

aus der Neurologischen Universitätsklinik der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i. Br.

**Prognostische Wertigkeit der dynamischen cerebralen
Autoregulation bei Patienten mit höhergradiger Stenose
oder Verschluss der A. carotis interna**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg i. Br.

Vorgelegt 2013

von Daniel Matthias Frings-Grabiak
geboren in Freiburg im Breisgau

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Hubert E. Blum

1. Gutachter

Prof. Dr. A. Hetzel

2. Gutachter

Prof. Dr. M. Schumacher

Jahr der Promotion:

2013

für Sandra

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	S. 3
Abkürzungsverzeichnis	S. 4
1. Einleitung	S. 5
2. Theoretische Grundlagen	S. 8
I. Blutversorgung des Gehirns	S. 8
II. Kollateralen	S. 9
3. Physiologische Grundlagen	S. 12
I. Gehirndurchblutung	S. 12
II. Mechanismen der Autoregulation	S. 13
a. Myogene und metabolische Mechanismen der cerebralen Autoregulation	S. 13
b. Nervale Mechanismen der Autoregulation	S. 14
III. Pathologische Strömungsverhältnisse bei Stenosen	S. 15
4. Carotisstenosen	S. 17
I. Einteilung	S. 17
II. Intervention bei Carotisstenosen	S. 18
5. Messung der cerebralen Autoregulation	S. 20
I. Statische Autoregulation	S. 20
II. Dynamische cerebrale Autoregulation	S. 20
a. Dopplersonographie	S. 20
b. Anwendung der transkraniellen Dopplersonographie zur Messung von Autoregulation und Vasomotorenreserve	S. 22
aa. Oberschenkel- oder Oberarmmanschette	S. 22
bb. Diamox- oder Azetazolamidtest	S. 22
cc. Doppler-CO ₂ -Test	S. 23
dd. Dynamische cerebrale Autoregulation	S. 24
6. Methodik und Auswertung	S. 25
I. Die Untersuchung im Überblick	S. 25
II. Stenosegradmessung	S. 27
III. Autoregulationsmessung	S. 28
a. Geräte	S. 28
b. Durchführung	S. 30
IV. Analyse der Autoregulationsdaten	S. 31
a. Analyse der CO ₂ -Reaktivität	S. 33
b. Referenzwerte	S. 33
c. Statistische Analyse	S. 33
7. Ergebnisse	S. 35
I. Patientencharakteristika	S. 35
II. Baseline-Autoregulations-Daten	S. 36
III. Regressionsanalyse ischämischer Ereignisse	S. 37
IV. Vorhersage für ischämische Ereignisse	S. 38
8. Diskussion	S. 42
I. Methodenkritik	S. 42
a. Geräteprobleme	S. 42

b. Probleme der Messmethode	S. 44
c. Probleme beim Studiendesign	S. 46
II. Ergebnisdiskussion	S. 48
a. Vorhersagekraft einer gestörten Autoregulation	S. 48
b. CO ₂ -Reaktivität	S. 49
9. Schlussfolgerung	S. 51
10. Zusammenfassung	S. 52
11. Literaturverzeichnis	S. 54

Abkürzungsverzeichnis

ACC	A. carotis communis
ACI	A. Carotis interna
ACE	A. carotis externa
AF	Amarousis fugax
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CBFV	cerebral blood flow velocity, zerebrale Blutflussgeschwindigkeit
CS-Schätzungen	Kreuzspektralschätzungen
ECST	European carotid surgery trial
NASCET	North American Symptomatik Carotid Endarterectomy Trial
NNT	Number needed to treat
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
VMR	Vasomotorenreserve

1. Einleitung

Die Inzidenz eines apoplektischen Insults beträgt etwa 200000 Menschen pro Jahr mit einer Mortalität von etwa 15-20% innerhalb der ersten vier Wochen nach dem Ereignis. Gleichzeitig beträgt die Prävalenz der dauerhaften Folgen eines ischämischen Ereignisses in Deutschland derzeit etwa 500000.

Ein ischämisches Ereignis kann dabei in verschiedenen Schwerestufen auftreten, die leichteste ist eine transitorisch ischämische Attacke (TIA) oder wenn das Auge als vorgelagerter Gehirnteil betroffen ist die Amaurosis fugax (AF) und dauert nur wenige Minuten oder Stunden. Die schwerste Ischämieform ist durch eine dauerhafte Schädigung der zerebralen Neurone gekennzeichnet. Allerdings wird inzwischen auch die TIA nicht mehr wie früher als Ereignis ohne bleibende Schäden gesehen, sondern entspricht häufig einem kleinen ischämischen Infarkt. So konnten bei 20-50% der TIA-Patienten akute ischämische Läsionen in der Magnetresonanztomographie festgestellt werden (Leitlinie Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls).

Das Gehirn erhält 15% des Herzminutenvolumens und verbraucht insgesamt etwa 20% des Ruhesauerstoffbedarfs eines Menschen, das entspricht etwa 3,35ml Sauerstoff pro 100g Gehirngewebe. Dieser Sauerstoffbedarf ist sowohl im Schlaf als auch bei geistiger Aktivität nahezu gleich, wenn es auch funktionsabhängig zu Umverteilungen kommt. Die Versorgung des Gehirns mit Sauerstoff erfolgt normalerweise über vier Arterien. Auch ist das Blutgefäßsystem im Gehirn untereinander vernetzt, man spricht von Kollateralisierung. Auf diese Weise kann eine chronisch auftretende Einengung eines oder mehrerer Gehirngefäße, eine Stenosierung, bis hin zu einem Verschluss, der Occlusion, ausgeglichen werden.

Problematisch wird es aber, wenn akut eines dieser hirnversorgenden Gefäße oder ein hinter den Kollateralen liegendes Gefäß verschlossen wird: Es kommt daraufhin zu einer Hypoperfusion des Gehirns und schon nach etwa zwei Minuten zu ersten irreversiblen ischämischen Schäden der betroffenen Neurone.

Ein Grund für solche Ereignisse kann eine Embolisierung aus vorbestehenden Stenoseplaques sein oder auch der plötzliche Verschluss der schon vorbestehenden Stenose. Eine weitere Möglichkeit ist ein Abfall des systemischen arteriellen Blutdrucks unterhalb einer „Versorgungsgrenze“.

Das Gehirn ist auf die kontinuierliche störungsfreie Versorgung mit Sauerstoff und Glucose angewiesen. Hierzu ist ein bestimmter Perfusionsdruck (CPP) der sich aus dem mittleren arteriellen Druck (ABP) und dem intracerebralen Druck (ICP) nach der Formel $CPP=ABP-ICP$ zusammen.

Die cerebralen Autoregulationsmechanismen gewährleisten hierbei einen konstanten cerebralen Blutfluss bei schwankendem CPP innerhalb eines ABP-Bereiches von 50-150mmHg. (Striebel, Die Anästhesie, S. 969). Dies ist eine essentielle Voraussetzung für ein funktionierendes Gehirn.

Bei Patienten mit einer Stenose der hirnversorgenden Arterien besteht eine poststenotische Minderung des cerebralen Perfusionsdruckes: Die Autoregulationsreserve verschlechtert sich dadurch und Blutdruckabfälle können nicht mehr ausreichend kompensiert werden. Bei kleinen, kurzfristigen Unterversorgungen im unteren Sekundenbereich ist das nicht weiter bedeutsam, länger andauernde Hypoxien führen dagegen zwangsläufig zum Untergang von Neuronen in den betroffenen Arealen. Eine eingeschränkte oder aufgehobene Vasomotorenreserve beinhaltet auch ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall, was auch von Silvestrini 2001 gezeigt wurde. Die eingeschränkte Vasomotorenreserve erhöht über den verminderten Fluss in den hirnnahen Gefäßen mit vermindertem Flussvolumen das Risiko, lokale Thrombosen entstehen zu lassen oder über fehlende Umspülung eines Blutclots die Autolyse bei Embolien zu minimieren. (Caplan et. al., 1998)

Die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie empfiehlt derzeit als Primärprävention zur Reduktion der Risikofaktoren für die Entwicklung einer Carotisstenose eine gesunde Lebensweise, eine gute Einstellung eines eventuell vorhandenen Hypertonus, eine Senkung einer Hypercholesterinämie sowie eine gute

Therapie eines eventuell vorhandenen Diabetes mellitus. Eine weitere prophylaktische Maßnahme ist die Antikoagulation bei gleichzeitigem Vorhofflimmern.

Sehr wichtig wäre aber auch eine Möglichkeit, Patienten mit einem hohen Risiko zu identifizieren, die von einer Rekanalisation der Carotiden auf jeden Fall profitieren würden.

Eine operative Intervention bei asymptomatischer Stenose wird derzeit nur empfohlen wenn der Stenosegrad über 60% (lokaler Stenosegrad) liegt und der Patient zu einer Hochrisikogruppe gehört.

Bekannte Risikogruppen, die von einer Rekanalisation profitieren würde, sind bekanntermaßen Patienten mit nachgewiesenen Mikroemboli. (Caplan et. al., 1998)

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen gestörter dynamischer cerebraler Autoregulation und dem Auftreten von cerebralen Ischämien bei Patienten mit höhergradiger Stenose oder Verschluss der A. carotis interna prospektiv zu untersuchen, auch um eine eventuelle weitere Hochrisikogruppen, die von einer Rekanalisation profitieren würden, zu identifizieren: Patienten mit eingeschränkter Autoregulationskapazität.

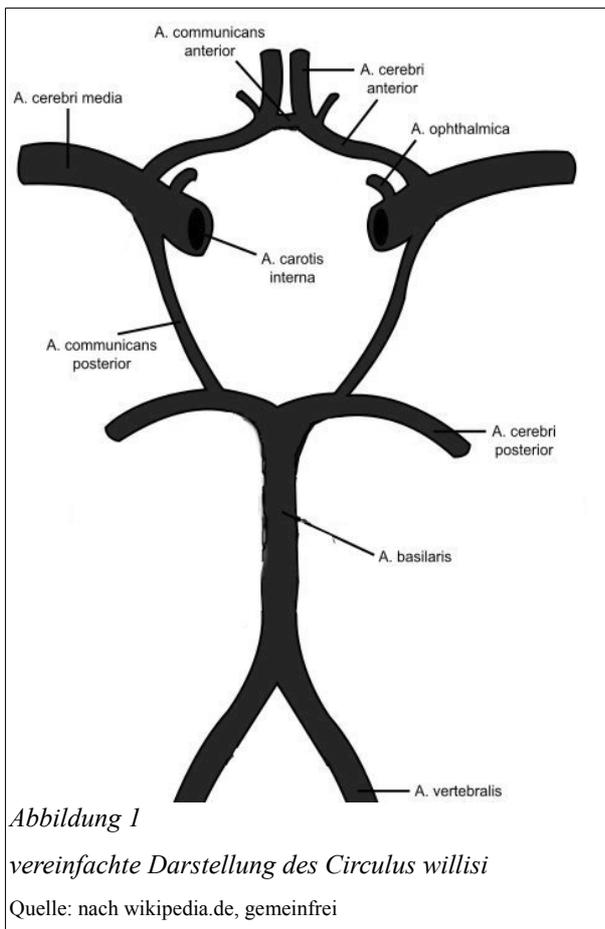
Seit Anfang der 1990er-Jahre wurde die dynamische cerebrale Autoregulation bei Carotisstenosen intensiv untersucht (z.B. Diehl et al 1995, Fine et.al. 1999, Schumacher et.al. 2003, White et.al. 1997). Dabei wurde die klinische Relevanz der Ergebnisse oft angenommen, aber nie bewiesen. Es gab bisher nur retrospektive Analysen und nicht wie in unserem Fall eine prospektive Studie.

Hierfür wurden von uns prospektiv 165 Patienten im Rahmen einer Follow-Up-Studie beobachtet. Alle Patienten hatten mindestens eine unilaterale Stenose $\geq 70\%$ und wurden multimodal mit den weiter unten beschriebenen Meßmethoden untersucht. Bei allen Patienten wurde der klinische Verlauf dokumentiert und mit der Eingangsuntersuchung verglichen. Außerdem wurde bei den Patienten die CO_2 -Reaktivität als Ausdruck der Vasomotorenreserve gemessen und deren Prädiktion mit der der Autoregulation verglichen.

2. Theoretische Grundlagen

I. Blutversorgung des Gehirns

Als Organ, das sehr stark von einer ausreichenden Durchblutung abhängig ist, ist das Gehirn auf eine breitbasig angelegte Blutversorgung angewiesen.



Ausgehend vom Herzen strömt das Blut als erstes in die Aorta. Dort ist der erste Abgang der Truncus brachiocephalicus auf der rechten Seite. Dieser teilt sich anschließend in die A. subclavia und die A. carotis communis auf. Aus der A. subclavia entspringt die A. vertebralis. Sie verläuft durch die Foramina intervertebralia der Halswirbelsäule und zieht durch das Foramen transversum in die Schädelhöhle.

Auf der linken Körperseite geht als erstes die Arteria carotis communis, anschließend die A. subclavia direkt von der Aorta ab. Von der A. subclavia tritt anschließend wieder die A. vertebralis aus.

Kurz nach dem Eintritt in die Schädelhöhle, ventral der Medulla oblongata, vereinigen sich

die Aa. vertebrales beider Seiten zur A. basilaris. Diese verläuft dann entlang des Stammhirns. Die A. basilaris teilt sich in ihrem Verlauf in die Aa. cerebri posteriores auf. Diese gehen nach lateral weiter und versorgen den hinteren Teil des Großhirns.

Der größte Teil des Cerebrums wird aber über einen anderen Weg versorgt: Rechts teilt sich, wie oben beschrieben, der Truncus brachiocephalicus in die A. subclavia und die A. carotis communis. Links geht die A. carotis communis direkt aus der Aorta ab. Der restliche Weg ist auch hier wieder beidseits der gleiche.

Die A. carotis communis, ACC abgekürzt, steigt hinter dem M. sternocleidomastoideus und teilt sich auf Höhe des Oberrandes des Schildknorpels in die A. carotis interna und A. carotis externa. Die A. carotis externa, auch ACE, und die A. carotis interna, kurz ACI, sind also die Endäste der A. carotis communis.

Diese Bifurkation ist auch einer der bevorzugten Orte für eine Stenosierung der hirnversorgenden Gefäße.

Die A. carotis externa ist die ausschließliche Versorgung des Gesichts, gleichzeitig gibt es zum Beispiel über die A. ophthalmica auch Kollateralen zur Versorgung des Gehirns.

Die Versorgung des Gehirns erfolgt hauptsächlich durch die A. carotis interna. Sie verläuft ohne weitere Aufzweigungen direkt durch den Canalis caroticus in das Schädelinnere. Nach dieser Pars petrosa folgt die Pars cavernosa. Hier verläuft die A. carotis interna S-förmig gewunden und wird daher auch das Karotissiphon genannt. Von hier gehen einige Äste von der A. carotis interna ab, die die Versorgung der Hirnhäute mit gewährleisten. Direkt im Anschluß folgt dann die Pars cerebralis. Hier gibt die A. carotis interna als erstes die A. ophthalmica ab, die die Augen sowie Teile der Nase und der Hirnhäute mit Blut versorgt. Im Anschluß an diesen Abgang wird die A. carotis interna zu einem Teil des Arterienrings des Gehirns, des Circulus arteriosus cerebri. Dieser ist in vereinfachter Darstellung in Abbildung 1 nochmals zu sehen.

Aus dem Arterienring gehen dann die A. cerebri anterior sowie die A. cerebri media als direkte Verlängerung der ACI ab. Die A. cerebri anterior versorgt im Anschluß die mediane Hirnoberfläche sowie die basalen Teile von End- und Zwischenhirn. Die A. cerebri media versorgt die seitlichen Gehirnteile.

II. Kollateralen

Neben der Hauptversorgung des Gehirns über die vier im vorangehenden Abschnitt beschriebenen großen arteriellen Gefäße wird die Versorgung zusätzlich über Kollateralen abgesichert.

