter der individuellen cerebralen Hämodynamik geben. Die Korrelationskoeffizienten-Indices hingegen bieten sich eher als empfindliche akut Parameter an, sie wurden ja auch im Rahmen des Monitoring von Patienten mit schweren Kopfverletzungen entwickelt (Czosnyka 1996).

In der Literatur beschränken sich Daten zur Reproduzierbarkeit für die verwendeten Indices auf einige wenige Patienten die im Rahmen von Studien wiederholt gemessen wurden. Auch in dieser Hinsicht sollten weitere Untersuchungen durchgeführt werden.

5.3 Schlussbemerkung und Ausblick

Die cerebrale Autoregulation ist ein komplexer Mechanismus, der die Aufgabe hat, die Durchblutung des Hirngewebes bei schwankendem Blutangebot möglichst konstant zu halten. Es ist einleuchtend und wurde auch in dieser Arbeit deutlich, dass eine alleinige Testung der Dilatationsfähigkeit der Gehirnarterien auf einen dilatativen Reiz hin, nur einen begrenzten Einblick in diesen protektiven Mechanismus bietet. Welche Methoden zur Quantifizierung des Autoregulationsvermögens, welche Informationen bieten, auf welche Veränderungen sie reagieren und wie stabil sie sind wurde im Rahmen dieser Arbeit teilweise deutlich.

In der Zukunft sollten darum noch weitere dezidierte Verlaufsbeobachtungen mit größeren Fallzahlen und längeren Beobachtungszeiträumen durchgeführt werden. Insbesondere wären hierbei ein strafferes Studienprotokoll und eine stärker prospektive Ausrichtung wünschenswert. Dies bedeutet natürlich einen erhöhten Zeit- und Personalaufwand. Ideal wäre die Beschäftigung eines Studienassistenten.

Neben Stenosegrad, Stenoseprogression und der Kollateralversorgung sollten der Einfluss bereits stattgehabter ischämischer Ereignisse, mikroangiopathischer Veränderungen, cerebrovaskulärer Risikofaktoren und des Alters genauer untersucht werden. Dies mag noch bessere Urteile über den Einfluss der einzelnen Parameter auf das individuelle Schlaganfallrisiko gewähren.

Die Hoffnung ist, dass durch die Integration der Befunde eine bessere Risikoeinschätzung und somit die Identifikation der Patienten, welche am meisten von einer operativen Therapie profitierten, erreicht werden kann.

Zusammenfassung

Die cerebrale Autoregulation (CAR) hat die Aufgabe, die konstante Durchblutung des Gehirnes bei systemischen Blutdruckschwankungen zu gewährleisten. In dieser Arbeit wurde die CAR bei 104 Patienten mit höhergradigen Stenosen der A. carotis interna im Verlauf untersucht. Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurden die Stenosegrade und der Status der Kollateralversorgung mittels Ultraschall erneut bestimmt. Zur nicht-invasiven Erfassung der CAR wurden sogenannte dynamische Testverfahren eingesetzt. Neben der Kreuzspektralanalyse spontaner Blutdruckschwankungen und ihrer Äquivalente im cerebralen Blutfluss, aus der die beiden Parameter *Phase* und *Gain* resultieren, wurden die Korrelationskoeffizienten-Indices *Mx* und *Dx* verwendet. Außerdem wurde die CO₂-Reaktivität der Hirngefäße bestimmt und mit den Parametern der CAR verglichen.

Der mittlere Abstand zwischen den Untersuchungen betrug 572 Tage. Fünf Patienten hatten während des Beobachtungszeitraumes cerebroischämische Ereignisse im der Stenose nachgeschalteten Stromgebiet. Bei diesen fünf Patienten fanden sich keine einheitlichen Veränderungen der CAR-Parameter oder der CO₂-Reaktivität die Anhalt für eine prognostische Aussagekraft der Untersuchungen bei diesen Patienten ergeben hätten.

Zwischen dem Schweregrad der Stenose und dem CAR-Parameter der *Phasenverschiebung* fand sich eine signifikante, enge Korrelation. Im Falle einer Zunahme des Stenosegrads, also einer Verschlechterung der hämodynamischen Situation, reagierte sie mit einer Abnahme. Dies entspricht einer Verschlechterung der CAR. Die CO₂-Reaktivität hingegen repräsentierte die Verschlechterung der hämodynamischen Situation nicht, d.h. die Hirngefäße zeigten keine verringerte Reaktivität auf eine erhöhte CO₂-Konzentration.

Für Änderungen der Kollateralversorgung waren vor allem die Korrelationskoeffizienten-Indices sensibel, wobei der aus den mittleren Blutdruckwerten berechnete Index *Mx* stabiler war als *Dx* aus den diastolischen.

Die Restitutio der cerebralen Versorgung nach einem ischämischen Ereignis wurde von allen Parametern der CAR widergespiegelt, wohingegen die CO₂-Reaktivität sich nicht verbesserte.

Insgesamt zeigte sich, dass der Status der Kollateralversorgung größeren Einfluss auf die CAR hat, als der Stenosegrad. Die höchsten Korrelationen der ersten mit der zweiten Messung fand sich bei den Parametern der Kreuzspektralanalyse.

Aussagekraft und Differenzierungsmöglichkeiten der einzelnen CAR-Parameter könnten verbessert werden, wenn die Zahl der Beobachtungsjahre und die Frequenz der Kontrollen nach verändertem Gefäßbefund erhöht würden.

