

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie
– Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. E. B. Ringelstein –

**TCD-Profilung zur Diagnostik der zerebralen Mikroangiopathie von
CADASIL-Patienten**

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Anna Lena Fisse
aus Wuppertal
2013

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Martin A. Ritter

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Jörg Stypmann

Tag der mündlichen Prüfung: 13. Dezember 2013

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Neurologie

– Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. E. B. Ringelstein –

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Martin A. Ritter

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Jörg Stypmann

ZUSAMMENFASSUNG

TCD-Profilung zur Diagnostik der zerebralen Mikroangiopathie von CADASIL-Patienten

Fisse, Anna Lena

Es besteht ein Bedarf an breit verfügbaren Screening-Methoden als Alternative zur MRT zur Diagnostik von zerebralen Mikroangiopathien. Die transkraniale Dopplersonografie (TCD) ist dazu geeignet, denn sie erfasst funktionelle und dynamische Informationen über die Mikrozirkulation. Da sich Pulsatilitätsindex und Breath-Holding-Index nicht zur frühzeitigen, zuverlässigen Diagnostik von zerebralen Mikroangiopathien eignen, verwendeten wir die neuartige Methode des „TCD-Profilings“. Hierbei werden Dopplerspektren der Arteria cerebri media aus mehreren Herzzyklen gemittelt, und die maximal positive und negative Beschleunigung wird berechnet. Die Summe hieraus, benannt als TCD-Profilung coefficient (TPC), wurde für jedes Individuum in unserer Studie berechnet.

Ziel der Studie war nachzuweisen, ob der TPC sich auch zur Diagnostik einer speziellen Form der zerebralen Mikroangiopathie, der CADASIL-Erkrankung, eignet. Zusätzlich wurden Elastizitätsparameter Distensibilität, Compliance und Youngs Modulus sowie zentrale Blutdruckwerte der Probanden ermittelt, um festzustellen, ob diese einen Einfluss auf die zerebrale Mikrozirkulation hatten.

Die TPC-Werte von 10 CADASIL-Patienten wurden mit denen von 10 Kontrollen verglichen. Der TPC der CADASIL-Patienten war signifikant höher als der der Kontrollen, während Pulsatilitätsindex, Pulswellenanalyse und Elastizität der Arteria carotis keine Unterschiede in beiden Gruppen zeigten.

Die Eignung des TCD-Profilings zur Diagnostik einer zerebralen Mikroangiopathie konnte dadurch bestätigt werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 13. Dezember 2013

Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

TCD-Profiling zur Diagnostik der zerebralen Mikroangiopathie von
CADASIL-Patienten

in der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Münster

unter der Anleitung von Priv.-Doz. Dr. med. Martin A. Ritter

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt habe.

Münster, den 14. Dezember 2013

Anna Lena Fisse

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
Zerebrale Mikroangiopathien und CADASIL.....	1
Diagnostische Möglichkeiten.....	5
Möglichkeiten der transkraniellen Dopplersonografie (TCD).....	7
Ziele dieser Arbeit.....	13
Material und Methoden	15
Patienten und Probanden.....	15
Durchführung der Untersuchung.....	15
Anamnese.....	15
Messung des Blutdrucks und der Herzfrequenz.....	16
Ultraschalluntersuchung der Halsarterien.....	16
<i>a) Distensibilitätsmessungen</i>	16
<i>b) Ausschluss einer Stenose der Arteria carotis</i>	20
Messung der aortalen Pulswellengeschwindigkeit, des zentralen Blutdrucks und des Augmentationsindexes.....	20
TCD-Profiling.....	23
Breath-Holding test.....	28
MoCA.....	28
Laborchemische Untersuchungen.....	30
MRT-Untersuchung des Kopfes.....	30
Analyseparameter.....	30
Statistische Analyse.....	31
Ergebnisse	33
Vergleich von CADASIL-Patienten mit gesunden Kontrollen.....	33
Teilnehmer unserer Studie.....	33
TPC, andere Dopplerindizes, extrakranielle Gefäßsteifigkeit, MoCA, Wahlund-Score.....	35
Vergleich der TPC-Werte der CADASIL-Patienten mit den TPC-Werten von Patienten mit zerebraler Mikroangiopathie degenerativer Genese aus einer Pilotstudie von Ritter et al.	38
Korrelationsanalysen.....	39
Korrelation zwischen TPC und PWV, zentralem Blutdruck, BHI und Karotisindizes.....	39