Um die dauerhafte Versorgung des Gehirns mit Sauerstoff und Nährstoffen sowie den Abtransport von Stoffwechselprodukten sicherzustellen hat der Mensch verschiedene Kollateralen. Normalerweise sind diese Blutgefäße nicht sehr stark durchblutet, sobald aber eine Behinderung des Blutflusses einsetzt (z.B. bei einer Stenose der A. Carotis interna), können sie sich erweitern und zumindest teilweise, wenn nicht sogar ganz, kompensatorisch das Stromgebiet verschlossener Arterien versorgen.

Die primären Kollateralen des Gehirns sind fast alle im Circulus arteriosus cerebri integriert. Als erstes ist hier die A. communicans anterior zu nennen. Sie verbindet die beiden Aa. cerebri anteriores und schafft damit einen Kurzschluß zwischen linker und rechter A. carotis interna.

Die A. cerebri media ist über die A. communicans posterior, auch Ramus communicans posterior, mit der A. cerebri posterior verbunden. Sie verbindet also das vordere mit dem hinteren Stromgebiet.

Eine Versorgung ist über die Kollateralen in beide Strömungsrichtungen möglich, so kann z. B. über die A. communicans anterior das Blut sowohl von links nach rechts fließen als auch umgekehrt. Auch kann über den Ramus communicans posterior sowohl ein Strömungshindernis in der A. carotis interna und damit eine Unterversorgung der entsprechenden Hirnseite ausgeglichen werden als auch bei einer Stenose der A. basilaris die hinteren Hirnteile durch die A. carotis interna versorgt werden.

Weitere mögliche, sekundäre Kollateralen finden sich über die Verbindung der A. ophthalmica und leptomeningealen Anastomosen. So ist z.B. die A. ophthalmica als Ast der A. carotis interna auch mit Ästen der A. carotis externa verbunden. Normalerweise fließt das Blut in diesen Gefäßen, die durch die Orbita hindurchführen, aus dem Auge heraus. Ein retrograder Fluß ist aber bei einer Stenose der A. carotis interna möglich. Die leptomeningealen Anastomosen verbinden ebenfalls extracranielle Stromgebiete mit intracraniellen: Die Versorgung der Hirnhäute geschieht primär von extracranieller Seite, zahlreiche leptomeningeale Verbindungen können bei Bedarf auch die Versorgung des Gehirns mit sicherstellen.

Nicht alle Kollateralen sind gleichwertig, die Aktivierung bestimmter Kollateralen deutet auf eine potentiell schlechtere Durchblutungssituation hin als die alleinige Aktivierung anderer (z.B. van der Grond et al. 1999)

Durch diese unterschiedliche Wertigkeit der Kollateralen gelten die Kollateralen des Circulus arteriosus als primäre Kollateralen, die anderen oben angesprochenen Kollateralen als sekundäre Kollateralen.

3. Physiologische Grundlagen

I. Gehirndurchblutung

Das Gehirn wird pro Minute von zirka 1,2 Litern Blut durchströmt. Das entspricht etwa 15% des Herzzeitvolumens und damit auch ungefähr 0,24l reinen Sauerstoffs – obwohl das Gehirn nur etwa 2% des Körpergewichts ausmacht. Dazu kommt noch Glucose als das einzige im Normalfall zur Energiegewinnung von Gehirnzellen verwertbare Substrat sowie alle anderen Nährstoffe.

Damit diese Substrate aber auch bei den Gehirnzellen ankommen, ist ein gewisser Perfusionsdruck notwendig. Die Berechnung diesen Perfusionsdrucks ist oben schon erklärt. Es ist die Formel $CPP = mABP - ICP$.

Der CPP muß möglichst konstant sein. Deshalb verfügen die Gehirngefäße über die Möglichkeit der Autoregulation.

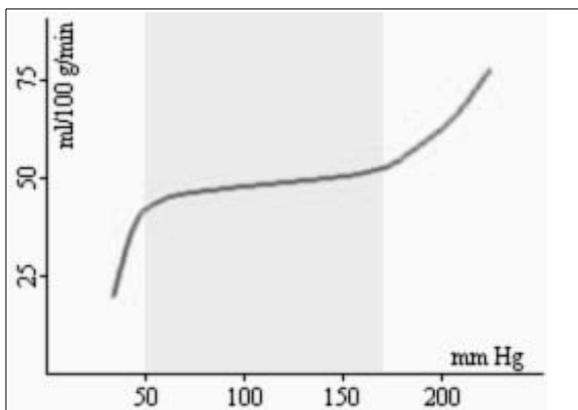


Abbildung 2

schematische Darstellung des Autoregulationsplateaus

(Quelle: wikipedia.de, unter GFDL)

Wie man anhand von Abbildung 2 links erkennen kann, führt dies dazu, daß der Blutfluß in einem weiten Druckbereich von 50mmHg bis zu zirka 160mmHg nahezu konstant ist.

Den größten Einfluß auf den cerebralen Blutdruck hat der Durchmesser der Gefäße. Nach der Gleichung von Hagen-Poiseulle

$$P = \frac{8V\eta l}{\left(\pi \left(\frac{d}{2}\right)^4\right)} \text{ geht der Durchmesser mit der}$$

vierten Potenz in die Berechnung des Widerstands ein.

Dadurch spielt die Weite der Gefäße die größte Rolle in der Blutdruckregulation. Die Regulation des Gefäßdurchmessers erfolgt dabei zum einen neural durch die Innervation der Intima, zum anderen aber auch durch die cerebrale Autoregulation.

II. Mechanismen der Autoregulation

1. Myogene und metabolische Mechanismen der cerebralen Autoregulation

Myogene Regulationsmechanismen funktionieren zum einen über den sogenannten Bayliss-Effekt, zum anderen über lokale Metabolite.

Der Baylisseffekt kommt durch die lokale Erhöhung des Blutdrucks und dadurch der Wandspannung der Gefäße zustande: Hierdurch werden mechanosensitive Calciumkanäle in der Wand glatter Muskelzellen geöffnet. Durch den daraus resultierenden Calciumeinstrom in das Myoplasma kommt es zu einer Aktivierung von Myosinkinasen und dadurch zu einer Aktivierung des Aktin-Myosin-Mechanismus. Das Resultat ist dann eine Kontraktion und Verengung des Gefäßes – und nachgeschaltet zur Kontraktion ein Absinken des Blutdrucks und ein konstanter CPP bei steigendem Blutdruck. Wichtig ist dieser Grundmechanismus vor allem bei Schwankungen wie dem normalen Pulsschlag.

Durch cerebralen Stoffwechsel entstehen Stoffwechselendprodukte, sogenannte Metabolite, die ebenfalls lokal vasodilatierend wirken können. Dies sind z.B. ein Anstieg des NO-Spiegels, eine Erhöhung des CO₂-Partialdrucks, eine Erhöhung der K⁺-Konzentration, oder auch das Ansteigen der Adenosin-Konzentration.

Über verschiedene Mechanismen führen diese Metaboliten dann zu einer Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur.

Auch wird als weitere Möglichkeit der Vasodilatation ein Absinken der O₂-Konzentration unter 50 mmHg für möglich gehalten. Hierdurch wird die Bildung der sehr potenten Vasodilatoren NO und Prostazyklin induziert. (PAULSON et al, 1990)

2. Nervale Mechanismen der Autoregulation

Die Gefäße des Gehirns sind vegetativ innerviert. Dabei entstammen die meisten Fasern dem sympathischen System. Sie entspringen am häufigsten dem Ganglion cervicale superius und nutzen meist Adrenalin als Transmitter. Da sie extrakraniell ihren Ursprung haben, müssen sie durch den Canalis caroticus zusammen mit der A. carotis interna wieder in die Schädelhöhle zurückverlaufen. Relativ selten sind parasymphatische Fasern.

Die intrinsische Innervation entspringt von etlichen Kernen der Hirnbasis und nutzt meist Serotonin als Transmitter und setzt an den intraparenchymalen Gefäßen an.

Zusammenfassend ist der wichtigste Mechanismus der Autoregulation der Baylisseffekt, während auch andere Vorgänge eine untergeordnete Rolle spielen.

Wichtig ist die Autoregulation vor allem für die Unabhängigkeit der Gehirndurchblutung von den Schwankungen im Körperkreislauf. Um eine uneingeschränkte Funktion so lange wie möglich aufrechtzuerhalten, muß der Körper sowohl eine Hyper- als auch eine Hypoperfusion des Gehirns so lange wie möglich vermeiden. Hierzu kann über die Mechanismen der Autoregulation die Durchblutung in einem Bereich des mittleren arteriellen Drucks zwischen etwa 60 und 160mmHg relativ konstant gehalten werden. Man spricht hierbei auch vom autoregulatorischen Plateau. Dieses ist allerdings nicht ganz konstant – die Autoregulationskapazität ist also nicht absolut. Sie gewährleistet aber, dass in einem breiten Band eine ausreichende Versorgung des Hirngewebes gesichert bleibt.

Wichtig ist dies vor allem in zwei Zusammenhängen: Zum einen verhindert diese Autoregulationskapazität, dass die Durchblutung die sogenannte Ischämieschwelle unterschreitet, zum anderen wird ein zu hoher Druck und damit ein massiver Streß auf die intracerebralen Gefäße vermieden. Dies sind aber beides keine physiologischen Strömungsverhältnisse. Innerhalb dieser wird die Autoregulation normalerweise nur stärker aktiviert, wenn der Blutdruck, z.B. infolge von körperlicher Aktivität oder Erregung, schwankt oder sich die Lage der Person ändert.

III. Pathologische Strömungsverhältnisse bei Stenosen

Die häufigste Ursache für Stenosen ist die Atherosklerose. Gekennzeichnet ist diese Systemerkrankung durch einen eher langsamen, schleichenden Verlauf. Die betroffenen Patienten haben oft lange gar kein Krankheitsempfinden. Dabei spielt sich über Jahre in ihrem Körper ein komplizierter Prozess ab, in dessen Verlauf es zu Veränderungen der Gefäßwand und zur Bildung von Plaques an den Gefäßwänden kommt, der bis heute nicht völlig verstanden ist.

Eine Hypothese zur Entstehung geht davon aus, dass die Grundlage sogenannte Mikroverletzungen der Endothelschicht sind. Diese können z.B. durch erhöhte Fettwerte, wie LDL oder Cholesterin, aber auch durch Hypertonus, Tabakrauch, Diabetes oder ähnliches auslöst werden. Dies ist die sogenannte „Response-to-injury“-Theorie die Russell Ross erstmal 1976 aufstellte.

Gegen eine Atherosklerose läßt sich also durch eine konsequente Senkung des Hypertonus, eine Behandlung der Hyperlipidämie und des Diabetes mellitus sowie eine Beendigung des Nikotinkonsums präventiv vorgehen wie es auch die oben erwähnte Leitlinie empfiehlt. Auch bei schon bestehender Atherosklerose bringen diese Maßnahmen noch gewisse Erfolge, sie können die weitere Ausprägung der Erkrankung verhindern oder zumindest einschränken.

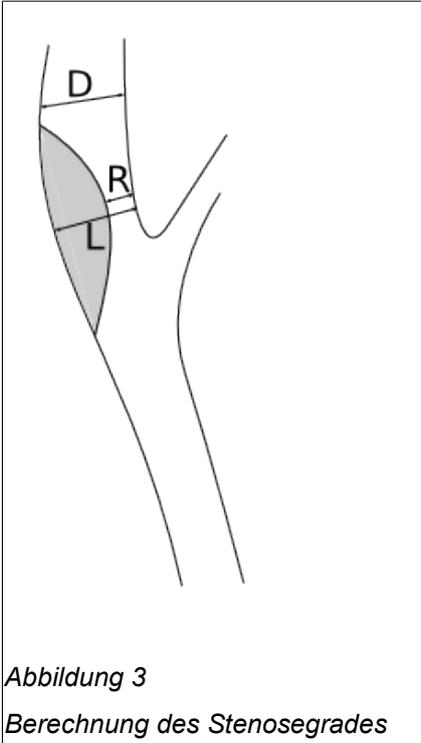
Durch die Endothelrisse kommt es dann zur Einlagerung von Lipiden und Zellresten aus dem Blut direkt in der Gefäßwand, was wiederum zu einer Reaktion der Gefäßwand selbst führt. Sie wird immer dicker und das Gefäßlumen immer enger.

Die wahrscheinlichere Hypothese basiert auf der Entdeckung von Joseph Leonard Goldstein: Danach nehmen Makrophagen modifizierte LDL-Ketten auf und wandeln sich zu Schaumzellen um. Diese Schaumzellen verursachen dann eine Entzündungsreaktion, die auch auf weitere Schichten der Arterie übergreifen kann. In dieser Entzündungsreaktion werden Schaumzellen in alle Schichten der Gefäßwand eingelagert. Allmählich entsteht so eine Verdickung, die zu einer Stenose führt. In und hinter der Stenose kommt es durch Verwirbelungen und weiteren Strömungsveränderungen zu physikalischem Stress auf die Blutzellen. Dieser physikalische Stress führt wiederum über

verschiedene Mechanismen zur Aktivierung lokaler Gerinnungsprozesse und damit zu einem Fortschreiten der Atherosklerose.

4. Carotisstenosen

I. Einteilung



Stenosen können in verschiedener Stärke auftreten. Um Stenosen einzuteilen, sind zwei Meßmethoden etabliert: Zum einen kann man den sogenannten distalen Stenosierungsgrad (SG) verwenden, der vorwiegend im amerikanischen Raum angewandt wird (NASCET-Kriterien). Hierbei wird der Grad der Stenose ins Verhältnis zum Lumen distal der Stenose gesetzt, und er ergibt nach Abbildung 3

folgende Formel: $SG = \left(1 - \frac{R}{D}\right) * 100$.

Im europäischen Raum - und damit auch in unserem Labor - ist dagegen die Einteilung des lokalen Stenosegrades gebräuchlich (ECST-Kriterien): Hierzu wird das verbleibende Restlumen ins Verhältnis zum ursprünglichen Lumen des

Gefäßes gesetzt: $SG = \left(1 - \frac{R}{L}\right) * 100$.

Durch diese unterschiedlichen Meßmethoden entstehen unterschiedliche Grenzwerte. Eine Stenosierung von 70% lokal (ECST) entspricht dabei etwa einem Stenosierungsgrad von 60% bei distaler Berechnung.

Die sich hieraus ergebenden Prozentzahlen werden dann in Stenosierungskategorien eingeteilt. Man spricht dabei bei einem Stenosegrad von 30-49% von mäßig- oder geringgradigen Stenosen, 50-69% entsprechen einer mittelgradigen Stenose und 70-99% einer hochgradigen Stenose.

Aus diesem Grund hat man damit begonnen, die Stenosen mit Hilfe einer Thrombendarteriektomie auszuräumen oder in neuerer Zeit mit Hilfe eines Stents aufzudehnen.

II. Intervention bei Carotisstenosen

Beim operativen Eingriff spielt das Risiko, während der Prozedur eine symptomatische Ischämie zu erleiden, eine große Rolle: So finden sich in der ECST-Studie Werte von zwischen 2,9 und 3,6%, intraoperativ ein ischämisches Ereignis zu erleiden, je nach Zeitpunkt der Operation. Mit der Zeit gleichen sich die Risikokurven, nach einem erlittenen Schlaganfall einen Reinfarkt zu erleiden bzw. die Wahrscheinlichkeit, überhaupt bei einer Stenose der A. carotis interna von einer Ischämie betroffen zu sein, mit der Zeit immer weiter an.

Die number-needed-to-treat beträgt bei einer hochgradigen symptomatischen Carotisstenose acht. Bei geringergradigen 30-49%igen Stenosen beträgt die NNT schon 49, so dass hier keine gesicherte Indikation zur Rekanalisierung vorliegt.

Noch schwieriger wird die Situation bei asymptomatischen Stenosen: Das Risiko für ein ischämisches Ereignis ist hier noch einmal geringer, die NNT dementsprechend höher. Hier gibt die ECST-Studie keine Zahl an, allerdings ist das Risiko für ein ischämisches Ereignis laut den Autoren 0,8% pro Jahr bei operativ behandelten Patienten im Verhältnis zu 2% bei konservativ behandelten Patienten, so dass bei einem Operationsrisiko von 3% von einer NNT von mindestens 140 auszugehen ist .