6. Literaturverzeichnis

- AASLID R, LINDEGAARD KF, SORTEBERG W, NORNES H. (1989) Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke*, **20**, 45-52.
- AASLID R, MARKWALDER TM, NORNES H (1982) Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg.*, **57**, 769-74.
- ACAS (1995) Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA*, **273**, 1421-8.
- ARBAB MA, WIKLUND L, DELGADO T, SVENDGAARD NA. (1988) Stellate ganglion innervation of the vertebro-basilar arterial system demonstrated in the rat with anterograde and retrograde WGA-HRP tracing. *Brain Res*, **445**, 175-80.
- AUER LM, SAYAMA I. (1983) Intracranial pressure oscillations (B-waves) caused by oscillations in cerebrovascular volume. *Acta Neurochir (Wien)*, **68**, 93-100.
- BARNETT HJ, TAYLOR DW, ELIASZIW M, FOX AJ, FERGUSON GG, HAYNES RB, RANKIN RN, CLAGETT GP, HACHINSKI VC, SACKETT DL, THORPE KE, MELDRUM HE, SPENCE JD. (1998) Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med.*, **339**, 1415-25.
- BARRY DI, STRANDGAARD S, GRAHAM DI, BRAENDSTRUP O, SVENDSEN UG, VORSTRUP S, HEMMINGSEN R, BOLWIG TG. (1982) Cerebral blood flow in rats with renal and spontaneous hypertension: resetting of the lower limit of autoregulation. *J Cereb Blood Flow Metab.* **2**, 347-53.
- BAUMGARTNER RW, ARNOLD M, GONNER F, STAIKOW I, HERRMANN C, RIVOIR A, MURI RM. (1997) Contrast-enhanced transcranial color-coded duplex sonography in ischemic cerebrovascular disease. *Stroke*, **28**, 2473-8.
- BERNE RM, WINN HR, RUBIO R. (1981) The local regulation of cerebral blood flow. *Prog Cardiovasc Dis*, **24**, 243-260.
- BISHOP CC, POWELL S, RUTT D, BROWSE NL. (1986) Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: a validation study. *Stroke*, **17**, 913-5.
- BLABER AP, BONDAR RL, STEIN F, DUNPHY PT, MORADSHAHI PM, KASSAM MS, FREEMAN R. (1997) Transfer function analysis of cerebral autoregulation dynamics in autonomic failure patients. *Stroke*, **28**, 1686-1629.
- BLEYS RL, COWEN T. (2001) Innervation of cerebral blood vessels: morphology, plasticity, age-related, and Alzheimer's disease-related neurodegeneration. *Microsc Res Tech.*, **15**, 106-18.
- BLEYS RL, COWEN T, GROEN GJ, HILLEN B, IBRAHIM NBN. (1996) Perivascular nerves of the human basal cerebral arteries. I. Topographical distribution. *J Cereb Blood Flow Metab*, **16**, 1034-1047.

- BRAUNE S, HETZEL A, PRASSE A, DOHMS K, GUSCHLBAUER B, LUCKING CH. (1997) Stimulation of sympathetic activity by carbon dioxide in patients with autonomic failure compared to normal subjects. *Clin Auton Res.*, **6**, 327-32.
- BRUST JCM (2000) Circulation of the Brain. In: *Principals of Neural Science, 4th ed.* Edited by Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, 1303-1316 New York: Mc Graw-Hill.
- BURNSTOCK G. (1990) Local mechanisms of blood flow control by perivascular nerves and endothelium. *J Hypertens Suppl*, **8**, S95-106.
- BUSIJA DW, HEISTAD DD (1984) Effects of activation of sympathetic nerves on cerebral blood flow during hypercapnia in cats and rabbits. *J Physiol.*, **347**, 35-45.
- CHAMBERS BR, NORRIS JW. (1986) Outcome in patients with asymptomatic neck bruits. *N Engl J Med.*, **315**, 860-5.
- COHEN Z, MOLINATTI G, HAMEL E. (1997) Astroglial and vascular interactions of noradrenaline terminals in the rat cerebral cortex. *J Cereb Blood Flow Metab.*, **17**, 894-904.
- COLD GE, JENSEN T (1978) Cerebral autoregulation in unconscious patients with brain injury. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, **22**, 270-80.
- CZOSNYKA M, SMIELEWSKI P, CZOSNYKA Z, PIECHNIK S, STEINER LA, SCHMIDT E, GOOSKENS I, SOEHLE M, LANG EW, MATTA BF, PICKARD JD. (2003) Continuous assessment of cerebral autoregulation: clinical and laboratory experience. *Acta Neurochir Suppl.*, **86**, 581-5.
- CZOSNYKA M, SMIELEWSKI P, KIRKPATRICK P, MENON DK, PICKARD JD (1996) Monitoring of cerebral autoregulation in head-injured patients. *Stroke*, **27**, 1829-1834.
- CZOSNYKA M, SMIELEWSKI P, PIECHNIK S, PICKARD JD (2002) Clinical significance of cerebral autoregulation. *Acta Neurochir Suppl*, **81**, 117-9.
- DE BAKEY ME (1975) Successful carotid endarterectomy for cerebrovascular insufficiency. Nineteen year follow up. *JAMA*, **233**, 1083-1084.
- DE BRAY JM, GLATT B (1995) Quantification of atheromatous stenosis in the extracranial internal carotid artery. *Cerebrovasc. Dis.* **5**, 414-426
- DE BOER RW, KAREMAKER JM, STRACKEE J. (1987) Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat to beat model. *Am J Physiol.*, **253**, H680-H689.
- DIEHL RR, DIEHL B, SITZER M, HENNERICI M, (1991) Spontaneous oscillations in cerebral blood flow velocity in normal humans and in patients with carotid artery disease. *Neurosci Lett.*, **127**, 5-8.
- DIEHL RR, LINDEN D, LUCKE D, BERLIT P (1995) Phase relationship between cerebral blood flow velocity and blood pressure. A clinical test of autoregulation. *Stroke*, **26**, 1801-1804.
- DIEHL RR, BERLIT P (1996) *Funktionelle Dopplersonographie in der Neurologie*. Berlin: Springer.