Korrelation zwischen TPC und MRT-Veränderungen	42
Korrelation zwischen TPC und möglichen kardiovaskulären Risikofaktoren	42
Korrelation zwischen TPC und MoCA.....	44
Diskussion.....	45
Vergleich von CADASIL-Patienten mit gesunden Kontrollen	45
TPC, andere Dopplerindizes, extrakranielle Gefäßsteifigkeit, MoCA, Wahlund-Score	45
Vergleich der TPC-Werte der CADASIL-Patienten mit den TPC-Werten von Patienten mit zerebraler Mikroangiopathie degenerativer Genese aus einer Pilotstudie von Ritter et al.	47
Korrelationsanalysen	48
Korrelation zwischen TPC und PWV, zentralem Blutdruck, BHI und Karotisindizes..	48
Korrelation zwischen TPC und MRT-Veränderungen	49
Korrelation zwischen TPC und möglichen kardiovaskulären Risikofaktoren	50
Korrelation zwischen TPC und MoCA.....	51
Geeignete Schallfenster	52
Schlussfolgerungen und Perspektiven für die Zukunft	53
Literaturverzeichnis.....	55
Abbildungsverzeichnis	59
Tabellenverzeichnis	60
Lebenslauf.....	62
Danksagung.....	63

Anhang

- I Rohdaten der CADASIL-Patienten
- II Rohdaten der Kontrollgruppe

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Arteria carotis communis
AI	Augmentationsindex
AugP	Augmentationsdruck
BGL	Läsionen der Basalganglien in der MRT (basal ganglia lesions)
BHI	Breath-Holding-Index
BP	peripherer Blutdruck
CADASIL	cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukencephalopathy
CC	Compliance
D	enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit
DC	Distensibilität
DZM	degenerative zerebrale Mikroangiopathie
HF	Herzfrequenz
IMT	Intima-Media-Dicke (-Thickness)
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
MCA	Arteria cerebri media
MFV	mittlere Flussgeschwindigkeit (mean flow velocity)
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MRT	Magnetresonanztomographie
PI	Pulsatilitätsindex
PWV	aortale Pulswellengeschwindigkeit
RI	Resistanceindex
S	maximale systolische Strömungsgeschwindigkeit
TCD	transkranielle Dopplersonografie
TPC	TCD-Profiling coefficient
V _{mean}	durchschnittliche Strömungsgeschwindigkeit
WML	Läsionen der weißen Substanz in der MRT (white matter lesions)

Einleitung

Zerebrale Mikroangiopathien und CADASIL

Die zerebrale Mikroangiopathie ist Ursache von bis zu 20 % aller ischämischen Schlaganfälle [29]. Dabei sind in 90% der Fälle die kleinen penetrierenden Hirnarterien degenerativ verändert. Diese entspringen den großen Arterien des Subarachnoidalraumes und dringen in die Tiefe des Gehirns ein. Sie versorgen dort Hirnstamm, Basalganglien und die Marklager der Großhirnhemisphären. Dabei bilden sie kaum Anastomosen.

Eine zerebrale Mikroangiopathie führt zu Gefäßwandverdickungen dieser kleinen Hirnarterien [12].

Im fortgeschrittenen Stadium kann die Wandverdickung zum Verschluss der Gefäße führen. Folgen sind die sogenannten lakunären Infarkte oder eine Leukenzephalopathie im Versorgungsgebiet der betroffenen Gefäße. Die lakunären Infarkte sind scharf begrenzte, rundliche Substanzschäden von maximal 1,5 cm Durchmesser und liegen subkortikal. Bei der vaskulären Leukenzephalopathie kommt es zu unscharf begrenzten, teilweise konfluierenden Infarkten der weißen Substanz [29].

Je nach Ausprägung und Lokalisation der zerebralen Mikroangiopathie führt dies zu motorischen oder sensiblen Ausfällen, Gangstörungen, Sprachstörungen oder vaskulärer Demenz [29].

Eine zerebrale Mikroangiopathie kann durch verschiedene Ursachen hervorgerufen werden. Bei älteren Patienten ist die häufigste Ursache einer zerebralen Mikroangiopathie degenerativ [30]. Risikofaktoren für die Entwicklung einer degenerativen zerebralen Mikroangiopathie (DZM) sind höheres Alter sowie insbesondere Bluthochdruck und Diabetes mellitus mit Hyperinsulinismus [29, 30]. Daneben existieren allerdings zahlreiche weitere Erkrankungen, die zu zerebralen Mikroangiopathien führen.

Die verschiedenen Ursachen für eine zerebrale Mikroangiopathie sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Klassifikation der zerebralen Mikroangiopathien [30]

Beim älteren Menschen (ischämisch und hämorrhagisch) <ul style="list-style-type: none">- Degenerative Mikroangiopathie (mit Lipohyalinose) *- Zerebrale Amyloidangiopathie (CAA) * *
Vaskulitiden mit Mikroangiopathie (beim Älteren und Jugendlichen) <ul style="list-style-type: none">- Primäre ZNS-Vaskulitis- Systemische Vaskulitiden mit ZNS-Beteiligung- Andere inflammatorische Mikroangiopathien des ZNS (z. B. Köhlmeier-Degos-Syndrom)
Beim Jugendlichen (ischämisch und hämorrhagisch) <ul style="list-style-type: none">- Endotheliopathien * * *<ul style="list-style-type: none">• Gestose, Eklampsie, HELLP-Syndrom, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom• Susac-Syndrom- Genetisch bedingte Syndrome<ul style="list-style-type: none">• CADASIL (Zerebral autosomal dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie)• MELAS (Mitochondrien Enzephalomyopathie, Lactatacidose und Schlaganfall-ähnliche Episoden) oder andere mitochondriale Enzephalopathien• AD-RVLC (autosomal dominante retinale Vaskulopathie mit zerebraler Leukodystrophie)• HEMID (hereditäre Multiinfarkt-Demenz)• CARASIL/Maeda-Syndrom (Zerebral autosomal rezessive Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie)• Fabry-Erkrankung