Zu berücksichtigen ist weiterhin, dass das Risiko für ein ischämisches Ereignis bei bilateralen Stenosen wächst.

Interessanterweise sinkt das Risiko bei einem Verschluss der A. carotis interna sogar unter das Risiko von Patienten mit einer hochgradigen Stenose. Man nimmt an, daß die fehlenden Embolien aus Stenoseplaques der Grund hierfür sind.

Es wäre also durchaus sinnvoll, gerade die wenigen Hochrisikopatienten mit asymptomatischer Stenose, bei denen eine Intervention lohnend ist, rechtzeitig zu erkennen .

5. Messung der cerebralen Autoregulation

I. Statische Autoregulation

Lange Zeit war die Beurteilung der cerebralen Autoregulation sehr schwierig. Die zur Verfügung stehenden Meßmethoden hatten nur eine geringe zeitliche Auflösung und man konnte somit nur die Autoregulationsplateaus bestimmen. Die gebräuchlichsten Varianten waren die Xe-Auswaschmethode oder die Bestimmung der arteriovenösen O₂-Differenz. Durch pharmakologische Beeinflussung konnte man so das Maximum und Minimum der cerebralen Autoregulation bestimmen, aber eine Aussage über die Dynamik der Autoregulation war nicht möglich.

Aus diesen Daten rührt auch die Vorstellung eines konstanten flachen Autoregulationsplateaus zwischen etwa 60 und 160 mmHg mittleren arteriellen Drucks wie sie z.B. Lassen 1974 beschrieben hat.

II. Dynamische cerebrale Autoregulation

Mit dem Fortschreiten der technischen Entwicklungen und der Einführung der Sonographie in den 80er Jahren änderte sich dieser Zustand.

a. Dopplersonographie

Die zugrundeliegende Technik der Dopplersonographie ist dabei relativ einfach: Bei der Ultraschalluntersuchung wird von einer Schallquelle, dem Schallkopf, ein hochfrequenter Ton, also eine Schallwelle, gleichbleibender Frequenz ausgesandt. Diese Schallwelle ist im für den Menschen unhörbaren Spektrum. Die Schallwelle, eigentlich eine Druckwelle, wird vor allem von den Übergängen verschiedener Stoffe, also von Grenzflächen, unterschiedlich reflektiert.

Um Bewegungen eines Objekts darzustellen, bedient man sich des sogenannten Dopplereffekts. Dieser von Christian Doppler (1803-1853) entdeckte physikalische Effekt

sorgt dafür, dass sich die Frequenz einer zurückgeworfenen Welle analog zur

Bewegungsgeschwindigkeit des zurückwerfenden Objekts ändert
$$F' = \frac{F}{\left(1 - \frac{v}{c}\right)}$$

(f= Frequenz, f'= veränderte Frequenz, v= Bewegungsgeschwindigkeit des Objekts, c=Schallgeschwindigkeit).

Im Körper kann man die Schallreflexionen von Erythrozyten im Blut dazu benutzen, die Blutflußgeschwindigkeit zu messen, indem man die bekannte Ursprungsfrequenz sowie die gemessene Reflektionsfrequenz in die Gleichung einsetzt und auflöst.

Die Angaben können dann entweder in Hertz erfolgen, also als Angabe der direkten Frequenzverschiebung oder aber auch als direkte Blutflussgeschwindigkeit, wenn der Beschallungswinkel bekannt ist. Hiermit sind dann bei bekanntem Querschnitt eines Gefäßes auch Angaben zur Durchflußmenge möglich.

Wichtig für diese Angabe ist die Größenwahl des Meßvolumens. Meßvolumen sind dreidimensionale Felder im Ultraschallstrahl, bei denen die Flußgeschwindigkeit der darin liegenden Gefäße oder Gefäßabschnitte. Um eine zuverlässige Messung gerade tiefliegender Gefäße zu ermöglichen, darf das Volumen nicht zu klein gewählt werden. Die Gefahr, durch ungewollte Bewegungen das Messsignal zu verlieren wird hierdurch minimiert.

Bei der transkraniellen Dopplersonographie muß der Schädelknochen am jeweiligen sogenannten Schallfenster durchgängig sein. Die ist – außer beim transorbitalen Zugang – nur transtemporal möglich. Am häufigsten findet sich ein derartiges Fenster über dem Ohr.

Eine Nichtdurchdringbarkeit der Schläfenschuppe findet sich trotzdem noch in einem nicht unerheblichen Anteil der Patienten, bis zu 50% bei über 75jährigen Frauen. (Widder B, 1999).

b. Anwendung der transkraniellen Doppler-Sonographie zur Messung von Autoregulation und Vasomotorenreserve

Durch die Echtzeitauflösung bei Flußmessungen und auch bei Veränderungen von Strukturen entstand schon lange die Idee, aus der Messung der cerebralen Blutflußgeschwindigkeit CBFV die Größe und Änderung der cerebralen Autoregulation abzuleiten. Hieraus wurde aufgrund der Dynamik der Daten der Begriff der dynamischen cerebralen Autoregulation abgeleitet.

Möglich wurde die Messung zum ersten Mal Ende der 1980er Jahre mit der Entwicklung der transkraniellen Dopplersonographie, als erstes beschrieben von Aaslid 1987.

Umgesetzt wurde die Messung inzwischen in verschiedene Algorithmen:

aa. Oberschenkel- oder Oberarmmanschette

Bei dieser Methode wird die Reaktion auf das schnelle Ablassen straff aufgeblasener Manschetten an Oberarmen und / oder Oberschenkeln gemessen.

Dies bedingt dann einen relativ starken Abfall des Blutdrucks in den hirnversorgenden Arterien. Die hierauf folgende Reaktion der cerebralen Autoregulation kann dann an der Änderung der cerebralen Blutflußgeschwindigkeit gemessen werden.

Für den klinischen Einsatz ist diese Methode allerdings ungeeignet: Das Aufblasen und Ablassen der Manschetten kann extrem schmerzhaft sein.

bb. Diamox- oder Azetazolamidtest

Mit diesem Test wird die cerebrovaskuläre Reservekapazität getestet, nicht die Autoregulation.

Die Injektion von Azetazolamid führt zu einer Hemmung der Carboanhydrase im Blut. Dies führt zu einer Kumulation von CO₂ im Gehirn, was, wie bei den Grundlagen zur CAR beschrieben, eine maximale Dilatation der zerebralen Widerstandsgefäße bewirkt. Die

Autoregulation lässt sich somit aufheben und anhand der Zunahme der CBFV lässt sich ein Rückschluß auf die noch zur Verfügung stehende Vasomotorenreserve VMR ziehen.

Dabei gilt die Formel $VMR = 100 \times \frac{(CBFV_{\text{unter Azetazolamid}} - CBFV_{\text{normal}})}{(CBFV_{\text{normal}})}$

Das Problem hierbei ist, dass die VMR so unphysiologisch stark gereizt wird, dass bei physiologisch schon komplett aufgehobener Autoregulation hier noch Reste erkennbar sein können.

cc. Doppler-CO₂-Test

Es gibt zwei übliche Methoden, die pCO₂ im Blut des Patienten bei diesem Test zu erhöhen. Zum einen wird bei der Rückatemmethode der Patient an ein geschlossenes Atemsystem mit zu Beginn 100% O₂ angeschlossen. Durch das expiratorische CO₂ bildet sich eine ständig wachsende CO₂-Fraktion in dem Gasgemisch des Atemsystems.

Bei der in unserem Labor verwendeten Methode wird - anders als bei der Rückatemmethode - dem Patienten ein Gemisch aus Sauerstoff und 7%igem CO₂ zur Einatmung gegeben. Diese Methode gewährleistet also einen während der gesamten Untersuchungszeit konstanten CO₂-Anteil in der Inspirationsluft, während er bei der Rückatemmethode ständig steigt.

Beide Methoden führen ebenfalls zu einer Erhöhung der Konzentration von CO₂ im Blut und damit zum selben Effekt wie der Azetazolamidtest.

Auch die Probleme sind hier die selben. Allerdings ist dieser Test gut in den klinischen Alltag integriert: Er kann ohne größeren Aufwand durchgeführt werden, ist normalerweise recht einfach zu beurteilen, und die meisten Patienten tolerieren auch die Atemmaske für die CO₂-Gabe.

Ein Schwachpunkt ist in dieser Messung ein normales Messergebnis der dabei gemessenen Vasomotorenreserve wenn die physiologischen Grenzen der Autoregulation erreicht sind.

Außerdem sind die Ergebnisse auch abhängig vom jeweiligen Blutdruck des Patienten, so können CO_2 -induzierte Blutdruckanstiege relevante Einflüsse auf die CO_2 -Reaktivität zeigen und das Ergebnis damit verfälschen. Daher sollte eine CO_2 -Reaktivität nur mit einer kontinuierlichen Blutdruckmessung gemeinsam durchgeführt werden. (Hetzl et al., 1999).

dd. Dynamische cerebrale Autoregulation

Die dieser Studie zugrundeliegende Methode unterscheidet sich sehr stark von den unter 2. und 3. geschilderten Methoden und ist eigentlich eine Fortentwicklung der Oberschenkelmanschettenmethode: In der Messung der dynamischen cerebralen Autoregulation wird weder ein physikalischer noch ein biochemischer Reiz von außen gesetzt. Tatsächlich wird nur die physiologisch vorhandene Schwankung von Durchblutungswerten gemessen – also eine Messung der Antwort auf eher geringe physiologische Blutdruckschwankungen ohne diese von außen zu induzieren.

Auch hier wird transkraniell die CBFV der A. cerebri media gemessen. Über eine längere Beobachtungszeit, bei uns mindestens sieben Minuten, werden die spontanen Schwankungen der CBFV im Verhältnis zu den spontanen Schwankungen des zentralen arteriellen Blutdrucks und des CO_2 -Gehalts in der Ausatemluft gemessen.

Anschließend werden die Patienten dazu angehalten, in einer konstanten Atemfrequenz von zirka 6/min für insgesamt etwa drei Minuten zu atmen.

6. Methodik und Auswertung

I. Die Untersuchung im Überblick

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, den prognostischen Wert einer beeinträchtigten Autoregulationsfähigkeit zu ermitteln, um das Risiko für ein ischämisches Ereignis bei hochgradigen Carotisstenosen oder -verschlüssen herausfinden zu können.

Die Studie war als Prospektivstudie angelegt und von der Ethikkommission der Universitätsklinik Freiburg genehmigt.

Wir selektierten aus den ambulanten Patienten der Neurologischen Universitätsklinik 165 Patienten, die über einen durchschnittlichen Zeitraum von 24.5 Monaten beobachtet wurden. Alle Patienten erklärten sich zur Teilnahme an der Studie bereit.

Alle Teilnehmer mußten eine mindestens 70%ige Stenose oder einen Verschuß einer A. carotis interna haben.

Die Ausschlußkriterien waren:

- Kein ausreichendes transtemporales Schallfenster oder eine schwere Stenose der A. cerebri media.
- Patienten, die in den letzten sieben Tagen vor dem Einschluß durch die Stenose verursachte neurologische Symptome hatten, kamen ebenfalls nicht in Frage.
- Um eine statistische Beeinflussung durch thromboembolische Genese zu vermeiden und aufgrund technischer Probleme für die Bestimmung der Autoregulation aus spontanen Blutdruckschwankungen, schlossen wir auch Patienten mit einem – auch antikoagulatorisch behandelten – Vorhofflimmern aus.
- Auch eine in den Wochen nach Einschluß geplante Revaskularisation galt als Ausschlußgrund. Der Beobachtungszeitraum wäre in diesem Fall zu kurz gewesen.

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden bei ihrer Aufnahme eingehend entweder anhand eines standardisierten Aufnahmebogens oder im Rahmen einer

Untersuchung in der Ambulanz der Neurologischen Klinik zu Ihrer Krankheitsvorgeschichte befragt und klinisch-neurologisch untersucht. Außerdem erfaßten wir von allen Patienten die aktuelle Medikation und die cerebrovaskulären Risikofaktoren wie aktuelles Rauchverhalten, bekannter Hypertonus, Diabetes Mellitus oder Hyperlipidämie.

Im Anschluß daran wurde bei allen Patienten der Gefäßstatus der gesamten hirnversorgenden Arterien nach dem in Freiburg üblichen Standard (s. folgender Punkt „Stenosegradmessung“) bestimmt. Dabei wurden die Carotiden untersucht, die intrakranielle Gefäßsituation soweit möglich beurteilt, und auch der Kollateralenstatus erhoben.

Primärer Endpunkt der Studie war ein ischämisches Ereignis in Form einer transienten oder dauerhaften Ischämie im Gebiet der vorderen Strombahn (Carotis-Stromgebiet) ipsilateral zur Stenose beziehungsweise zum Verschluss.

Als sekundäre Endpunkte wurden das Ende der Studie ohne ein ischämisches Ereignis, der Tod aus anderen Gründen als als einem ischämischen Ereignis oder eine iatrogene Rekanalisation der A. carotis interna ohne vorherige Ischämie festgelegt. In den letzten Fällen wurde der letzte Tag vor der Intervention als letzter Beobachtungstag gewertet.

Die Beobachtung endete für die meisten Patienten mit ihrem letzten Follow-Up vor Beendigung der Studie Anfang 2006, so dass die sekundären Endpunkte über einen Zeitraum von etwa anderthalb bis zwei Jahren verteilt liegen.

Nur vier Patienten gingen insgesamt nach einem Follow-Up verloren. Wir versuchten die Patienten spätestens alle zwei Jahre, möglichst aber jährlich, zu untersuchen. Die mittlere Zeit zwischen dem ersten Kontakt und dem ersten Follow-Up betrug 12,2 Monate. Dabei hatten wir zwischen einem und sechs Kontakten pro Patient bis zum Erreichen eines Endpunktes. Das zeitliche Maximum zwischen zwei Besuchen insgesamt betrug 38,89 Monate, die kürzeste Dauer 0,03 Monate.

Die durchschnittliche Beobachtungsdauer (Mittelwert aller Patienten) bis zum Erreichen eines Endpunkts betrug 24,5 Monate. Auch hier gab es wieder eine gewisse Schwankungsbreite: Der kürzeste Zeitraum bis zum Erreichen eines Endpunkts war ein Monat, während die längste Beobachtungszeit 51 Monate betrug.

II. Stenosegradmessung

Als Beurteilungskriterien für den Grad einer Stenose eignen sich – legt man die oben beschriebenen Grundlagen der Strömungsverhältnisse bei stenosierten Carotiden die Pulskurvenform, die Seitendifferenz der Pulscurve und der Pulsatilität oder auch die maximal meßbare Dopplerfrequenz (die ja, wie oben gezeigt, die Blutflußgeschwindigkeit wiedergibt).

Diese Phänomene werden auch zur Messung und Einteilung der Stenosegrade verwendet. Man teilt hierbei die Stenosekriterien in direkte und indirekte Kriterien ein: Bei den direkten Kriterien wird der verengte Bereich der Stenose selbst begutachtet. Indirekte Kriterien beziehen sich auf den Bereich vor und hinter der Engstelle. Man kann so z.B. anhand der Abschwächung der Pulscurve über eine Stenose hinweg Rückschlüsse auf den Grad der Stenose ziehen.