- DIEHL RR, LINDEN D, LUCKE D, BERLIT P (1998) Spontaneous blood pressure oscillations and cerebral autoregulation. *Clin. Auton. Res.*, **8**, 7-12.
- DIMIER-DAVID L, BILLON N, COSTAGLIOLA D, JAILLON P, FUNCK-BRENTANO C. (1994) Reproducibility of non-invasive measurement and of short-term variability of blood pressure and heartrate in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.*, **38**, 109-15.
- DISTLER A (1994) Hypertonie in GROSS R, SCHÖLMERICH P, GEROK W (Eds.) Die Innere Medizin, **8**, 323-343, Stuttgart, Schattauer.
- DROSTE DW, KRAUSS JK. (1993) Simultaneous recording of cerebrospinal fluid pressure and middle cerebral artery blood flow velocity in patients with suspected symptomatic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **56**, 75-9.
- DROSTE DW, KRAUSS JK, BERGER W, SCHULER E, BROWN MM. (1994) Rhythmic oscillations with a wavelength of 0.5-2 min in transcranial Doppler recordings. *Acta Neurol Scand.*, **90**, 99-104.
- DUMVILLE J, PANERAI RB, LENNARD NS, NAYLOR AR, EVANS DH. (1998) Can cerebrovascular reactivity be assessed without measuring blood pressure in patients with carotid artery disease? . *Stroke*, **29**, 968-74.
- EAMES PJ, BLAKE MJ, DAWSON SL, PANERAI RB, POTTER JF. (2002) Dynamic cerebral autoregulation and beat to beat blood pressure control are impaired in acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **72**, 467-72.
- EASTCOTT HH ET AL. (1954) Reconstruction of internal carotid artery in patient with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet.*, **2**, 994-996.
- EDVINSSON L, HARA H, UDDMAN R. (1989) Retrograde tracing of nerve fibers to the rat middle cerebral artery with true blue: colocalization with different peptides. *J Cereb Blood Flow Metab*, **9**, 212-218.
- EDVINSSON L, MAC KENZIE ET, MCCULLOCH J (Eds.) (1993) Cerebral blood flow and Metabolism. *Raven Press*, New York.
- EKSTRÖM-JODALL B, HÄGGENDAL E, LINDER L-E, NILJSSON NJ. (1971) Cerebral blood flow autoregulation at high arterial pressures and different levels of carbon dioxide tension in dogs. *Eur Neurol.*, **6**, 6-10.
- ESTOL CJ. (1996) Dr C. Miller Fisher and the history of carotid artery disease. *Stroke*, **27**, 559-66.
- EUROPEAN CAROTID SURGERY TRIALIST'S COLLABORATIVE GROUP (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.
- FAGIUS J, WALLIN BG (1980) Sympathetic reflex latencies and conduction velocities in normal man. *J of the Neurological Sciences*, **47**, 433-448.
- FERNANDEZ DE MOLINA A, PERL ER (1965) Sympathetic activity and the systemic circulation in the spinal cat. *J Physiol*, **181**, 82-102.

- FIELDS WS, MASLENIKOV V, MEYER JS, HASS WK, REMINGTON RD, MACDONALD M. (1970) Joint study of extracranial arterial occlusion. V. Progress report of prognosis following surgery or nonsurgical treatment for transient cerebral ischemic attacks and cervical carotid artery lesions. *JAMA*, **23**;211, 1993-2003.
- FUJISHIMA M, OMAE T. (1976) Lower limit of cerebral autoregulation in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Experientia*. **32**, 1019-21.
- GILLER CA, BOWMAN G, DYER H, MOOTZ L, KRIPPNER W. (1993) Cerebral arterial diameters during changes in blood pressure and carbon dioxide during craniotomy. *Neurosurgery*, **32**, 737-741.
- GILLER CA. (1990) The frequency-dependent behavior of cerebral autoregulation. *Neurosurgery*, **27**, 362-368.
- GILLER CA.(1991) A bedside test for cerebral autoregulation using transcranial Doppler ultrasound. *Acta Neurochir (Wien)*. **108**, 7-14.
- GITELMAN DR, PROHOVNIK I, TATEMACHI TK (2001) Safety of hypercapnic challenge: cardiovascular and neurologic considerations. *J Cereb Blood Flow Metab.*, **11**(6):1036-40.
- GOLDSTEIN LB, ADAMS R, BECKER K, FURBERG CD, GORELICK PB, HADEMENOS G, HILL M, HOWARD G, HOWARD VJ, JACOBS B, LEVINE SR, MOSCA L, SACCO RL, SHERMAN DG, WOLF PA, DEL ZOPPO GJ. (2001) Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke*, **32**, 280-99.
- GOLDSTEIN LB (2003) Extracranial Carotid Artery Stenosis. *Stroke*, **34**, 2767-2773.
- HALLIDAY AW, THOMAS D, MANSFIELD A. (1994) The Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST). Rationale and design. Steering Committee. *Eur J Vasc Surg.*, **8**, 703-10.
- HALLIDAY A, MANSFIELD A, MARRO J, PETO C, PETO R, POTTER J, THOMAS D; MRC ASYMPTOMATIC CAROTID SURGERY TRIAL (ACST) COLLABORATIVE GROUP. (2004) Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*, **363**, 1491-502.
- HANDA Y, CANER H, HAYASHI M, TAMAMAKI N, NOJYO Y. (1990) The distribution pattern of the sympathetic nerve fibers to the cerebral arterial system in rat as revealed by anterograde labeling with WGA-HRP. *Exp Brain Res*, **82**, 493-8.
- HANKEY GJ, WARLOW CP, SELLAR RJ. (1990) Cerebral angiographic risk in mild cerebrovascular disease. *Stroke*, **21**, 209-22.
- HARIK SI, MCGUNIGAL JR T. (1984) The protective influence of the locus ceruleus on the blood brain barrier. *Ann Neurol*, **15**, 568-574.
- HARPER AM (1966) Autoregulation of cerebral blood flow: influence of the arterial blood pressure on the flow through the cerebral cortex. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **29**, 398-403.

- HARRIS RJ, SYMON L. (1984) Extracellular pH, potassium, and calcium activities in progressive ischaemia of rat cortex. *J Cereb Blood Flow Metab*, **4**, 178-86.
- HAUBRICH C, KLEMM A, DIEHL R R, MÖLLER-HARTMANN W, KLÖTZSCH C (2003) Dynamic autoregulation testing in patients with middle cerebral artery stenosis. *Stroke*, **34**, 1881-5.
- HEISTAD DD, KONTOS HA (1983) Cerebral circulation. In: *Handbook of Physiology vol. 3*. Edited by JT Shepherd, FM Abboud, MD Bethesda. American Physiology Society. 137-182.
- HENDERSON RD, ELIASZIW M, FOX AJ, ROTHWELL PM, BARNETT HJ. (2000) Angiographically defined collateral circulation and risk of stroke in patients with severe carotid artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. *Stroke*, **31**, 128-32.
- HETZEL A, ECKENWEBER B, TRUMMER B, WERNZ M, VON REUTERN GM (1993) Farbkodierte Duplexsonographie bei präokklusiven Stenosen der A. carotis interna. *Ultraschall in Med.*, **14**, 240-246.
- HETZEL A, ECKENWEBER B, TRUMMER B, WERNZ M, SCHUMACHER M, VON REUTERN G. (1998) Colour-coded duplex sonography of preocclusive carotid stenoses. *Eur J Ultrasound*, **8**, 183-91.
- HETZEL A, BRAUNE S, GUSCHLBAUER B, DOHMS K. (1999a) CO₂ reactivity testing without blood pressure monitoring? *Stroke*, **30**, 398-401.
- HETZEL A, BRAUNE S, GUSCHLBAUER B, DOHMS K, PRASSE A, LUCKING CH. (1999b) Multimodality monitoring during passive tilt and Valsalva maneuver under hypercapnia. *Neuroimaging.*, **9**, 108-12.
- HETZEL A, GUSCHLBAUER B, REINHARD M. (2003) Time delay as a parameter for cerebrovascular reactivity in patients with severe carotid stenosis. *Cerebrovasc Dis.*, **16**, 14-20.
- HILDEBRANDT W, SCHUTZE H, STEGEMANN J (1991) On the reliability of the Penaz cuff during systemic and local fingertip vasodilatation at rest and in exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.*, **62**, 175-179.
- HOFMEIJER J, KLIJN CJ, KAPPELLE LJ, VAN HUFFELEN AC, VAN GIJN J. (2002) Collateral circulation via the ophthalmic artery or leptomeningeal vessels is associated with impaired cerebral vasoreactivity in patients with symptomatic carotid artery occlusion. *Cerebrovasc Dis.*, **14**, 22-6
- HU HH, KUO TB, WONG WJ, LUK YO, CHERN CM, HSU LC, SENG WY. (1999) Transfer function analysis of cerebral hemodynamics in patients with carotid artery stenosis. *J Cereb Blood Flow Metab.*, **19**, 460-465.
- HUNT JR. (1914) The role of the carotid arteries in the causation of vascular lesions of the brain, with remarks on certain features of the symptomatology. *Am J Med Sci.* **147**:704-703.

- IMHOLZ BP, WIELING W, LANGEWOUTERS GJ, VAN MONTFRANS GA. (1991) Continuous finger arterial pressure: utility in the cardiovascular laboratory. *Clin Auton Res.*, **1**, 43-53.
- ISHITSUKA T, IADECOLA C, UNDERWOOD MD, REIS DJ. (1986) Lesions of nucleus tractus solitarii globally impair cerebrovascular autoregulation. *Am J Physiol*, **251**, H269-81..
- ITAKURA T, OKUNO T, NAKAKITA K, KAMEI I, NAKA Y, NAKAI K, IMAI H, KOMAI N, KIMURA H, MAEDA T. (1984) A light and electron microscopic immunohistochemical study of vasoactive intestinal polypeptide- and substance P-containing nerve fibers along the cerebral blood vessels: comparison with aminergic and cholinergic nerve fibers. *J Cereb Blood Flow Metab*, **4**, 407-14.
- KALARIA RN, STOCKMEIER CA, HARIK SI. (1989) Brain microvessels are innervated by locus ceruleus noradrenergic neurons. *Neurosci Lett*, **97**, 203-8.
- KAPPELLE LJ, ELIASZIW M, FOX AJ, SHARPE BL, BARNETT HJ. (1999) Importance of intracranial atherosclerotic disease in patients with symptomatic stenosis of the internal carotid artery. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trail. *Stroke*, **30**, 282-6.
- KASTRUP J, RORSGAARD S, PARVING HH, LASSEN NA. (1986) Impaired autoregulation of cerebral blood flow in long-term type I (insulin-dependent) diabetic patients with nephropathy and retinopathy. *Clin Physiol*. **6**, 549-59.
- KHAFFAF N, KARNIK R, WINKLER WB, VALENTIN A, SLANY J. (1994) Embolic stroke by compression maneuver during transcranial Doppler sonography. *Stroke*, **25**(5):1056-7.
- KIRKHAM SK, CRAINE RE, BIRCH AA. (2001) A new mathematical model of dynamic cerebral autoregulation based on a flow dependent feedback mechanism. *Physiol Meas*, **22**, 461-73.
- KONTOS HA (1989) Validity of cerebral arterial blood flow calculations from velocity measurements. *Stroke*, **20**, 1-3.
- KONTOS HA, WEI EP. (1985) Oxygen-dependent mechanisms in cerebral autoregulation. *Ann Biomed Eng* **13**, 329-34.
- KUO TB, YANG CC, CHAN SH. (1997) Selective activation of vasomotor component of SAP spectrum by nucleus reticularis ventrolateralis in rats. *Am J Physiol.*, **272**, H485-92.
- KUO TB, CHERN CM, SHENG WY, ET AL. (1998) Frequency domain analysis of cerebral blood flow velocity and its correlation with arterial pressure. *J Cereb Blood Flow Metab*, **18**, 311-318.
- KUO TB, CHERN CM, YANG CC, HSU HY, WONG WJ, SHENG WY, HU HH. (2003) Mechanisms underlying phase lag between systemic arterial blood pressure and cerebral blood flow velocity. *Cerebrovasc Dis.*, **16**, 402-9.
- LANSMAN JB. (1988) Endothelial mechanosensors. Going with the flow. *Nature*, **331**, 481-2.
- LARSEN FS, OLSEN KS, HANSEN BA, PAULSON OB, KNUDSEN GM. (1994) Transcranial Doppler is valid for determination of the lower limit of cerebral blood flow autoregulation. *Stroke*, **25**, 1985-8.