Stenosegrad (NASCET-Definition) (%)	10	20–40	50	60	70	80	90	Verschluss
Stenosegrad alt (ECST-Definition) (%)	45	50–60	70	75	80	90	95	Verschluss
Hauptkriterien								
1. B-Bild	+++	+						
2. Farbdoppler-Bild	+	+++	+	+	+	+	+	+++
3. Systolische Spitzengeschwindigkeit im Stenosemaximum (cm/s) ca.			200	250	300	350–400	100–500	
4. Systolische Spitzengeschwindigkeit poststenotisch (cm/s)					> 50	< 50	< 30	
5. Kollateralen und Vorstufen (Periorbitalarterien/ACA)					(+)	++	+++	+++
Zusatzkriterien								
6. Diastolische Strömungsverlangsamung prästenotisch (ACC)					(+)	++	+++	+++
7. Strömungsstörungen poststenotisch			+	+	++	+++	(+)	
8. Enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit im Stenosemaximum (cm/s) ca.			bis 100	bis 100	über 100	über 100		
9. Konfetti-Zeichen				(+)	++	++		
10. Stenoseindex ACI/ACC			≥ 2	≥ 2	≥ 4	≥ 4		

¹ Anmerkungen zu den Kriterien 1 – 10 (weitere Erklärungen im Text): Stenosegrad nach NASCET (%): Die Zahlenangaben betreffen jeweils einen 10 %-Bereich ($\pm 5\%$). Krit. 2: Nachweis der geringgradigen Stenose (lokal Alias-Effekt) in Abgrenzung zur nicht stenosierenden Plaque, Darstellung der Strömungsrichtung bei mittel- und hochgradigen Stenosen sowie Nachweis des Gefäßverschlusses. Krit. 3: Kriterien gelten für Stenosen mit einer Länge von 1 – 2 cm und nur eingeschränkt bei Mehrgefäßprozessen. Krit. 4: Messung weit distal, außerhalb der Zone mit Jetstrom und Strömungsstörungen. Krit. 5: Evtl. ist nur eine der Kollateralverbindungen betroffen: wenn allein extrakraniell untersucht wird, ist die Wertigkeit der Befunde geringer. Krit. 9: Konfetti-Zeichen ist nur erkennbar bei niedrig eingestellter PRF. Abkürzungen: ACA: A. cerebri anterior. ACC: A. carotis communis. ACI: A. carotis interna.

Abb 4

Stenosegraduierung (aus Arning et al., 2010)

Zur Umrechnung der jeweiligen Stenosegrade von den bei der zum Zeitpunkt der Untersuchung in unserem Labor noch verwendeten ECST-Kriterien auf die NACSET-

Kriterien kann man Abbildung 4 hinzuziehen. Hier gehen nach den Leitlinien dann noch weitere Untersuchungsparameter mit ein.

Wo also in dieser Arbeit Stenosegrade angegeben sind, sind noch die ECST-Kriterien verwandt.

▫ Multi-Dop X4:

Mit diesem Gerät wurde die transkranielle Dopplersonographie durchgeführt. An Stellen geringer Knochendichte, z.B. an der Schläfe der Patienten, wurden rechts und links je eine Dopplersonde entweder mit Hilfe eines Stirnbandes oder mit einem Gestell, das an der Nase und den Gehörgängen fixiert wurde, angebracht. Die Sonden verwendeten die Pulsed-Wave-Technologie, bei der quasi zwischen jedem Aussenden einer Pulsreihe eine Pause eingelegt wird. Somit läßt sich dann auf die Tiefe des zurückgeworfenen Signals ein Rückschluss ziehen.

Die optimale Einstellung wurde durch das Zusammenspiel von Rauschunterdrückung und Signalstärke gefunden. Das gewonnene Signal ist allerdings nicht die tatsächliche Strömungsgeschwindigkeit des Blutes, das durch die laminare Strömung unterschiedliche Geschwindigkeiten aufweist, sondern entspricht der Hüllkurve und damit in etwa dem Mittelwert aller zurückgeworfenen Signale. Hiermit erklärt sich auch das Ausschlußkriterium der A. cerebri media-Stenose. Durch die daraus entstehenden Turbulenzen wäre keine verwendbare Hüllkurve gemessen worden.

Während für die Beurteilung der extrakraniellen Gefäße immer der Duplexmodus verwendet wurde, mußte teilweise zur Beurteilung der intrakraniellen Gefäßverhältnisse auch ein reiner Dopplermodus mit einer entsprechende Sonde verwendet werden. Auch die Flußrichtung in der Orbita wurde mit einer Dopplersonde gemessen.

Die Identifizierung der einzelnen untersuchten intrakraniellen Gefäße fand mit Hilfe der Sondenposition und der Tiefe des zurückgeworfenen Signals statt.

Nach der körperlichen Untersuchung und der Beurteilung der Gefäßsituation mithilfe der Sonographie wurde an allen Patienten eine Autoregulationsmessung durchgeführt.

III. Autoregulationsmessung

a. Geräte

Folgende Geräte wurden zum Messen und Aufzeichnen verwendet:

▫ **Multi-Dop X4:**

Mit diesem Gerät wurde die transkranielle Dopplersonographie durchgeführt. An Stellen geringer Knochendichte, z.B. an der Schläfe der Patienten, wurden rechts und links je eine Dopplersonde entweder mit Hilfe eines Stirnbandes oder mit einem Gestell, das an der Nase und den Gehörgängen fixiert wurde, angebracht. Die Sonden verwendeten die Pulsed-Wave-Technologie, bei der quasi zwischen jedem Aussenden einer Pulsreihe eine Pause eingelegt wird. Somit läßt sich auf die Tiefe des zurückgeworfenen Signals ein Rückschluss ziehen.

Die optimale Einstellung wurde durch das Zusammenspiel von Rauschunterdrückung und Signalstärke gefunden. Das dabei gewonnene Signal ist allerdings nicht die tatsächliche Strömungsgeschwindigkeit des Blutes, das durch die laminare Strömung unterschiedliche Geschwindigkeiten aufweist, sondern entspricht der Hüllkurve und damit in etwa dem Mittelwert aller zurückgeworfenen Signale. Hiermit erklärt sich auch das Ausschlußkriterium der A. cerebri media-Stenose. Durch die daraus entstehenden Turbulenzen wäre keine verwendbare Hüllkurve gemessen worden.

▫ **Ohmeda Finapres 2300:**

Um eine unblutige dauerhafte Messung des arteriellen Blutdrucks zu gewährleisten, verwendeten wir das Finapres-Gerät zur Fingerplethysmographie. Die Patienten bekommen hierbei einen Sensor um die Mittelphalanx eines Fingers, möglichst DII, III oder IV, gelegt.

Dabei wird zum einen über einen Infrarotsensor das umschlossene Blutvolumen gemessen, zum anderen baut das Gerät selbst über ein pneumatisches System einen Druck um den Finger herum auf. Dieser Druck wird dann ständig so geregelt, dass das gemessene Blutvolumen konstant bleibt. Der damit gemessene Druck entspricht dann dem arteriellen Druck. Da sowohl die Regulation als auch die

Messung in Echtzeit erfolgt, ergibt sich hieraus ein kontinuierliches Monitoring des arteriellen Blutdrucks.

Probleme ergeben sich vor allem durch eine Vasokonstriktion der Fingergefäße: Das Gerät kann kein ausreichendes Volumen mehr messen und damit auch keinen Blutdruck mehr berechnen. Daher mußten wir vor allem in den kälteren Monaten die Hände der Patienten oft aufwärmen, z.B. mit Wasserbädern oder Handschuhen. Die Messung durfte auch nicht zu lange dauern: Da die initiale Kalibrierung des Systems regelmäßig wiederholt werden muß, war eine zu lange ununterbrochene Meßdauer nicht sinnvoll. Wir führten deshalb vor jedem Meßabschnitt eine Rekalibrierung durch.

▫ Normocap:

Die Messung des CO_2 -Gehalts der Ausatemluft erfolgte mit Hilfe eines kleinen Schlauchs, der an der Nase des zur Nasenatmung aufgeforderten Patienten angebracht war. Der Schlauch war mit dem Normocapgerät verbunden, was den CO_2 -Gehalt der Luft mißt. Da das Gerät allerdings nicht die Menge in mmHg ausgibt, sondern den Prozentanteil in der Ausatemluft, muß zuerst mit Hilfe der Formel

$$P(etCO_2) = VolCO_2 \times [\text{lokaler Luftdruck (in Torr)} - 47\text{mmHg}]$$

der Druck berechnet werden.

Dabei gehen sowohl der lokale Luftdruck als auch der Wassergehalt in der Ausatemluft bei vollständiger Sättigung (47mmHg) mit in die Berechnung ein.

Die Richtigkeit der Messung wurde dabei durch eine regelmäßige Kalibrierung mit einer Standardmeßprobe gewährleistet.

Während des CO_2 -Tests wurde der Nasenschlauch gegen eine Atemmaske mit integriertem Schlauch getauscht.

▫ PC:

Auf einem handelsüblichen PC mit analog-digital Wandler wurden folgende analog von den meßgeräten gelieferten Daten in einer Frequenz von 100Hz mithilfe von Turbolab 4.3, Bresser Elektronik, München, aufgezeichnet:

- transkranielle Dopplersignale von beiden A. cerebri mediae, geliefert von Multidop X4
- Blutdruck und Pulsfrequenz, geliefert von FinapresCO₂ -Gehalt der Ausatemluft, geliefert von Normocap

Alle Meßdaten wurden danach mit Hilfe eines im Hause selbst entwickelten Programms und einer Analysesoftware (Seleon, Deutschland) untersucht.

b. Durchführung

Die Patienten wurden zur Messung in einer um 50° nach hinten geneigten Position gelagert. Dabei wurde der Arm, an dem der Blutdruck gemessen wurde, auf Herzhöhe gelagert und dadurch eine Messung des zentralen Drucks ermöglicht. Die Füße des Patienten wurden in eine horizontale Position gebracht, um keine Versackungen von Blut in die unteren Extremitäten zu generieren. Nach Anbringen aller oben beschriebenen Geräte und deren Einstellung starteten wir die Messung nach Erreichen einer stabilen Baseline.

Die Messung der Datensegmente erfolgte über 10 Minuten. Die Patienten wurden angewiesen, in dieser Zeit möglichst ruhig und mit offenen Augen auf dem Meßstuhl zu sitzen. Die einzige Atemanweisung bestand darin, durch die Nase zu atmen, so dass die Probanden mit ihrer normalen Ruheatemfrequenz atmeten.

In der zweiten Phase der Messung wurden die Patienten angewiesen, mit Hilfe einer Uhr rhythmisch zu atmen. Dabei sollte eine Atemfrequenz von 6/min über eine Dauer von insgesamt 180 Sekunden erreicht werden. Teilweise mußte auch der Untersucher das Kommando zum Ein- und Ausatmen geben wenn die Patienten nicht selbst in der Lage waren, den Takt zu halten. Dieser Takt führt zu sinusförmigen Oszillationen in Blutdruck und CBFV.

Die Patienten wurden dabei angewiesen, nur langsam zu atmen und nicht besonders tief. Leider waren nicht alle Patienten zu diesem Manöver in der Lage, so dass dieser Teil bei einigen wenigen Patienten nicht durchgeführt werden konnte.

Die letzte Meßphase bestand darin, die CO_2 -Reaktivität zu messen. Die Patienten erhielten dabei nach dem oben beschriebenen Protokoll (siehe Doppler- CO_2 -Test) mit 7% CO_2 vermischte Raumluft.

IV. Analyse der Autoregulationsdaten

Die durch das Meßprotokoll aufgezeichneten Daten wurden nach dem klinischen Ende der Studie verblindet für klinische Endpunkte analysiert. Hierzu wurden Methoden verwendet, die von Czosnyka et. al. 1996, von Reinhard et. al. 2003 und von Diehl et. al. 1995 eingeführt wurden. Hierbei wurden folgende Werte der Autoregulation aus dem ersten Protokoll berechnet:

- Korrelations-Koeffizienten-Index: Der Ansatz hierbei ist, dass eine höhere Korrelation zwischen zeitgemitteltem arteriellen Blutdruck ABP und der cerebralen Blutflußgeschwindigkeit CBFV eine Abhängigkeit der CBFV vom ABP zeigt und dadurch auf eine sinkende Autoregulationsfähigkeit hinweist (da ja die Autoregulation die Schwankungen, wie oben dargestellt ausgleicht und deshalb die CBFV konstant sein sollte).

Zur exakten Berechnung wurden jeweils über drei Sekunden die Werte von diastolischem und durchschnittlichem CBFV und ABP gemittelt und anschließend 20 der dadurch gewonnenen Werte benutzt, um Pearsons Korrelationskoeffizientenindex für diastolischen und mittleren ABP und CBFV zu berechnen. Die dadurch entstehende Reihe an Werten wurde über eine 10-minütige Periode gemittelt. Dies führte zum Autoregulationsindex D_x bei diastolischen Werten bzw. M_x bei Mitteldruckwerten.

- Kreuzspektralanalyse: Die mathematische Schätzung des Energiespektrums von arteriellem Blutdruck, cerebraler Blutflußgeschwindigkeit und das Kreuzspektrum wurden gewonnen, in dem die Zeitserie der ABP-Aufnahmen und der CBFV-Aufnahmen durch diskrete Fourier-Transformation in die Frequenzdomäne umgewandelt wurden.

Indem wir anschließend die jeweiligen Periodogramme glätteten erhielten wir die Energiespektren und die Kreuzspektral-Schätzungen (CS-Schätzungen). Bei der benutzten Glättung (dreieckiges Fenster halbweiter Achtfrequenzkästen) ist die

Kohärenz beim 95%-Level signifikant, wenn es 0,49 übersteigt. Das Phasenspektrum $\Phi(f)$ ist das Argument des Kreuzspektrums und ist definiert als $CS(f) = |CS(f)| \exp(iF(f))$. Diese Werte geben Auskunft über die Phasenverschiebung als zentralen Parameter der Autoregulation: Durch die regelmäßige Atemfrequenz von 6 Atemzügen pro Minute findet man in der Frequenzanalyse eine Phasenverschiebung zwischen den Schwankungen des arteriellen Blutdrucks und der cerebralen Blutflußgeschwindigkeit, die Phasenverschiebung gilt dabei als Filtereigenschaft der Autoregulation. Dieser Filter gilt seit Diehl als Hochpaßfilter, das heißt, dass hochfrequente Wellen, z.B. die der Blutdruckwelle vorausseilende Blutflußwelle, den intakten Filter eher passieren als niederfrequente Wellen durch z.B. das langsame und tiefe Atmen mit der Frequenz von 6/min. Eine eingeschränkte Autoregulation führt somit zu einer Aufhebung dieses Hochpaßfilters. Ablesbar ist die Intaktheit oder Beschädigung der Autoregulation dann an den Parametern D_x und M_x .

a. Analyse der CO_2 -Reaktivität

Hauptkreislaufparameter wie durchschnittlicher arterieller Blutdruck, Herzfrequenz und cerebrale Blutflußgeschwindigkeit wurden aus einer 60-sekündigen Ruheperiode in der Baseline zu Beginn der Messung bestimmt.

b. Referenzwerte

Um die gewonnenen Daten mit gesunden Individuen vergleichen zu können, wurden aus einer im hiesigen Labor durchgeführten Normwert-Studie die Daten von 79 gesunden Personen mit einem Durchschnittsalter von 63 bei einer Standardabweichung von neun Jahren herangezogen. Alle diese Referenzpatienten hatten keinerlei cerebrovaskuläre Vorerkrankungen, noch wiesen sie in einem initialen Duplexscreen der hirnversorgenden Gefäße Obstruktionen auf.

Aus dieser Meßreihe ergab sich durch die 5%- und 95%-Quantile, dass von einer beeinträchtigten Autoregulation auszugehen ist, wenn $D_x \geq 0,24$, $M_x \geq 0,46$ oder die Phasenverschiebung zwischen CBFV- und ABP-Schwingungen $\geq 20,6^\circ$ ist.

Für die CO₂-Reaktivität nahmen wir eine extrem beeinträchtigte Vasomotorenreserve an, wenn die zwei Standardabweichungen von der Referenzgruppe überschritten waren, entsprechend $\leq 0,7\%/mmHg$. Dieser Wert stimmt auch mit anderen, älteren Studien überein (Blaser et. al. 2002, Kleiser et.al 1992).

c. Statistische Analyse

Wir gingen bei der statistischen Analyse davon aus, dass Dx, Mx, die Phasenverschiebung und die CO₂-Reaktivität unabhängige Variablen zur Vorhersage ischämischer Ereignisse auf der schwer stenosierten Seite seien.

Primärer Endpunkt der Studie war ein ischämischer Ereignis des Patienten. Konkurrierend hierzu galten „nicht-ischämiebedingter Tod des Patienten“ und „Rekanalisation ohne Ischämie“ als sekundäre Endpunkte. Als weiterer Endpunkt galt das Ende des Studienzeitraums, also das letzte Follow-Up vor Studienende.