- LASSEN NA. (1959) Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev.*, **39**, 183-238.
- LASSEN NA. (1964) Autoregulation of cerebral blood flow. *Circ Res.*, **14** (suppl I), I-201-I-204.
- LEE TJ. (2000) Nitric oxide and the cerebral vascular function. *J Biomed Sci.*, **7**, 16-26.
- LIEBESKIND DS (2003) Collateral Circulation. *Stroke*, **34**, 2279-2284.
- LINDEGAARD KF, BAKKE SJ, GROLMUND P, AASLID R, HUBER P, NORNES H. (1985) Assessment of intracranial hemodynamics in carotid artery disease by transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg.*, 890-8.
- LINDEGAARD KF, BAKKE SJ, GROLMUND P, AASLID R, HUBER P, NORNES H. (1985) Assessment of intracranial hemodynamics in carotid artery disease by transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg.*, 890-8.
- LONG A, LEPOUTRE A, CORBILLON E, BRANCHEREAU A. (2002) Critical review of non- or minimally invasive methods (duplex ultrasonography, MR- and CT-angiography) for evaluating stenosis of the proximal internal carotid artery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.*, **24**, 43-52.
- LOU HC, EDVINSSON L, MACKENZIE ET. (1987) The concept of coupling blood flow to brain function: revision required? *Ann Neurol.*, **22**, 289-97.
- LUNDAR T, LINDEGAARD KF, FROYSAKER T, AASLID R, GRIP A, NORNES H. (1985) Dissociation between cerebral autoregulation and carbon dioxide reactivity during nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.*, **40**, 582-7.
- LUNT MJ, JENKINSON DF, KERR D. (2000) Transcranial Doppler blood velocity measurement--the effect of changes in velocity profile. *Ultrasound Med Biol.*, **26**, 1145-51.
- LUNT MJ, RAGAB S, BIRCH AA, SCHLEY D, JENKINSON DF. (2004) Comparison of caffeine-induced changes in cerebral blood flow and middle cerebral artery blood velocity shows that caffeine reduces middle cerebral artery diameter. *Physiol Meas.*, **25**, 467-74.
- MAC MAHON S, PETO R, CUTLER J, COLLINS R, SORLIE P, NEATON J; ABBOTT R, GODWIN J, DYER AJ, STAMLER J (1990) Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*, **335**, 765-774.
- MALLIANI A. (1997) The autonomic nervous system: a Sherringtonian revision of its integrated properties in the control of circulation. *J Auton Nerv Syst.*, **64**, (158-61.
- MARKUS H, 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 HS (2000) Transcranial Doppler ultrasound. *Br Med Bull.*, **56**, 378-88.
- MAUTNER-HUPPERT D, HABERL RL, DIRNAGL U, VILLRINGER A, SCHMIEDEK P, EINHAUPL K. (1989) B-waves in healthy persons. *Neurol Res.*, **11**, 194-6.

- MAYER SSB (1876) Akad. Wiss, Wien, **74**, 302.
- MAYBERG MR, WILSON SE, YATSU F, WEISS DG, MESSINA L, HERSHEY LA, COLLING C, ESKRIDGE J, DEYKIN D, WINN HR. (1991) Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA*, **266**, 3289-94.
- MEYER JS, DENNY-BROWN D. (1957) The cerebral collateral circulation. I. Factors influencing collateral blood flow. *Neurology*, **7**, 447-58.
- MIRALLES M, DOLZ JL, COTILLAS J, ALDOMA J, SANTISO MA, GIMENEZ A, CAPDEVILA A, CAIROLS MA. (1995) The role of the circle of Willis in carotid occlusion: assessment with phase contrast MR angiography and transcranial duplex. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, **10**, 424-30.
- MOLHOEK GP, WESSELING KH, SETTELS JJ, VAN VOLLENHOVEN E, WEEDA HW, DE WIT B, et al. (1984) Evaluation of the Penaz servo-plethysmo-manometer for the continuous, non-invasive measurement of finger blood pressure. *Basic. Rese. Cardiol.*, **79**, 598-609.
- MRAOVITCH S, PINARD E, SEYLAZ J (1986) Two neural mechanisms in rat fastigial nucleus regulating systemic and cerebral circulation. *American Journal of Physiology*, **251**, H 153-H163.
- MÜLLER M, SCHIMRIGK K (1996) Vasomotor reactivity and pattern of collateral blood flow in severe occlusive carotid artery disease. *Stroke*, **27**, 296-299.
- MUIZELAAR JP, LUTZ HA III, BECKER DP.(1984) Effect of mannitol on ICP and CBF and correlation with pressure autoregulation in severely head-injured patients. *J Neurosurg*, **61**, 700-706.
- MYERS CW, COHEN MA, ECKBERG DL, TAYLOR JA (2001) A model for the genesis of arterial pressure Mayer waves from heart rate and sympathetic activity. *Autonomic Neuroscience:Basic and Clinical*, **91**, 62-75.
- NEWELL DW, AASLID R, STOOSS R, REULEN HJ. (1992) The relationship of blood flow velocity fluctuations to intracranial pressure B waves. *J Neurosurg.*, **76**, 415-21.
- NEWELL DW, AASLID R. (1992) Transcranial Doppler: clinical and experimental uses. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.*, **4**, 122-43.
- NEWELL DW, AASLID R, LAM A, MAYBERG TS, WINN HR. (1994),Comparison of flow and velocity during dynamic autoregulation testing in humans. *Stroke*, **25**, 793-7.
- NORNES H, KNUTZEN HB, WIKEBY P. (1977) Cerebral arterial blood flow and aneurysm surgery. Part 2: Induced hypotension and autoregulatory capacity. *J Neurosurg.*, **47**, 819-27.
- NORTH AMERICAN SYMPTOMATIC CAROTID ENDARTERECTOMY TRIAL (NASCET) (1991) Methods, patient characteristics, and progress. *Stroke*, **22**, 711-720.
- OLESEN J. (1972) The effect of intracarotid epinephrine, norepinephrine and angiotensin on the regional cerebral blood flow in man. *Neurology*, **22**, 978-987.