Als Ereigniszeit definierten wir die Zeit vom Einschluß der Patienten in die Studie bis zum ischämischen Ereignis.

Bei Patienten mit beidseitiger schwerer Stenose beobachteten wir randomisiert jeweils nur eine Seite als Studienseite.

In der eigentlichen Analyse betrachteten wir nur die zur Stenoseseite ipsilateralen Ereignisse. Um eine Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten, wurden folgende Störfaktoren angeglichen: Alter, Geschlecht, Hypertonus, Diabetes mellitus, Stenosegrad ipsi- und contralateral sowie vorhergehende ischämische Ereignisse auf der betroffenen Seite. Hierzu benutzten wir ein Competing-Risk-Framework mit proportionaler Risikoregression, um die jeweiligen Effekte zu beurteilen.

Die Rate-Ratios für die einfachen prognostischen Indizes wurden dabei an die Confounder angepasst. Die Rate-Ratios für die Confounder berechneten wir mit einem Modell ohne prognostische Indizes.

Als erstes ließen wir jeden Prädiktor, also Dx, Mx, Phasenverschiebung und CO₂-Reaktivitätskapazität, in die kontinuierliche Messung einfließen.

Anhand der oben genannten Cut-off-Werte, die wir durch die Referenzmessungen erhalten hatten, definierten wir einfache prognostische Indizes. Wir verwendeten hierzu die Begriffe „beeinträchtigt“ und „nicht beeinträchtigt“.

Die Übereinstimmung dieser prognostischen Indizes wurden mit Kappa-Statistiken auf ihre Genauigkeit überprüft.

Um die Wahrscheinlichkeit ischämischer Ereignisse anhand der Baseline-Messungen vorherzusagen, wurde der Aalen-Johansen-Schätzwert innerhalb der durch verschiedene prognostische Indizes definierten Schicht verwendet.

Um die Vorhersagewahrscheinlichkeit noch weiter auswerten zu können, benutzten wir einen an unsere Studiensituation adaptierten Brier-Score. Der Brier-Score bezeichnet dabei die durchschnittliche Ablenkung zwischen der Vorhersagewahrscheinlichkeit für eine bestimmte Reihe an Ereignissen und ihrem tatsächlichen Auftreten. Ein kleinerer Wert ist hierbei ein Zeichen für eine größere Exaktheit.

7. Ergebnisse

I. Patientencharakteristik

<u>Patientencharakteristika</u>	
Alter (Jahre)	66 [8]
Männer (n)	141 (=85%)
Frauen (n)	24 (=15%)
ACI-Stenosen	
ipsilateraler Verschlussgrad (%)	90 [11]
kontralateraler Verschlussgrad (%)	40 [36]
ipsilaterale schwere Stenose (n)	103 (=62%)
Verschluss (n)	62 (=38%)
Ipsilaterale ischämische Ereignisse (n)	
mittleres Beobachtungsintervall bis Ereignis (Monate)	5,3
kürzestes Beobachtungsintervall bis Ereignis (Monate)	0,3
längste Beobachtungsintervall bis Ereignis (Monate)	218
Pharmakologische Therapie	
TAH (n)	122 (74)
Antikoagulation	40 (24)
Statin	91 (55)
Risikoprofil (jeweils n)	
Arterieller Hypertonus	139 (=84%)
Diabetes mellitus	35 (=21%)
Hypercholesterinämie	120 (=73%)
aktueller Nikotinabusus	30 (=18)
<i>Werte in eckigen Klammern ([x]) geben Standardabweichungen wieder</i>	
<i>Tabelle 1</i>	

Wir schlossen überwiegend Männer ein (85% männlich), die durchschnittliche ipsilaterale Stenosierung der A. carotis interna betrug 90%.

Bei 56 dieser Patienten war vor der Beobachtung ein ischämisches Ereignis aufgetreten, wir begannen die Beobachtung in diesen Fällen im Mittel 5,53 Monaten nach dem Ereignis.

In der Verlaufsbeobachtung ergaben sich dann insgesamt 21 ischämische Ereignisse der vorderen Stromgebiete. Diese 21 verteilten sich auf acht

transitorisch-ischämische Attacken, je drei minor und major strokes sowie mit sieben Ereignissen eine relativ hohe Zahl an retinal-ischämischen Ereignissen.

Von diesen 21 Ereignissen ereigneten sich 16 auf der definierten primären Studienseite mit einer ACI-Stenose von über 70%.

Zusätzlich traten noch zwei Ereignisse im hinteren Stromgebiet auf (eine TIA und ein Stroke).

Ein weiteres, sehr außergewöhnliches Vorkommnis war ein retinales ischämisches

Ereignis, das während Carotiskompression mit dem Dopplerschallkopf ausgelöst wurde. Dieses Ereignis wurde nicht als unabhängiges Ereignis in der Analyse angesehen.

Ebenfalls zwei Patienten starben an kardialen Ursachen während des Studienzeitraums. Eine cerebrale Todesursache wurde bei ihnen soweit möglich anamnestisch ausgeschlossen, eine Obduktion fand aber nicht statt bzw. war uns nicht bekannt.

In Tabelle 1 ist hierzu die Übersicht zu finden.

II. Baseline-Autoregulations-Daten

Messstörungen wie Durchschallungsstörungen (insuffizientes transtemporales Schallfenster), Bewegungsunruhe des Patienten und Artefakte im Blutdrucksignal führten dazu, dass bei 14 Patienten die Phasenverschiebung, bei 13 Patienten der Index Dx und bei 12 Patienten die CO₂-Reaktivität nicht mehr messbar war.

Zusätzlich war ein regelmäßiges tiefes Atmen bei 12 Patienten auch mit externer Taktgebung durch die Untersucher und wiederholten Versuchen nicht möglich.

Die genaue Verteilung der Autoregulationsdaten bei Beginn der Untersuchung, also bei t₀, ist in Tabelle 2 in der Übersicht zu sehen.

	Dx	Mx	Phasen- verschiebung	CO ₂ -Reaktivität
Erhalten (n)	87	79	96	128
Beeinträchtigt (n)	65	73	43	33
Kappa-Werte jeweils gegen				
CO ₂ CO ₂ -Reaktivität	0,23*	0,12	0,40**	-
Phasenverschiebung	0,32**	0,34**	-	-
Mx	0,50**	-	-	-
Signifikanzlevel ist bei * p<0,01; bei ** p<0,001				
<i>Tabelle 2</i>				
<i>Verteilung der Autoregulationsindices</i>				

Dabei ist die Vasomotorenreserve bei 79% der Messungen erhalten, während bei Dx nur ungefähr 52% der Patienten normale Werte erreichen. Bei der Phasenverschiebung sind wiederum 79% der Patienten im Normbereich. Dies schlägt sich auch in den kappa-

Werten nieder: So stimmen die Werte der Phasenverschiebung gut mit denen der CO₂-Reaktivität überein, während die Phasenverschiebung wiederum ausreichend mit Dx und Mx korreliert. Dagegen ist eine eher mäßige bis schlechte Übereinstimmung zwischen Dx beziehungsweise Mx und der CO₂-Reaktivität zu sehen.

III. Regressionsanalyse ischämischer Ereignisse in der

Verlaufsbeobachtung

		RateRatio	95%-KI	Signifikanzlevel (p)
Autoregulationsindices				
	Dx beeinträchtigt	8,2	1,7-39	0,0079
	Mx beeinträchtigt	2,5	0,76-8	0,1308
	Phasenverschiebung beeinträchtigt	5,0	2-13	0,0007
	CO ₂ -Reaktivität beeinträchtigt	9,4	2,2-40	0,0025
Störgrößen				
	Alter	1	0,97-1,1	0,2948
	Weibliches Geschlecht	0,33	0,092-1,2	0,0897
	Hypertonus	0,92	0,22-3,8	0,9089
	Diabetes mellitus	0,48	0,099-2,3	0,3626
	Größe der ipsilateralen Stenose	0,99	0,95-1	0,7036
	Größe der contralateralen Stenose	0,99	0,97-1	0,975
	Vorhergehende ipsilaterale Symptome	1,9	0,7-5,1	0,2059

Tabelle 3

Proportionale Regressionsanalyse bei schweren Stenosen und Verschlüssen

Die Rate-Ratios für die berechneten prognostischen Indizes und die Confounding-Variablen sind in Tabelle 3 zu sehen.

Die Rate-Ratios für die prognostischen Indices und die Störgrößen sind in Tabelle 3 zu finden.

Dabei sind in der Tabelle alle Patienten berücksichtigt.

Dx erreicht hierbei eine Rate-Ratio von 8,2 (1,7-39). Die Phasenverschiebung hingegen erreichte zwar nur eine Rate-Ratio von 5,0 (2-13), hatte aber gleichzeitig eine höhere Signifikanz von 0,0007.

Zum Vergleich erreicht die CO₂-Reaktivität eine Rate-Ratio von 9,4 bei einem p-Wert von 0,0025.

Die Analyse der Patienten mit einer alleinigen Stenose von mindestens 70% (n=103 Patienten bei n=11 ipsilateralen ischämischen Ereignissen) ergab signifikante Werte für die Phasenverschiebung (Rate-Ratio (RR) 8,6 [1,6-45], p=0,0107). Die CO₂-Reaktivität (8.4 [0.95-73], p=0.0555) und Dx (5.9 [0.82-42], p=0.0778) waren knapp nicht mehr signifikant.

Eine Sensitivitätsanalyse bei hochgradigen Stenosen und Verschlüssen unter Verwendung der kontinuierlichen Absolutwerte (d.h. ohne eine Dichotomisierung durch Cut-Off-Werte) zeigte dass die Autoregulationsindices Dx (p=0.012) und auch Mx (p=0.016) signifikante Vorhersagegrößen sind, die CO₂-Reaktivität und die Phasenverschiebung nicht.

IV. Vorhersage für ischämische Ereignisse

In Tabelle 4 ist die Vorhersagewahrscheinlichkeit verschiedenener Prädiktoren aufgetragen.

	12 Monate		24 Monate		36 Monate	
		95%-KI		95%-KI		95%-KI
Dx normal	2,4	0,0-5,6	2,4	0,0-5,6	2,4	0,0-5,6
Dx beeinträchtigt	4,8	0,0-10,1	10	2,4-17,5	18,3	5,1-31,6
Mx normal	5,4	0,2-10,6	5,4	0,2-10,6	5,4	0,21-0,6
Mx beeinträchtigt	1,4	0,0-4,1	6,1	0,3-11,9	14,0	2,1-26,0
Phasenverschiebung normal	2,1	0,0-5,1	7,7	0,5-15,0	7,7	0,5-15,0
Phasenverschiebung beeinträchtigt	12,2	2,2-22,2	22,6	7,9-37,3	22,6	7,9-37,3
CO ₂ -Reaktivität normal	3,2	0,1-6,2	4,3	0,6-8,0	8,2	1,8-14,6
CO ₂ -Reaktivität beeinträchtigt	9,9	0,0-20,5	26,3	9,2-43,3	26,3	9,2-43,3

Die Vorhersagewahrscheinlichkeiten für ein ipsilaterales ischämisches Ereignis ipsilateral zur Studienseite wurden mit dem Aalen-Johansen-Schätzwert berechnet.

Tabelle 4

Vorhersagewahrscheinlichkeit in % für ein ipsilaterales ischämisches Ereignis (Stroke oder TIA)

Wahrscheinlichkeiten in %, die zweite Spalte gibt jeweils das 95%-Konfidenzintervall an.

In Tabelle 4 ist vor allem in den längeren Beobachtungszeiträumen über 24 oder 36 Monate ein deutlicher Trend zu sehen: Während ein normaler Autoregulationsindex Dx eine Ischämiewahrscheinlichkeit nahe der statistischen Norm für Patienten mit Gefäßprozessen bietet, ist gerade die Vorhersagewahrscheinlichkeit der pathologischen Phasenverschiebung ähnlich den Werten des etablierten CO₂-Tests, sogar mit einem deutlich geringeren Konfidenzintervall.

Ergänzend zu Tabelle 4 sind in Abbildung 5 die geschätzten kumulative Indizes für ischämische Ereignisse seit Beobachtungsbeginn aufgezeichnet. Zum einen sind hier die

zeitlichen Wertigkeiten der Prädiktoren im einzelnen aufgetragen als auch im letzten Teil der Grafik eine Kombination von Dx und Phasenverschiebung als Einteilung in prognostische Level.

Dabei gilt:

Level 0: Sowohl die Phasenverschiebung als auch der Autoregulationsindex Dx sind erhalten (n=62)

Level 1: entweder ist die Phasenverschiebung oder der Autoregulationsindex Dx beeinträchtigt (n=42)

Level 2: sowohl die Phasenverschiebung als auch der Autoregulationsindex Dx sind beeinträchtigt. (n=27)

Gleichzeitig sind die sich daraus ergebenden Wahrscheinlichkeiten für ein ipsilaterales ischämisches Ereignis nach 12, 24 und 36 Monaten für die jeweiligen Kurven in Abbildung 4 wiedergegeben. Besonders deutlich wird hier, daß die Kombination von Dx und Phasenverschiebung eine sehr genaue Vorhersagewahrscheinlichkeit hat.

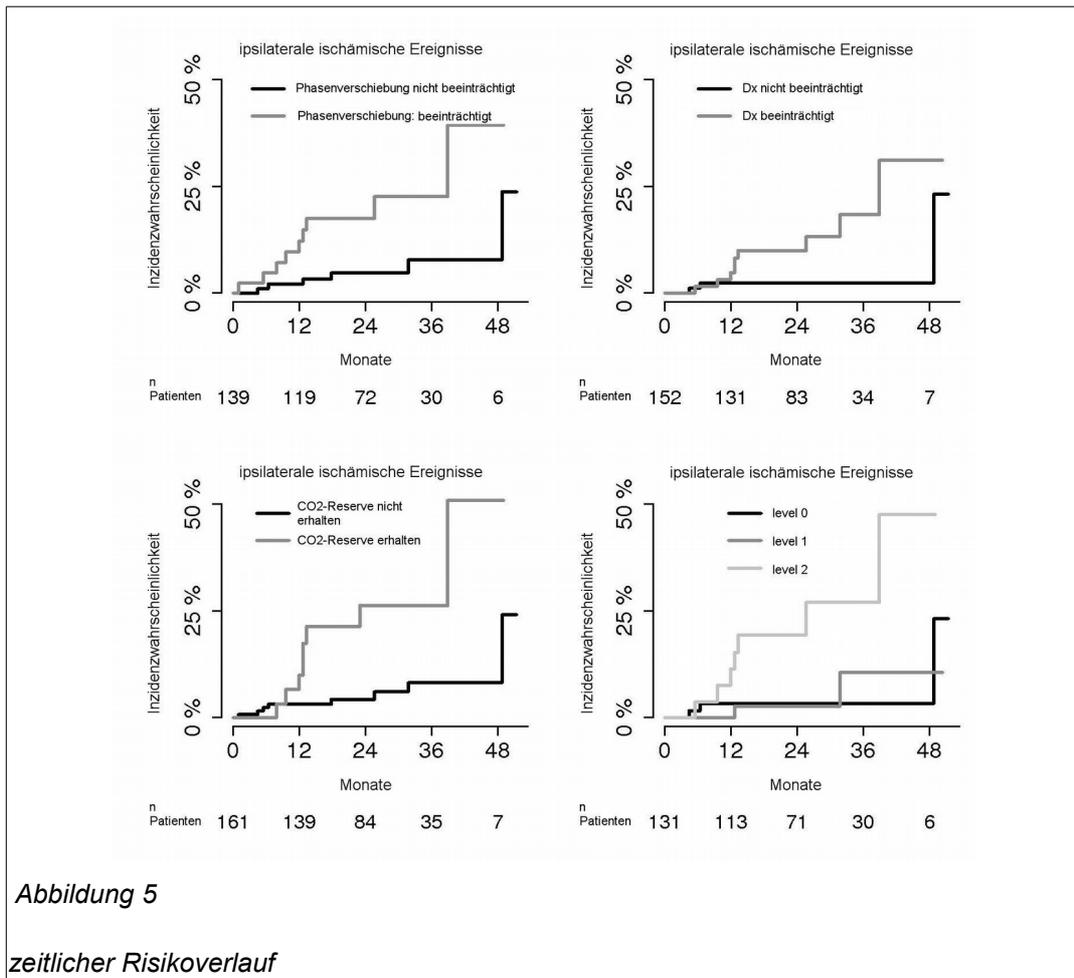


Abbildung 5

zeitlicher Risikoverlauf

Am Schluß verglichen wir die Vorhersagekraft der CO₂-Reaktivitätsmessung mit dem Index aus der Combination des Autoregulationsindex Dx und der Phasenverschiebung (Levelteilung). Der kumulative Brier-Score (je kleiner der Wert desto besser) bis zu 49 Monate nach Einschluß zeigte dabei für den Autoregulationsindex Dx und die Phasenverschiebung zusammen 5,9%, für die Phasenverschiebung 6,2%. Die CO₂-Reaktivitätsmessung erzielte dabei 6,2%.