- OLSEN TS, LARSEN B, HERNING M, SKRIVER EB, LASSEN NA. (1983) Blood flow and vascular reactivity in collaterally perfused brain tissue. Evidence of an ischemic penumbra in patients with acute stroke. *Stroke*, **14**, 332-41.
- OVERGAARD J, TWEED WA. (1974) Cerebral circulation after head injury. 1. Cerebral blood flow and its regulation after closed head injury with emphasis on clinical correlations. *J Neurosurg.* **41**(5):531-41.
- PANERAI RB, KELSALL AW, RENNIE JM, EVANS DH. (1995) Cerebral autoregulation dynamics in premature newborns. *Stroke*, **26**, 74-80.
- PANERAI RB. (1998) Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans--a review of measurement methods. *Physiol Meas.*, **19**, 305-38.
- PANERAI R B, RENNIE J M, KELSALL A W, EVANS D H (1998a) Frequency-domain analysis of cerebral autoregulation from spontaneous fluctuations in arterial blood pressure. *Med. Biol. Eng. Comput.* **36**, 315-22.
- PANERAI RB, WHITE RP, MARKUS HS, EVANS DH. (1998b) Grading of cerebral autoregulation from spontaneous fluctuations in arterial blood pressure. *Stroke*, **29**, 2341-6.
- PAULSON OB. (1970) Regional cerebral blood flow in apoplexy due to occlusion of the middle cerebral artery. *Neurology.* **20**, 63-77.
- PAULSON OB. (1971) Cerebral apoplexy (stroke): pathogenesis, pathophysiology and therapy as illustrated by regional blood flow measurements in the brain. *Stroke*, **2**, 327-60.
- PAULSON OB, BRODERSEN P, HANSEN EL, KRISTENSEN HS. (1974) Regional cerebral blood flow, cerebral metabolic rate of oxygen, and cerebrospinal fluid acid-base variables in patients with acute meningitis and with acute encephalitis. *Acta Med Scand.* **196**, 191-8.
- PAULSON OB, STRANDGAARD S, EDVINSSON L (1990) Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.*, **2**, 161-92.
- PENAZ J (1992) Criteria for set point estimation in the volume clamp method of blood pressure measurement. *Physiol Res.*, **41**, 5-10.
- PHILLIS JW, DELONG RE. (1986) The role of adenosine in cerebral vascular regulation during reductions in perfusion pressure. *J Pharm Pharmacol.*, **38**, 460-2.
- PHILLIS JW. (1989) Adenosine in the control of the cerebral circulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.*, **1**, 26-54.
- PIECHNIK SK, YANG X, CZOSNYKA M, SMIELEWSKI P, FLETCHER SH, JONES AL, PICKARD JD. (1999) The continuous assessment of cerebrovascular reactivity: a validation of the method in healthy volunteers. *Anesth Analg*, **89**, 944-9.
- PINDZOLA RR, BALZER JR, NEMOTO EM, GOLDSTEIN S, YONAS H. (1991) Cerebrovascular reserve in patients with carotid occlusive disease assessed by stable xenon-enhanced ct cerebral blood flow and transcranial Doppler. *Stroke*, **32**, 1811-7.

- PREIS G, POLOSA C (1974) Patterns of sympathetic activity associated with Mayer-Waves. *Am J Physiol.*, **266**, 724-730.
- PRYDS O, GREISEN G. (1989) Effect of PaCO₂ and haemoglobin concentration on day to day variation of CBF in preterm neonates. *Acta Paediatr Scand Suppl.*, **360**, 33-6.
- RAPELA CE, GREEN HD. (1964) Autoregulation of canine cerebral blood flow. *Circ. Res.*, **14** (suppl I), I-205-I-212.
- ROTHWELL PM, GUTNIKOV SA, WARLOW CP (2003) Reanalysis of the Final Results of the European Carotid Surgery Trial. *Stroke*, **34**, 514-523.
- REINHARD M, MULLER T, GUSCHLBAUER B, TIMMER J, HETZEL A. (2003) Transfer function analysis for clinical evaluation of dynamic cerebral autoregulation-a comparison between spontaneous and respiratory-induced oscillations. *Physiol. Meas.*, **24**, 27-43
- REINHARD M, MULLER T, GUSCHLBAUER B, TIMMER J, HETZEL A. (2003a) Dynamic cerebral autoregulation and collateral flow patterns in patients with severe carotid stenosis or occlusion. *Ultrasound Med Biol.*, **29**, 1105-13.
- REINHARD M, ROTH M., MÜLLER T., CZOSNYKA M., TIMMER J., HETZEL A. (2003b) Cerebral Autoregulation in Carotid Artery Occlusive Disease Assessed From Spontaneous Blood Pressure Fluctuations by the Correlation Coefficient Index. *Stroke*, **34**,
- REINHARD M, MULLER T, ROTH M, GUSCHLBAUER B, TIMMER J, HETZEL A. (2003c) Bilateral severe carotid artery stenosis or occlusion - cerebral autoregulation dynamics and collateral flow patterns. *Acta Neurochir. (Wien)*, **145**, 1053-60.
- RINGELSTEIN EB, SIEVERS C, ECKER S, SCHNEIDER PA, OTIS SM. (1988) Noninvasive assessment of CO₂-induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal carotid artery occlusions. *Stroke*, **19**, 963-9.
- ROBOTHAM JL, BADKE FR, KINDRED MK, BEATON MK. (1983) Regional left ventricular performance during normal and obstructed spontaneous respiration, *J of Applied Physiol.*, **55**, 569-577.
- ROSENBLUM WI, NELSON GH, NISHIMURA H. (1990) Leukotriene constriction of mouse pial arterioles in vivo is endothelium-dependent and receptor-mediated. *Stroke*, **21**, 1618-20.
- ROSNER MJ, COLEY IB. (1986) Cerebral perfusion pressure, intracranial pressure, and head elevation. *J Neurosurg*, **65**, 636-41.
- ROTHWELL PM, ELIASZIW M, GUTNIKOV SA, FOX AJ, TAYLOR DW, MAYBERG MR, WARLOW CP, BARNETT HJ; CAROTID ENDARTERECTOMY TRIALISTS' COLLABORATION. (2003) Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*, **361**, 107-16.
- SANDOR P. (1999) Nervous control of the cerebrovascular system: doubts and facts. *Neurochem. Int*, **35**, 237-59.