Es zeigt sich somit, dass die Kombination einer beeinträchtigten Phasenverschiebung und beeinträchtigtem Autoregulationsindex Dx starke Prädiktoren für ein ischämisches Ereignis sind, teils sogar genauere Parameter als es die CO₂-Reaktivitätskapazität ist .

8. Diskussion

Seit den 1990er-Jahren wurde die dynamische zerebrale Autoregulation ausgiebig wissenschaftlich untersucht (Diehl et al. 1995; White and Markus 1997; Panerai et al. 1998; Hu et al. 1999). Man fand dabei etliche Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen eingeschränkter Autoregulation und einem erhöhten Risiko für ischämische Ereignisse. Allerdings wurde das bisher noch nie in einer prospektiven Studie eingehend untersucht. Bisher lagen nur Daten von Patienten vor, die gerade ein ischämisches Ereignis hinter sich hatten und im Anschluß daran eingeschränkte Autoregulationswerte aufwiesen, so etwa aus unserem Labor (Reinhard et al. 2003).

Die vorliegende Arbeit untersuchte erstmals prospektiv den Zusammenhang von beeinträchtigter cerebraler Autoregulation und einem erhöhten Ischämierisiko: Wir beobachteten 165 Patienten mit mindestens unilateraler hochgradiger Carotisstenose prospektiv.

Dabei zeigten sich einige interessante Details zur Wertigkeit der dynamischen zerebralen Autoregulation als Vorhersageparameter für das Risiko, als Träger einer Stenose der großen hirnversorgenden Gefäße einen Schlaganfall zu erleiden.

I.Methodenkritik

a. Geräteprobleme

Ein oft großes Handicap in der praktischen Umsetzung der Messung stellte das Finapresgerät dar: Ein systembedingtes Problem ist zum einen, dass die periphere Messung zu um etwa 8 mmHg niedrigeren Meßwerten verglichen mit dem tatsächlichen mABP der A. radialis führt. Dies ist aber durch den Umstand, dass wir nur mit den Veränderungen der ABP-Werte arbeiteten, für unsere Auswertung nicht relevant.

Lavinio zeigte 2007 auch in einem direkten Vergleich, daß die Messung von Mx als reiner Autoregulationsparameter auch mit Hilfe der Fingerplethysmographie ausreichend aussagekräftig ist.

Schließlich zeigten Silke und McAuley 1998, dass die Finapres-Messung durchschnittlich einen Bias von 2,1mmHg +/-8,6 bei einer Genauigkeit von 7,6mmHg +/-5,3 aufweist.

Ein viel größeres Problem stellten kalte Tage oder schlechte Fingerdurchblutung dar: Oft war es durch die erhöhte Vasokonstriktion nicht möglich, einen ausreichend genauen Meßwert zu ermitteln. Dies ist auch in den oben schon zitierten Publikationen als Probleme vorbeschrieben.

Wir versuchten, dies durch warme Handbäder, Handschuhe und ähnliche Maßnahmen zu lösen, was meistens auch gelang. Messungen, bei denen diese Korrektur nicht möglich war oder bei denen durch gerätespezifische Eigenheiten ein „Absacken“ der Blutdruckwerte stattfand, wurden wiederholt.

Ein weiteres Problem stellte die laut Hersteller notwendige Rekalibrierung des Finapresgeräts dar: Sie soll eigentlich jede Minute automatisch durchgeführt werden. Für die Messung der Ruhephase, den ersten Untersuchungsteil, war dies leider nicht möglich, da sonst ein Teil der Meßdaten durch die Rekalibrierung unbrauchbar geworden wäre. Meistens jedoch blieb der ABP trotz ausgeschalteter Servo konstant.

Einen ähnlichen Algorithmus formulierten auch Imholz et al. 1998, auch sie sehen für eine Messung wie unsere eine ausreichende Genauigkeit in der Messung mit Finapres.

Bei dem von uns verwendeten Kapnometer ist eine starke Abhängigkeit vom Umgebungsluftdruck bekannt. So können sich wetterbedingt Fehler bei der CO₂-Partialdruckmessung einschleichen. Da wir aber auch hier nur wieder die Veränderungen des Partialdruckes in die Auswertung einfließen lassen, war auch dieser Fehler eher zu vernachlässigen.

Allerdings kann man durchaus die Genauigkeit der expiratorischen CO₂-Messung als Schätzwert für den paCO₂ in Frage stellen: Gerade Patienten mit entsprechender pulmonaler Belastung, also z.B. Raucher mit Lungengerüsterkrankungen, haben teils erhebliche Differenzen zwischen dem etCO₂ und paCO₂. In wieweit hiervon die Autoregulation beeinträchtigt ist, ist unbekannt.

b. Probleme der Messmethode

Der Goldstandard für die Bestimmung der Stenosegrade ist eigentlich bei allen Gefäßen, so auch bei der A. carotis interna, die Angiographie.

Unsere Patienten wurden – bis auf wenige Ausnahmen – nicht angiographiert, so dass die Angiographiedaten nicht in die Auswertung mit eingingen.

Verschiedene Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass sowohl Sensitivität als auch Spezifität der bei uns verwendeten Doppleruntersuchung mit bis zu 97% Sensitivität und 99% Spezifität ausreichend hoch sind (Hetzl et.al. 1998, ; Diehl, Berlitz: Funktionelle Dopplersonographie...,) Es bleibt jedoch ein gewisses Restrisiko ungenauer Diagnosen, vor allem bei ungeübten Untersuchern. Voraussetzung für genaue Diagnosen ist also ausreichende Erfahrung der Untersucher. Dies wurde bei uns dadurch gewährleistet, dass dieser Untersuchungsteil von den MTAs des neurovaskulären Labors oder von sehr geübten Ärzten übernommen wurde. Sie haben eine jahrelange Erfahrung in diesem Bereich, so dass von einer ausreichenden Genauigkeit ausgegangen werden kann. So zeigte sich etwa im stichprobenartigen Vergleich der wenigen Angiographiedaten mit den von uns erhobenen Befunden eine hohe Übereinstimmung – dies haben wir allerdings nicht statistisch überprüft.

Ein weiteres Problem der Untersuchung zeigt sich in der transkraniellen Dopplersonographie, also auch während der Erfassung der Flusswerte innerhalb der A. cerebri media.

Hier ist es von enormer Wichtigkeit, dass die ACM möglichst entlang ihrer Flußrichtung angeschnitten wird, um korrekte Flußgeschwindigkeiten zu liefern. Eine Messung aus einem Winkel von 90° ist z.B. unmöglich. Da die ACM anatomisch sehr günstig verläuft, besteht hier zumindest für eine annähernd genaue Flußgeschwindigkeitsmessung meistens kein Problem. Gleichzeitig gehen in die Berechnung der Autoregulationswerte nur relative Geschwindigkeitsveränderungen ein, diese sind dabei auch bei ungenauer Messung gleich, allerdings nur, wenn die Meßsonde während der Messung die ganze Zeit gleich positioniert bleibt. Bei unserer Untersuchung wurde dieses Problem durch das Stirnband oder das Haltegestell - wie oben angesprochen - suffizient gelöst. Zwar

verrutschten in einigen Fällen immer noch die Meßsonden, hier wurde die Messung wiederholt.

Auch die Messung der CO_2 -Reaktivität bietet einige Kritikpunkte: Sie ist zwar die einzige bisher auf einem breiteren klinischen Feld eingeführte Methode, aber gleichzeitig auch in bestimmten Situationen sehr ungenau: So kann es vorkommen, wie oben angeführt, dass durch die unphysiologische Aktivierung der Vasomotoren bei einer aufgehobenen Autoregulationsfähigkeit die CO_2 -Reaktivität noch normal ist. Man misst also die im klinischen Alltag eher uninteressante Reservekapazität, statt der für die Prognose des Patienten wesentlich relevantere Autoregulationsreserve. Unsere Intention war, genau diese Problematik zu umgehen. Hetzel et.al. zeigten 1999 außerdem, dass die Gabe von CO_2 zu einem Anstieg des systemischen Blutdrucks führt und dadurch die Ergebnisse des CO_2 -Tests verfälscht werden können.

Gleichzeitig bietet aber auch der von uns gewählte Ansatz zur Messung der dynamischen cerebralen Autoregulation nicht nur Vorteile. Zwar ist hier eine genauere Näherung an die tatsächlich noch vorhandene dynamische cerebrale Autoregulation möglich und auch für den Patienten ist die Messung angenehmer, aber der Zeitaufwand für die Messung ist höher. Allerdings muß der Patient dafür sehr viel kooperativer sein als für eine CO_2 -Testung: So ist ein im gesamten Meßprotokoll knapp viertelstündliches ruhiges Sitzen für manche, vor allem tendenziell eher unruhige Patienten, schwierig. Der CO_2 -Test mit seiner Dauer von insgesamt zirka fünf Minuten ist hier oft noch eher möglich.

Eine elegante Methode zur Generierung von konstanten, langsamen Wellen besteht in der von uns auch angewandten Methode, den Patienten in einer vorgegebenen Atemfrequenz atmen zu lassen. Leider konnten 12 Patienten aus kognitiven oder pulmonalen Gründen nicht regelmäßig tief atmen oder konnten die Atemfrequenz nicht für genügend lange Zeit aufrecht erhalten. Ein weiteres Problem war hierbei auch selten die Verständigung mit den Patienten bei fehlenden deutschen Sprachkenntnissen.

c. Probleme beim Studiendesign

Im Studiendesign bestehen ebenfalls einige Kritikpunkte:

- Es handelt sich um eine unizentrische Studie mit einer relativ kleinen Anzahl an ischämischen Ereignissen. Dabei werteten wir nicht nur vollständige Ischämien als Ereignisse, auch schon die kleineren und sehr viel häufigeren TIAs und retinalen Ischämien wurden als Ereignisse gewertet. Diese „kleinen Ereignisse“ machten etwa zwei Drittel unserer beobachteten Ereignisse aus. Dabei ist die Messung dieser Größen sehr stark von der Aufmerksamkeit der Patienten abhängig. Da allerdings sowohl die Patienten als auch die Untersucher gegenüber den Autoregulationsdaten verblindet waren, kann eine systemische Interaktion hier ausgeschlossen werden. Trotzdem haben wir nur sehr wenige größere Schlaganfälle vorzuweisen.
- Das führt zu der Annahme eines Auswahlfehlers bei den Patienten: Wir schlossen nur Patienten ein, denen nicht zu einer Rekanalisation bei asymptomatischer Stenose geraten wurde, beziehungsweise die diese ablehnten. Dadurch könnte eine Verzerrung der Ergebnisse aufgetreten sein. Auch schlossen wir die Patienten nicht kontinuierlich ein, auch dies ein potentieller Verzerrungsfaktor.
Eine Randomisierung der Patienten fand durch die Tatsache, dass wir eine Beobachtungsstudie durchführten, auch nicht statt.
- Viele unserer Patienten hatten auch vorbehandelte koronare Herzkrankheiten, die Zahl an koronaren Todesfällen war aber sehr gering. Man kann also davon ausgehen, dass wir hauptsächlich Patienten mit langjährigen, stabilen und gut eingestellten atherosklerotischen Prozessen beobachteten und neu aufgetretene, noch instabile Stenosen in unserem Patientengut unterrepräsentiert waren.
- Wir schlossen sowohl Patienten ein, die in ihrer Vorgeschichte keine ischämische Ereignisse aufwiesen, als auch Patienten, bei denen in der längeren Vorgeschichte (länger als fünf Monate vor Einschluß) ein ischämisches Ereignis bekannt war. Allerdings erwies sich ein vorheriges Ereignis bei der aktuellen statistischen Analyse

nicht als signifikante Störgröße. Dies hängt sicher auch damit zusammen, dass die Risiken für ischämische Ereignisse sich nach durchschnittlich 5,53 Monaten fast wieder gleichen (Derdeyn et al 1999, Klijn et al 2000), die durchschnittliche Latenzzeit zwischen ipsilateralen Symptomen und dem Einschluß in unsere Studie betrug bei unseren Patienten über sechs Monate.

- Wir entschieden uns bei der Messung der Phasenverschiebung aus Praktikabilitätsgründen, diese durch regelmäßiges Atmen der Patienten zu induzieren anstatt sie in einer langen Messung „abzuwarten“. Außerdem ist die Messung durch die genormten Konditionen besser reproduzierbar.
- Leider sind viele der Untersuchungsergebnisse bei den Patienten statistisch zensiert: Patienten hatten eine unterschiedlich lange Follow-Up-Phase, die Studie endete vor dem Erreichen eines Endpunkts oder ein sekundärer Endpunkt wurde erreicht etc. Durch die Cox-Regression könnte daher die tatsächliche Ereignisrate überschätzt worden sein. Dieser Schwachstelle versuchten wir durch andere Techniken wie Proportional Hazards Analyse zu begegnen.

Bisher gab es, wie oben angeführt, nur retrospektive Untersuchungen zur Wertigkeit der Autoregulationsparameter als Vorhersageparameter für ischämische Ereignisse. Es hatte sich bisher nur retrospektiv gezeigt, dass bei symptomatischen Patienten eine gestörte Autoregulation vorlag, während für den Index Mx und den Autoregulationsindex Dx dies nicht signifikant war (Reinhard et al., 2003).

Unsere beiden Ansätze waren beide prospektiv und komplett nicht-invasiv: Wir betrachteten die Phasenverschiebung bei respiratorisch induzierter Oszillation des arteriellen Blutdrucks und der CBFV.

Die Korrelationskoeffizientenmethode die wir zu Berechnung benutzten, ist relativ simpel. Sie beruht auf einem Zeitbereich, der das Ausmaß der Abhängigkeit von CBFV-Schwankungen von APB-Schwankungen korreliert und quantifiziert.

II. Ergebnisdiskussion

a. Vorhersagekraft einer gestörten dynamischen Autoregulation

In der vorliegenden Studie bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen späteren ischämischen Ereignissen bei Carotisstenosen oder -verschlüssen und einer gestörten Phasenverschiebung und gestörtem Dx. Wenn man hierbei die Analyse rein auf die Stenose beschränkt, ergibt sich immer noch ein signifikantes Resultat für die Phasenverschiebung.

Unserer Meinung nach sind hierbei Grenzwerte für Hoch- und Niedrigrisikogruppen aus Kontrolluntersuchungen an gesunden Probanden eher von Vorteil. Es zeigte sich aber auch bei einem kontinuierlichen statistischen Modell ohne Schwellenwerte immer noch, dass ansteigende, also sich verschlechternde, Werte für die Autoregulationsindices Dx und Mx ein signifikanter Prädiktor sind. Gleichzeitig sind hier aber die Phasenverschiebung und die CO₂-Reaktivität nicht mehr signifikant.

Dies könnte ein Hinweis darauf sein, daß die CO₂-Reaktivitätskapazität und die Phasenverschiebung in einem nichtlinearen Zusammenhang auf eine gestörte cerebrale Hämodynamik hinweisen. Dann wären auch ab einem bestimmten Absolutwert als Cut-off die Parameter als eindeutig pathologisch zu werten. Die Autoregulationsindices Mx und Dx scheinen gleichzeitig aber einen mehr linearen Zusammenhang mit der cerebralen Hämodynamik zu haben, hier wäre also bei wiederholten Messungen eine Verschlechterung als pathologisch zu definieren, die Absolutwerte selbst könnten weniger aussagekräftig sein.

Gleichzeitig zeigt sich, dass die Grenze zwischen erhaltenen und beeinträchtigter Autoregulation bei verschiedenen Patienten durchaus ineinander übergehen kann. Man muß sich hier mit der Definition von Grenzwerten behelfen. Dies könnten aber bei gleichen Patienten durchaus zu unterschiedlichen Ergebnissen führen: Die Verteilung zwischen beeinträchtigten und erhaltenen physiologischen Zuständen bei verschiedenen Parametern kann sich durchaus unterscheiden. So zeigten z.B. die Autoregulationsindices Dx und Mx eine höhere Anzahl an beeinträchtigten Autoregulationszuständen als die Phasenverschiebung, wenn man die 5%-Quantile der Referenzgruppe anlegte. Dies

könnte unter Umständen die Übereinstimmung zwischen diesen Methoden beeinflusst haben.

Kombinierte man nun die unabhängigen Prädiktoren „beeinträchtigte Phasenverschiebung“ und „beeinträchtigter Autoregulationsindex Dx“ erhält man eine kleine Patientengruppe mit einer hohen Anzahl an ischämischen Ereignissen. Gleichzeitig zeigte sich in unserer Studie aber keine erhöhte Rate an ischämischen Ereignissen, wenn nur ein Wert pathologisch war bei normalem Wert im anderen Test.

Grund hierfür ist wahrscheinlich ein Überlappungsbereich der beiden Methoden. Zur Interpretation der Werte müssen daher alle Messdaten der jeweiligen Patienten herangezogen werden.

Den sinnvollsten Ansatz zur Interpretation sehen wir wie oben schon angedeutet in einer Kombination aus dem Autoregulationsindex Dx und der Phasenverschiebung.

b. CO₂-Reaktivität

Wir haben in unserer Studie auch eine der bisher größten prospektiven Studien zur Vorhersagekapazität der CO₂-Reaktivität geliefert. So wurden zur Vorhersagekapazität der CO₂-Reaktivität bisher odd's-ratios von 14,4 (Markus et al 2001) oder aber hazard-ratios von 0,09 (Silvestrini et. al. 2000) für ischämische Ereignisse gefunden.

Es zeigte sich vor allem, dass die CO₂-Reaktivität und die Autoregulation zwei unterschiedliche Säulen des selben Systems spiegeln: Die Vorhersageparameter zeigen zwar Übereinstimmungen, gleichzeitig differieren sie bei einzelnen Patienten sehr stark. Wir können dennoch den hohen Vorhersagewert einer erschöpften CO₂-Reaktivität bei Carotisstenosen bestätigen.

Die strengen Grenzwerte für die CO₂-Reaktivität (zwei Standardabweichungen unterhalb der Norm) führten dazu, dass die Grenzwerte für die erloschene CO₂-Reaktivität gut mit denen älterer Studien übereinstimmt (Kleiser et. al. 1992, Blaser et.al. 2002) . Hätten wir statt dessen auch hier die 5%-Quantile benutzt, wäre der Grenzwert im Bereich dessen, was tatsächlich als leichte Beeinträchtigung zu werten ist, zu suchen gewesen. Dadurch wäre bei der Hälfte der Patienten eine „beeinträchtigte CO₂-Reaktivität“ diagnostiziert

worden – und die Aussagekraft der Untersuchung wäre eingeschränkt.

Allerdings zeigten die CO_2 -Reaktivität und die Phasenverschiebung mit ihrer statistisch ähnlichen Verteilung von beeinträchtigten und nicht beeinträchtigten Werten nur geringe bis mäßige Übereinstimmung bei den tatsächlichen Einzelpatienten. Wir fanden also durch die großen Konfidenzintervalle große Übereinstimmungen in der Gesamtvorhersagekraft der beiden Parameter, während sich Einzelbetrachtungen der Ergebnisse für die jeweiligen Patienten nicht immer zur Deckung bringen ließen.

Beeinträchtigte Autoregulationsfähigkeit und beeinträchtigte CO_2 -Reaktivität zeigen also unterschiedliche Aspekte hämodynamischer Veränderungen und Beeinträchtigungen an. Vielleicht werden hierdurch unterschiedliche Subpopulationen von Hochrisikopatienten beschrieben. Allerdings lohnt sich bei dieser Interpretation auch ein Blick auf die Konfidenzintervalle: Eine möglichst fehlerfreie Aussage ist hier nicht möglich, da bei beiden Methoden die Intervalle sehr groß ausfallen. Insgesamt jedoch sind Risk-Ratios für beeinträchtigte dynamische Autoregulationsmessungen mit denen der CO_2 -Reaktivität vergleichbar. Allerdings schneidet der Ansatz, mit einer Kombination aus dem Autoregulationsindex Dx und der Phasenverschiebung in der Vorhersagekraft im Brier-Score etwas valider ab.

9. Schlussfolgerung

Bisher sind zwei Verfahren zur Identifizierung von Hochrisikopatienten in die klinische Praxis eingeführt, der Doppler-CO₂-Test und die Detektion von Mikroembolien aus den Plaques der A. carotis interna.

Wir haben in der vorliegenden Arbeit gezeigt, dass sich auch die dynamische cerebrale Autoregulation als ergänzende Untersuchung für diesen Zweck eignet. Sie ist einfach durchzuführen und führt dabei zu aussagekräftigen Ergebnissen.

Wenn man nun noch davon ausgeht, dass alle drei Methoden – Mikroemboliedetektion, Autoregulation und CO₂-Reaktivitätskapazität – unterschiedliche Aspekte des sehr komplexen Systems der cerebralen Blutversorgung darstellen, kann es mit unserer Methode möglich sein, Hochrisikopatienten, die einer präventiven Operation bedürfen, genauer zu filtern und der chirurgischen oder radiologischen Intervention zuzuführen. Gleichzeitig kann so Patienten, bei denen eine gute und relativ risikolose Kompensation ihrer Stenose stattgefunden hat, ein Eingriff erspart werden.

Interessant wäre in diesem Zusammenhang eine weitere kombinierte Untersuchung aller drei Methoden bei einer möglichst großen Zahl von Probanden, so dass auch die Analyse von weiteren Untergruppen innerhalb der Studie möglich wäre. Vielleicht wäre es dann möglich, die Zahl der Schlaganfälle, von denen allein in Deutschland 200000 Patienten jährlich betroffen sind, noch weiter zu reduzieren.

10. Zusammenfassung

Einer der größten Risikofaktoren für cerebrale Ischämien sind hoch- und höchstgradige Stenosen der Aa. carotides internae, die sich auch auf die Autoregulationsfähigkeit des Gehirns auswirken können so daß diese oft schon vor einem eingeschränkt sind.

Inwieweit sich hieraus ein Parameter zur Indikationsstellung einer Rekanalisation ableiten lässt, war bis dato unbekannt.

Wir verglichen in der vorliegenden Arbeit anhand von 165 prospektiv beobachteten Patienten die Wertigkeit der Messung der dynamischen cerebralen Autoregulation mit der des CO₂-Tests und betrachteten auch die Vorhersagekraft einer eingeschränkten Autoregulation für das Eintreten eines ischämischen Ereignisses. Alle eingeschlossenen Patienten hatten Stenosen der A. carotis interna von mindestens 70%. Endpunkte waren für die Beobachtung ein ischämisches Ereignis, Rekanalisation ohne Ereignis, Tod oder das Ende der Studie.

Die Autoregulationsindices Dx und Mx sowie die Phasenverschiebung der Blutdruckkurven wurden aus den per transkraniellem Ultraschall gewonnenen Daten ermittelt. Zusätzlich ermittelten wir die CO₂-Reaktivität der Patienten. Genormt wurde die Studie mit 79 altersgematchten gesunden Probanden.

Innerhalb der Beobachtungszeit kam es zu 16 ischämischen Ereignissen. Statistisch zeigte sich eine Signifikanz für den Autoregulationsindex Dx (rate ratio 8.2 (95% Konfidenzintervall 1.7-39), $p=0.0079$), die Phasenverschiebung (5.0 (2-13), $p=0.0007$) und die CO₂-Reaktivitätskapazität ((9.4 (2.2-40), $p=0.0025$). Störgrößen wie Alter, Geschlecht, Hypertonus, Diabetes und Grad der jeweiligen Stenosierung konnten wir hierbei mit statistischen Verfahren wie etwa multipler Regression ausschließen.

Rechneten wir in einem kontinuierlichen Modell ohne Cut-off-Werte, blieben nur die Autoregulationsindices Dx ($p=0.012$) und Mx ($p=0.016$) als signifikante Parameter übrig.

Der Brier-Score zeigte für die Kombination eines beeinträchtigten Autoregulationsindex Dx mit einer beeinträchtigten Phasenverschiebung noch einmal bessere Vorhersagewerte, besser sogar als für die eingeschränkte CO₂-Reaktivitäts.

Die Messung der dynamischen cerebralen Autoregulation ist also eine gute Methode, Hochrisikopatienten bei hoch- und höchstgradigen stenosierenden Prozessen der Carotiden zu definieren.

11. Literaturverzeichnis

- Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 4. überarbeitete Auflage 2008, S. 654 ff, ISBN 978-3-13-132414-6; Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- AASLID R (1987) Visually evoked dynamic blood flow response of the human cerebral circulation. *Stroke*. 1987 Jul-Aug;18(4):771-5.
- AASLID R (1992) Cerebral hemodynamics. In: *Transcranial Doppler*. Edited by DW Newell, R Aaslid. Raven Press, New York. 49-55.
- AASLID R, LINDEGAARD KF, SORTEBERG W, NORNES H (1989) Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke*. 1989 Jan;20(1):45-52.
- AASLID R, MARKWALDER TM, NORNES H (1982) Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *Journal of neurosurgery* 1982 Dec;57(6):769-74.
- AASLID R, NEWELL DW, STOOSS R, SORTEBERG W, LINDEGAARD KF (1991) Assessment of cerebral autoregulation dynamics from simultaneous arterial and venous transcranial Doppler recordings in humans. *Stroke*. 1991 Sep;22(9):1148-54.
- ACAS (1995) Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study, *Journal of the American Medical Association*. 1995 May 10;273(18):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 research*. 1988 Mar 29;445(1):175-80.
- Arning C; Widder B; von Reutern GM; Stiegler H; Görtler M (2010) Ultraschallkriterien zur Graduierung von Stenosen der A. carotis interna - Revision der DEGUM-Kriterien und Transfer in NASCET-Stenosierungsgrade, *Ultraschall in der Medizin* 2010;31 (3); 251-7
- 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, *The New England journal of medicine*. 1998; 339:1415-25
- BENNINGHOFF (1994) *Anatomie – Band 2*, 15. Auflage, Urban und Schwarzenberg
- BERNARDI L, LEUZZI S, RADAELLI A, PASSINO C, JOHNSTON JA, SLEIGHT P (1994) Low-frequency spontaneous fluctuations of R-R interval and blood pressure in conscious humans: a baroreceptor or central phenomenon? *Clinical science and molecular medicine* 1994 Dec;87(6):649-54.
- BIRCH AA, DIRNHUBER MJ, HARTLEY-DAVIES R, IANNOTTI F, NEIL-DWYER G (1995)

Assessment of autoregulation by means of periodic changes in blood pressure. *Stroke*. 1995 May;26(5):834-7.

- BLABER AP, BONDAR RL, STEIN F, DUNPHY PT, MORADSHAHI P, KASSAM MS, FREEMAN R., (1997), Transfer function analysis of cerebral autoregulation dynamics in autonomic failure patients, *Stroke*. 1997 Sep;28(9):1686-92.
- BLADIN CF, CHAMBERS BR (1994) Frequency and pathogenesis of hemodynamic stroke. *Stroke*. 1994 Nov;25(11):2179-82.
- Blaser T, Hofmann K, Buerger T, Effenberger O, Wallesch CW, Goertler M. Risk of stroke, transient ischemic attack, and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *Stroke*. 2002 Apr;33(4):1057-62.
- BOUMA GJ, MUIZELAAR JP (1992) Cerebral blood flow, cerebral blood volume, and cerebrovascular reactivity after severe head injury. *Journal of neurotrauma* 1992 Mar;9 Suppl 1:S333-48.
- BRADY KM, LEE JK, KIBLER KK, SMIELEWSKI P, CZOSNYKA M, EASLEY RB, KOEHLER RC, SHAFFNER DH, (2007). Continuous time-domain analysis of cerebrovascular autoregulation using near-infrared spectroscopy. *Stroke*. 2007 Oct;38(10):2818-25.
- 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. *Clinical Autonomic Research*, 1997 Dec;7(6):327-32.
- BRIAN JEJ, FARACI FM, HEISTAD DD (1996) Recent insights into the regulation of cerebral circulation. *Clinical & Experimental Pharmacology & Physiology* 1996 Jun-Jul;23(6-7):449-57.
- BRUST JCM (2000), *Circulation of the Brain*. In: *Principles of Neural Science*, 4th ed., Edited by Kandel, Schwartz JH, Jessel TM, 1303-1316, New York: McGraw-Hill
- BURNSTOCK G, (1990) Local mechanisms of blood flow control by perivascular nerves and endothelium, *Journal of hypertension*. *J Hypertens Suppl*. 1990 Dec;8(7):S95-106
- BUSSE R (1997) Gefäßsystem und Kreislaufregulation. In: *Physiologie des Menschen*, 27. Auflage Edited by RF Schmidt, G Thews. Berlin, Heidelberg: Springer. 498-561.
- Caplan LR, Hennerici M (1998) Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke. *Archives of neurology*. 1998 Nov;55(11):1475-82.
- CINA CS, CLASE CM, HAYNES RB, (2000) Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. (2):CD001081.
- CZOSNYKA ZH, CZOSNYKA M, WHITFIELD PC, DONOVAN T, PICKARD JD (2002). Cerebral autoregulation among patients with symptoms of hydrocephalus. *Neurosurgery* 2002 Mar;50(3):526-32; discussion 532-3.