- SATO A, SATO Y. (1992) Regulating of regional cerebral blood flow by cholinergic fibers originating in the basal forebrain. *Neurosci Res*, **14**, 242-274.
- SCHARF SM (1991) Cardiovascular effects of airways obstruction. [Review][98 refs]. *Lung*, **169**, 1-23.
- SCHREGEL W. (1993) [Value of transcranial Doppler sonography] *Infusionsther Transfusionsmed*. **20**, 267-71.
- SCHREIBER SJ, GOTTSCHALK S, WEIH M, VILLRINGER A, VALDUEZA JM. (2000) Assessment of blood flow velocity and diameter of the middle cerebral artery during the acetazolamide provocation test by use of transcranial Doppler sonography and MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.*, **21**, 1207-11.
- SILKE B, MCAULEY D. (1998) Accuracy and precision of blood pressure determination with the Finapres: an overview using re-sampling statistics. *J Hum Hypertens*, **12**, 403-9.
- SILVESTRINI M, VERNIERI F, PASQUALETTI P, MATTEIS M, PASSARELLI F, TROISI E, CALLTAGIRONE C (2000) Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*, **283**, 2122-2127.
- SMIELEWSKI P, CZOSNYKA M, KIRKPATRICK P, MCEROY H, RUTKOWSKA H, PICKARD JD. (1996) Assessment of cerebral autoregulation using carotid artery compression. *Stroke*, **27**, 2197-203.
- SMIELEWSKI P, CZOSNYKA M, KIRKPATRICK P, MCEROY H, RUTKOWSKA H, PICKARD JD. (1997) Assessment of cerebral autoregulation using carotid artery compression. *Stroke*, **27**, 2197-203.
- SOKOLOFF L. (1966) Cerebral circulatory and metabolic changes associated with aging. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*. **41**, 237-54.
- SOKOLOFF L. (1966) Cerebral circulatory and metabolic changes associated with aging. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*, **41**, 237-54.
- SPETZLER RF, ROSKI RA, ZABRAMSKI J. (1983) Middle cerebral artery perfusion pressure in cerebrovascular occlusive disease. *Stroke*, **14**, 552-5.
- STEINER LA, COLES JP, JOHNSTON AJ, CHATFIELD DA, SMIELEWSKI P, FRYER TD, AIGBIRHIO FI, CLARK JC, PICKARD JD, MENON DK, CZOSNYKA M. (2003) Assessment of cerebrovascular autoregulation in head-injured patients: a validation study. *Stroke*. **34**, 2404-9.
- STEINMEIER R, BAUHUF C, HUBNER U, BAUER RD, FAHLBUSCH R, LAUMER R, BONDAR I. (1996) Slow rhythmic oscillations of blood pressure, intracranial pressure, microcirculation, and cerebral oxygenation. Dynamic interrelation and time course in humans. *Stroke*, **27**, 2236-43.
- STEINMEIER R, HOFMANN RP, BAUHUF C, HUBNER U, FAHLBUSCH R. (2002) Cerebral autoregulation monitoring by cross-correlation analysis. *J Neurotrauma.*, **19**, 1127-38.

- STRANDGAARD S, MACKENZIE ET, SENGUPTA D, ROWAN JO, LASSEN NA, HARPER AM. (1974) Upper limit for autoregulation of cerebral blood flow in the baboon. *Circ. Res.*, **37**, 435-40.
- STREBEL S, LAM AM, MATTA B, MAYBERG TS, AASLID R, NEWELL DW. (1995) Dynamic and static autoregulation of cerebral blood flow velocity during isoflurane, desflurane and propofol anesthesia. *Anesthesiology*, **83**, 6-76.
- STREIFLER JY, ELIASZIW M, BENAVENTE OR, HARBISON JW, HACHINSKI VC, BARNETT HJ, SIMARD D. (1995) The risk of stroke in patients with first-ever retinal vs hemispheric transient ischemic attacks and high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Arch Neurol.*, **52**, 246-9.
- STROMBERG DD, FOX JR (1972) Pressures in the pial arterial microcirculation of the cat during changes in systemic arterial blood pressure. *Circulation Research*, **31**, 229-239.
- STRUFFERT T, GRUNWALD I, ROTH C, REITH W. (2004) Behandlung der arteriosklerotischen Karotisstenose: ein Überblick. *Radiologe*, **44**, 936-45.
- SUZUKI N, HARDEBO JE, OWMAN C. (1990) Origins and pathways of choline acetyltransferase-positive parasympathetic nerve fibers to cerebral vessels in rats. *J Cereb Blood Flow and Metab*, **10**, 399-408.
- SYMON L, BRANSTON NM, STRONG AJ. (1976) Autoregulation in acute focal ischemia. An experimental study. *Stroke*, **7**, 547-54.
- TIECKES FP, LAM AM, AASLID R, NEWELL DW. (1995) Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements. *Stroke*, **26**, 1014-9.
- TIECKES FP, DOUVILLE C, BYRD S, LAM AM, NEWELL DW. (1996) Evaluation of impaired cerebral autoregulation by the Valsalva maneuver. *Stroke*, **27**, 1177-82.
- TOTARO R, MARINI C, BALDASSARRE M, CAROLEI A. (1999) Cerebrovascular reactivity evaluated by transcranial Doppler: reproducibility of different methods. *Cerebrovasc Dis.*, **9**, 142-5.
- VALDUEZA JM, BALZER JO, VILLRINGER A, VOGL TJ, KUTTER R, EINHAUPL KM. (1999) Changes in blood flow velocity and diameter of the middle cerebral artery during hyperventilation: assessment with MR and transcranial Doppler sonography. *AJNR Am J Neuroradiol.*, **18**, 1929-34.
- VAVILALA MS, LEE LA, LAM AM. (2002) Cerebral blood flow and vascular physiology. *Anesthesiol Clin North America*, **20**, 247-64, v.
- VERNIERI F, PASQUALETTI P, DIOMEDI M, GIACOMINI P, ROSSINI PM, CALTAGIRONE C, SILVESTRINI M (2001a) Cerebral hemodynamics in patients with carotid artery occlusion and contralateral moderate or severe internal carotid artery stenosis. *J Neurosurg*, **94**, 559-564.

- VERNIERI F, PASQUALETTI P, MATTEIS M, PASSARELLI F, TROISI E, ROSSINI PM, CALTAGIRONE C, SILVESTRINI M (2001b) Effect of collateral blood flow and cerebral vasomotor reactivity on the outcome of carotid artery occlusion. *Stroke*, **32**, 1552-1558.
- VON REUTERN G, BÜDINGEN HJ (1993) *Ultrasound Diagnosis of Cerebrovascular Disease*. Stuttgart: Thieme.
- WEI L, ERINJERI JP, ROVAINEN CM, WOOLSEY TA. (2001) Collateral growth and angiogenesis around cortical stroke. *Stroke*, **32**, 2179-84.
- WHITE RP, MARKUS HS. (1997) Impaired dynamic cerebral autoregulation in carotid artery stenosis. *Stroke*, **28**, 1340-4.
- WIDDER B, VON REUTERN GM, NEUERBURG-HEUSLER D. (1986) [Morphologic and Doppler sonographic criteria for determining the degree of stenosis of the internal carotid artery] *Ultraschall Med*, **7**, 70-5.
- WIDDER B. (1989) The Doppler CO₂ test to exclude patients not in need of extracranial/intracranial bypass surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **52**, 38-42.
- WINN HR, BRYNER C, CURNISH RR, RUBIO R, BERNE RM. (1978) Changes in brain metabolites during the first 60 seconds of ischemia: adenosine production during hypotension. *Trans Am Neurol Assoc.*, **103**, 59-61.
- WINN HR, WELSH JE, RUBIO R, BERNE RM. (1980) Brain adenosine production in rat during sustained alteration in systemic blood pressure. *Am J Physiol.*, **239**, H636-41
- WINSLOW CM, SOLOMON DH, CHASSIN MR, KOSECOFF J, MERRICK NJ, BROOK RH. The appropriateness of carotid endarterectomy. *N Engl J Med.*, **318**, 721-7.
- YOUNG WL, PROHOVNIK I, ORNSTEIN E, OSTAPKOVICH N, MATTEO RS (1991) Cerebral blood flow reactivity to changes in carbon dioxide calculated using end-tidal versus arterial tensions. *J Cereb Blood Flow Metab.*, **11**, 1031-1035.
- YU J-G, KIMURA T, CHANG X-F, LEE TJF. (1998) Segregation of VIPergic-nitric oxidergic and cholinergic-nitric oxidergic innervation in porcine middle cerebral arteries. *Brain Res.*, **801**, 78-87.
- ZHANG R, ZUCKERMAN J H, GILLER C A, LEVINE B D (1998) Transfer function analysis of dynamic autoregulation in humans. *Am. J. Physiol.*, **274**, H233-41.

7. Technische Daten

Blutdruckmessung

Gerätetyp: Finapres© 2300

Hersteller: Ohmeda, Englewood, Colorado, USA

Messbereich: Pulsfrequenz 12-175 min⁻¹
Blutdruck 20-260 mmHg (3-35kPa)

Messgenauigkeit (lt. Hersteller): Pulsfrequenz ± 5 min⁻¹
Blutdruck ± 5 % des Messwertes

Transcranielle Dopplersonographie

Gerätetyp: MULTI-DOP©X4

Hersteller: DWL Elektronische Systeme GmbH, Sipplingen, Deutschland

Verwendete Ultraschallsonde: 2 MHz-Monitoring-Sonden

Tatsächliche Schallfrequenz: 2.09 MHz

Modus: pulsed wave (pw)

Sample-Volume-Länge: 6 mm

Pulsrepetitionsfrequenz: 10.5 kHz

Fläche des Ausgangsstrahls: 1.54 cm²

Ultraschallintensität: 58.2 mW/cm² (Monitoring-Sonde)

Schalleistung: max. 200 mW (power limit mode für Monitoring)

Frequenzanalyse: Realtime-Fast-Fourier-Transformation (FFT) mit 128/256 Punkten

Datenverarbeitung: Mikroprozessor-gesteuertes System mit schneller FFT-Analyse
softgain zur dB-Abstufung des Rasters
Pentium-Prozessor, 200 MHz

Kapnometrie

Gerätetyp: Normocap© Infrared CO₂-Analyzer

Hersteller: Datex Instrumentarium Corporation, Helsinki, Finnland
(Vertrieb Deutschland: Fa. Hoyer Medizintechnik, Bremen)

Messbereich: 0-10 Vol. % CO₂ (0-76 mmHg)cht

Messgenauigkeit (lt. Hersteller): ± 2 % bei voller Anzeige

Luftdruckveränderung: 1% Luftdruckerhöhung führt zu 1.5% Verstärkungsanstieg

Flowgeschwindigkeit Ansaugung: 50 ml/min. oder 150 ml/min.

9. Danksagung

Ich danke allen die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben.

Namentlich möchte ich zuvörderst meinem Doktorvater PD Dr. Hetzel danken, für das Vertrauen das er in mich setzte und dass ich in seiner Arbeitsgruppe mitarbeiten und erfolgreich sein durfte.

Meinem Zweitgutachter Prof. Dr. med. Schumacher danke ich für die Übernahme des Kokorrektorats.

Besonderer Dank gebührt ebenso Dr. med. Matthias Reinhard, der diese Arbeit hervorragend betreute und Brigitte Guschlbauer, meiner technischen Stütze im neurovaskulären Labor. Die beiden letztgenannten tragen einen großen Anteil am praktischen Gelingen dieser Arbeit.

Unbedingt danke ich auch Dr. M. Roth für die zuverlässige Berechnung all der Indices der dCAR.

Nicht zuletzt danke ich Dr. phil. Dipl. soz. Benjamin Scharmacher für die überaus sorgfältige Durchsicht dieses Werkes hinsichtlich seines formalen Gesichtes.

Ich möchte schließen mit einem Dank an meine Eltern, die es mir ermöglichten diese Arbeit in finanzieller Sorglosigkeit zu erstellen und einem nachdrücklichen Dank an meine wunderbare Familie und einmaligen Freunde.