- DERDEYN CP, GRUBB RL JR, POWERS WJ (2000). Cerebral hemodynamic impairment: methods of measurement and association with stroke risk. *Neurology*. 1999 Jul 22;53(2):251-9.
- DEWEY RC, PIEPER HP, HUNT WE (1974) Experimental cerebral hemodynamics. Vasomotor tone, critical closing pressure, and vascular bed resistance. *Journal of Neurosurgery*, 1974 Nov;41(5):597-606.
- 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 neurochirurgica. Supplement*, 2003;86:581-5.
- DIEHL RR, BERLIT P (1996) Funktionelle Dopplersonographie in der Neurologie. Springer Berlin 1996
- 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*. 1995 Oct;26(10):1801-4.
- DIEHL RR, LINDEN D, LUCKE D, BERLIT P (1998) Spontaneous blood pressure oscillations and cerebral autoregulation. *Clinical Autonomic Research*, 1998 Feb;8(1):7-12.
- 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 neurologica Scandinavica*. 1994 Aug;90(2):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*. 1998 May;29(5):968-74.
- EAMES PJ, BLAKE MJ, DAWSON SL, PANERAI RB, POTTER JH. (2002) Dynamic cerebral autoregulation and beat to beat blood pressure control are impaired in acute ischaemic stroke. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 2002 April; 72(4): 467-472.
- EICKE BM, BUSS E, BÄHR RR, HAJAK G, PAULUS W (1999) Influence of acetazolamide and CO₂ on extracranial flow volume and intracranial blood flow velocity. *Stroke*. 1999 Jan;30(1):76-80.
- FINE JP, GRAY RJ (1999) A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *Journal of the American Statistical Association* 1999, 94, Issue 446
- GARNHAM J, PANERAI RB, NAYLOR AR, EVANS DH (1999) Cerebrovascular response to dynamic changes in pCO₂. *Cerebrovascular diseases*, 1999 May-Jun;9(3):146-51.
- GILLER CA (1990) The frequency-dependent behavior of cerebral autoregulation. *Neurosurgery*, 1990 Sep;27(3):362-8.
- GILLER CA (1991) A bedside test for cerebral autoregulation using transcranial Doppler ultrasound. *Acta neurochirurgica* 1991;108(1-2):7-14

- 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*. 1993 May;32(5):737-41; discussion 741-2.
- GOLDSTEIN LB, (2003) Extracranial carotid artery stenosis. *Stroke* 2003; 34: 2767-2773
- GOOSKENS I, SCHMIDT EA, CZOSNYKA M, PIECHNIK SK, SMIELEWSKI P, KIRKPATRICK PJ, PICKARD JD.(2003), Pressure-autoregulation, CO2 reactivity and asymmetry of haemodynamic parameters in patients with carotid artery stenotic disease. A clinical appraisal. *Acta neurochirurgica*. 2003 Jul;145(7):527-32; discussion 532.
- GUR AY, BOVA I, BORNSTEIN NM (1996) Is impaired cerebral vasomotor reactivity a predictive factor of stroke in asymptomatic patients? *Stroke*. 1996 Dec;27(12):2188-90.
- Halliday A, Harrison M, Hayter E, et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2010 Sep 25;376(9746):1074-84.
- HAUBRICH C, KLEMM A, DIEHL RR, MÖLLER-HARTMANN W, KLÖTZSCH C. (2004) M-wave analysis and passive tilt in patients with different degrees of carotid artery disease, *Acta neurologica Scandinavica*. 2004 Mar;109(3):210-6..
- HEBERT JL, COIRAULT C, ZAMANI K, FONTAINE G, LECARPENTIER Y, CHEMLA D (1998) Pulse pressure response to the strain of the valsalva maneuver in humans with preserved systolic function. *Journal of Applied Physiology*, 1998 Sep;85(3):817-23.
- HETZEL A, BRAUNE S, GUSCHLBAUER B, DOHMS K (1999a) CO2 Reactivity Testing Without Blood Pressure Monitoring? *Stroke*. 1999 Feb;30(2):398-401.
- HETZEL A, BRAUNE S, GUSCHLBAUER B, DOHMS K, PRASSE A, LUCKING CH (1999) Multimodality monitoring during passive tilt and Valsalva maneuver under hypercapnia. *Journal of neuroimaging*. 1999 Apr;9(2):108-12.
- HETZEL A, BRAUNE S, GUSCHLBAUER B, DOHMS K, PRASSE A, LÜCKING CH (1997) Cerebral hemodynamics during tilt-table test and Valsalva maneuver. In: *New Trends in Cerebral Hemodynamics*. Edited by J.Klingelhöfer et al. Amsterdam: Elsevier Science. 624-631.
- HETZEL A, ECKENWEBER B, TRUMMER B, WERNZ M, SCHUMACHER M, VON REUTERN G.(1998) Colour-coded duplex sonography of preocclusive carotid stenoses. *Ultraschall in der Medizin* 1993 Oct;14(5):240-6.
- HETZEL A, REINHARD M, GUSCHLBAUER B, BRAUNE S. (2003) Challenging cerebral autoregulation in patients with preganglionic autonomic failure. *Clinical autonomic research*. 13(1):27-35
- 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. *Cerebrovascular diseases* 2002;14(1):22-6.

- HU HH, KUO TB, WONG WJ, LUK YO, CHERN CM, HSU LC, et al (1999) Transfer function analysis of cerebral hemodynamics in patients with carotid stenosis. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1999 Apr;19(4):460
- IMHOLZ BP, WIELING W, VAN MONTFRANS GA, WESSELING KH (1998) Fifteen years experience with finger arterial pressure monitoring: assessment of the technology, *Cardiovascular research*. 1998 Jun;38(3):605-16
- KHAFFAF N, KARNIK R, WINKLER WB, VALENTIN A, SLANY J (1994) Embolic stroke by compression maneuver during transcranial Doppler sonography. *Stroke*. 1994 May;25(5):1056-7.
- KLIJN CJ, KAPPELLE LJ, VAN HUFFELEN AC, VISSER GH, ALGRAA, TULLEKEN CA, VAN GIJN J. (2001) Recurrent ischemia in symptomatic carotid occlusion: prognostic value of hemodynamic factors. *Neurology*. 2000 Dec 26;55(12):1806-12.
- KLEISER B, WIDDER B (1992) Course of carotid artery occlusions with impaired cerebrovascular reactivity. *Stroke*. 1992 Feb;23(2):171-4.
- KLUYTMANS M, VAN DER GROND J, VAN EVERDINGEN KJ, KLIJN CJ, KAPPELLE LJ, VIERGEVER MA (1999) Cerebral hemodynamics in relation to patterns of collateral flow, *Stroke*. 1999 Jul;30(7):1432-9.
- KONTOS HA (1981) Regulation of the cerebral circulation. *Annual Review of Physiology*, 1981 78:397-407
- KONTOS HA, WEI EP, NAVARI RM, LEVASSEUR JE, ROSENBLUM WI, PATTERSON, et al (1978) Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension. *American Journal of Physiology*. 234, H371-H383
- KUO TB, CHERN CM, SHENG WY, WONG WJ, HU HH (1998) Frequency domain analysis of cerebral blood flow velocity and its correlation with arterial blood pressure. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 18, 311-318.
- KUSCHINSKY W (2001) Hirndurchblutung und Hirnstoffwechsel. In: *Lehrbuch der Physiologie*, 4. korrigierte Auflage. Edited by R Klinke, S Silbernagl. Stuttgart, New York: Thieme. 762-7.
- KUSCHINSKY W (1996) Regulation of cerebral blood flow: an overview. In: *Neurophysiological basis of cerebral blood flow control: An introduction*. Edited by S Mraovitch, R Sercombe. London: John Libbey. 245-249.
- 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*. 1994 Oct;25(10):1985-8.
- LASSEN NA (1974): Control of cerebral circulation in health and disease. *Circulation research* 1974 Jun;34(6):749-60.
- LIEBESKIND DS. Collateral circulation. *Stroke*. 2003 Sep;34(9):2279-84
- LINDEGAARD KF, LUNDAR T, WIBERG J, SJOBERG D, AASLID R, NORNES H (1987) Variations in middle cerebral artery blood flow investigated with noninvasive transcranial blood velocity measurements. *Stroke*. 18, 1025-30.

- LINDEN D, DIEHL RR (1996) Comparison of standard autonomic tests and power spectral analysis in normal adults. *Muscle & Nerve*, 1996 May;19(5):556-62.
- LIPPERT (2000) *Lehrbuch Anatomie*, 5. Auflage, Urban und Fischer, München – Jena 2000
- MARKUS H, CULLINANE M (2001) Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain: a journal of neurology*. 2001 Mar;124(Pt 3):457-67.
- MARKUS HS, HARRISON MJ (1992) Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke*. 1992; 23: 668-73
- MATTA BF, LAM AM, STREBEL S, MAYBERG TS (1995) Cerebral pressure autoregulation and carbon dioxide reactivity during propofol-induced EEG suppression. *British Journal of Anaesthesia*, 1995 Feb;74(2):159-63.
- 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 & clinical*. 2001 Aug 13;91(1-2):62-75.
- NEWELL DW, AASLID R, LAM A, MAYBERG TS, WINN HR (1994) Comparison of flow and velocity during dynamic autoregulation testing in humans. *Stroke*. 1994 Apr;25(4):793-7.
- PANERAI RB (1998) Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans--a review of measurement methods. *Physiological measurement*, 1998 Aug;19(3):305-38.
- PANERAI RB, JAMES MA, POTTER JF (1997) Impulse response analysis of baroreceptor sensitivity. *American Journal of Physiology*. 1997 Apr;272(4 Pt 2):H1866-75.
- PANERAI RB, RENNIE JM, KELSALL AW, EVANS DH (1998a) Frequency-domain analysis of cerebral autoregulation from spontaneous fluctuations in arterial blood pressure. *Medical & biological engineering & computing*. 1998 May;36(3):315-22.
- PANERAI RB, WHITE RP, MARKUS HS, EVANS DH (1998) Grading of Cerebral Dynamic Autoregulation from Spontaneous Fluctuations in Arterial Blood Pressure. *Stroke*. 1998 Nov;29(11):2341-6.
- PASSINO C, SLEIGHT P, VALLE F, SPADACINI G, LEUZZI S, BERNARDI L (1997) Lack of peripheral modulation of cardiovascular central oscillatory autonomic activity during apnea in humans. *American Journal of Physiology*, 1997 Jan;272(1 Pt 2):H123-9.
- PAULSON OB, STRANDGAARD S, EDVINSSON L (1990) Cerebral autoregulation. *Cerebrovascular & Brain Metabolism Reviews*, 1990 Summer;2(2):161-92.
- PHILLIS JW (1989) Adenosine in the control of the cerebral circulation. *Cerebrovascular & Brain Metabolism Reviews*, 1989 Spring;1(1):26-54
- PIEPGRAS DG, MORGAN MK, SUNDT TMJ, YANAGIHARA T, MUSSMAN LM (1988) Intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy. *Journal of*

- Neurosurgery, 1988 Apr;68(4):532-6.
- POECK, HACKE, (2001): Neurologie, 11. Auflage Springer-Verlag, München – Jena 2001
- REICH T, RUSINEK H (1989) Cerebral cortical and white matter reactivity to carbon dioxide. Stroke. 1989 Apr;20(4):453-7.
- Reinhard M, Roth M, Müller T, Czosnyka M, Timmer J, Hetzel A (2003), Cerebral autoregulation in carotid artery occlusive disease assessed from spontaneous blood pressure fluctuations by the correlation coefficient index. Stroke. 2003 Sep;34(9):2138-44. Epub 2003 Aug 14.
- REINHARD M, WEHRLE-WIELAND E, GRABIAK D, ROTH M, GUSCHLBAUER B, TIMMER J, WEILLER C, HETZEL A (2006). Oscillatory cerebral hemodynamics--the macro- vs. microvascular level. Journal of the neurological sciences. 2006 Dec 1;250(1-2):103-9. Epub 2006 Oct 2.
- REINHARD M, ROTH M, GUSCHLBAUER B, HARLOFF A, TIMMER J, CZOSNYKA M, HETZEL A (2005) Dynamic cerebral autoregulation in acute ischemic stroke assessed from spontaneous blood pressure fluctuations. Stroke. 2005 Aug;36(8):1684-9. Epub 2005 Jul 14.
- REINHARD M, ROTH M, MÜLLER T, GUSCHLBAUER B, TIMMER J, CZOSNYKA M, HETZEL A (2004). Effect of carotid endarterectomy or stenting on impairment of dynamic cerebral autoregulation. Stroke. 2004 Jun;35(6):1381-7. Epub 2004 Apr 15.
- REINHARD M, MÜLLER T, ROTH M, GUSCHLBAUER B, TIMMER J, HETZEL A (2003): Bilateral severe carotid artery stenosis or occlusion - cerebral autoregulation dynamics and collateral flow patterns. Acta Neurochirurgica (Wien). 2003 Dec;145(12):1053-9; discussion 1059-60. Epub 2003 Nov 3.
- REINHARD M, MÜLLER T, GUSCHLBAUER B, TIMMER J, HETZEL A (2003) Dynamic cerebral autoregulation and collateral flow patterns in patients with severe carotid stenosis or occlusion. Ultrasound in medicine & biology. 2003 Aug;29(8):1105-13.
- REINHARD M, MÜLLER 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. Physiological measurement, 2003 Feb;24(1):27-43.
- ROSS R.; (1999) Atherosclerosis--an inflammatory disease. The New England Journal of Medicine. 340(2):115-26.
- ROTHWELL PM, ELIASZIW M, GUTNOKOV SA, FOX AJ, TAYLOR DW, MAYBERG MR, WARLOW CP, BARNETT HJ (2003) Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration, Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. Lancet. 2003 Jan 11;361(9352):107-16.
- ROZET I, VAVILALA MS, LINDLEY AM, VISCO E, TREGGIARI M, LAM AM (2006), Autoregulation and CO2 reactivity in anterior and posterior cerebral circulation

during sevoflurane anesthesia. *Anesthesia and analgesia*. 2006 Feb;102(2):560-4.

- SANDERS JS, FERGUSON DW, MARK AL (1988) Arterial baroreflex control of sympathetic nerve activity during elevation of blood pressure in normal man: dominance of aortic baroreflexes. *Circulation*. 1988 Feb;77(2):279-88.
- SCHMIDT D, HETZEL A, GEIBEL-ZEHENDER A (2005) Retinal arterial occlusion due to embolism of suspected cardiac tumors -- report on two patients and review of the topic. *European journal of medical research*. 2005 Jul 29;10(7):296-304.
- SCHONDORF R (1993) New investigations of autonomic nervous system function. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 1993 Jan;10(1):28-38.
- SCHUMACHER M, GRAF E, GERDS T (2003) How to assess prognostic models for survival data: a case study in oncology. *Methodik der Information in der Medizin*. 2003;42(5):564-71.
- SILKE B, MCAULEY D (1998) Accuracy and precision of blood pressure determination with the Finapres: an overview using re-sampling statistics. *Journal of Human Hypertension*, 1998 Jun;12(6):403-9.
- SILVESTRINI M, VERNIERI F, PASQUALETTI P, MATTEIS M, PASARELLI F, TROISI E, CALTAGIRONE C (2000) Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *Journal of the American Medical Association*. 2000 Apr 26;283(16):2122-7.
- SOMERS VK, DYKEN ME, SKINNER JL (1993) Autonomic and hemodynamic responses and interactions during the Mueller maneuver in humans. *Journal of the autonomic nervous system*. 1993 Aug-Sep;44(2-3):253-9.
- SPETZLER RF, ROSKI RA, ZABRAMSKI J (1983) Middle cerebral artery perfusion pressure in cerebrovascular occlusive disease. *Stroke*. 1983 Jul-Aug;14(4):552-5.
- STATISTISCHES BUNDESAMT, www.statistik-bund.de
- STEINMEIER R, HOFMANN RP, BAUHUF C, HÜBNER U, FAHLBUSCH R (2002) Continuous cerebral autoregulation monitoring by cross-correlation analysis. *Journal of neurotrauma*. 2002 Oct;19(10):1127-38.
- STIFTUNG DEUTSCHE SCHLAGANFALLHILFE www.schlaganfall-hilfe.de
- STRIEBEL, *Die Anästhesie*, Schattauer, Stuttgart 2003
- TANAKA H, THULESIUS O (1993) Effect of temperature on finger artery pressure evaluated by volume clamp technique. *Clinical Physiology*, 1993 Sep;13(5):535-45.
- TIECKES FP, LAM AM, AASLID R, NEWELL DW (1995) Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements. *Stroke*. 1995 Jun;26(6):1014-9.
- URSINO M, GIULIONI M, LODI CA (1998) Relationships among cerebral perfusion pressure, autoregulation, and transcranial Doppler waveform: a modeling study. *Journal of Neurosurgery*. 1998 Aug;89(2):255-66.

- URSINO M, LODI CA (1997) A simple mathematical model of the interaction between intracranial pressure and cerebral hemodynamics. *Journal of Applied Physiology*. 1997 Apr;82(4):1256-69.
- VIROLAINEN J (1992) Use of non-invasive finger blood pressure monitoring in the estimation of aortic pressure at rest and during the Mueller manoeuvre. *Clinical Physiology*. 1992 Nov;12(6):619-28.
- WHITE RP, MARKUS HS (1997) Impaired dynamic cerebral autoregulation in carotid artery stenosis. *Stroke*. 1997 Jul;28(7):1340-4.
- Widder B., Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien, 5. aktualisierte und erweiterte Auflage; Springer; Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Honkong, London, Mailand, Paris, Tokio, 1999
- WIDDER B, KLEISER B, KRAPP H (1994) Course of cerebrovascular reactivity in patients with carotid artery occlusions. *Stroke*. 1994 Oct;25(10):1963-7.
- WIDDER B, PAULAT K, HACKSPACHER J, MAYR E (1986) Transcranial Doppler CO₂-test for the detection of hemodynamically critical carotid artery stenoses and occlusions. *European Archives of Psychiatry & Neurological Sciences*. 1986;236(3):162-8.
- ZHANG R, ZUCKERMAN JH, GILLER CA, LEVINE BD (1998) Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation in humans. *American Journal of Physiology*. 1998 Jan;274(1 Pt 2):H233-41.