- PADMAL (spontane autosomal dominante Mikroangiopathie und Leukenzephalopathie)
- COL4A1 (Mutationen im Kollagen 4-A1-Gen) *

* Die häufigste Art von zerebralen Mikroangiopathien des älteren Menschen manifestiert sich mit Gangstörungen, häufigen Stürzen, geistiger Verlangsamung, leichter exekutiver Dysfunktion, rezidivierenden leichten Schlaganfällen oder lakunären Syndromen aufgrund von kleinen pseudozystischen Infarkten und ungleichmäßiger, konfluenter ischämischer Leukenzephalopathie. Diese Art von Krankheit wird „degenerative zerebrale Mikroangiopathie“ (DZM) genannt. Typische prädisponierende Risikofaktoren sind Bluthochdruck und höheres Alter, sowie fast alle anderen vaskulären Risikofaktoren.

* * Diese Entitäten führen vorzugsweise, aber nicht ausschließlich, zu Hirnblutungen.

* * * Die Endotheliopathien sind sporadische Störungen, während die genetisch bedingten Syndrome angeborene, vererbliche Erkrankungen sind.

Ursache für eine zerebrale Mikroangiopathie kann auch eine erbliche Erkrankung sein.

1993 wurde erstmals die Erkrankung CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukencephalopathy) beschrieben [9]. Hierbei handelt es sich um die häufigste erbliche Form einer Erkrankung mit Schlaganfall und kognitiver Beeinträchtigung [6]. Sie ist insgesamt jedoch selten und für weniger als 5% der zerebralen Mikroangiopathien verantwortlich [29].

Zur klinischen Ausprägung kommt es in der Regel zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Die Betroffenen leiden im Anfangsstadium meist unter einer Migräne mit Aura. Im weiteren Verlauf erleiden die Patienten subkortikale Schlaganfälle

und es kommt zu einer langsam progredienten vaskulären Demenz, affektiven Störungen und Apathie. Die Ausprägung der Symptome variiert jedoch stark [6]. Die Ursache für die Assoziation von CADASIL mit migräneartigen Kopfschmerzen ist noch ungeklärt [19].

Ursache der Erkrankung CADASIL ist eine genetische Veränderung des Gens Notch3. Dieses Gen reguliert Stoffwechselwege in der Entwicklung der meisten Wirbeltiere. Besonders in Zellen glatter Muskulatur, vor allem in kleinen Arterien, scheint die Mutation des Notch3-Gens eine Überexpression einer extrazellulären Rezeptordomäne zu bewirken und so die Struktur und Funktion dieser Muskelzellen zu beeinträchtigen [6]. Die genauen Abläufe dieses Stoffwechselweges sind jedoch noch unbekannt.

Die zerebrale Mikroangiopathie äußert sich letztendlich in einer Wandverdickung der Blutgefäße durch eine Hyalinose der Lamina media, Fibrosierung der Intima und Adventitia, eine Aufspaltung der Lamina elastica interna, eine Erweiterung der Virchow-Robin-Räume, sowie Mikroatheromen mit Thrombosen [30].

Eine Gefäßwandverdickung führt unabhängig von der Ursache der Wandverdickung zu einer erhöhten Gefäßsteifigkeit.

Um die pathophysiologischen Prozesse erhöhter Gefäßsteifigkeit zu verstehen, dienen verschiedene vereinfachende Modelle, zum Beispiel das Windkesselmodell: Der Gefäßbaum des Menschen dient hier zur Weiterleitung des Blutes vom Herzen zum Endorgan, wobei die großen Gefäße eine andere wichtige Funktion erfüllen: Durch die Elastizität der Gefäße wird aus dem pulsatilen Fluss, der durch den rhythmischen Ausstoß des Herzens entsteht, ein annähernd kontinuierlicher Fluss erzeugt. Die Druckdifferenz zwischen Systole und Diastole wird verringert.

In der Realität sind diese beiden Funktionen, Leitung und Dämpfung, nicht voneinander getrennt, sondern in den Gefäßabschnitten parallel vorhanden. Die dämpfenden Eigenschaften nehmen jedoch zur Peripherie hin ab.

Die Pulswelle, mit der sich der vom Herzen aufgebaute Druck im Gefäßsystem ausbreitet, hat in Abhängigkeit von der Gefäßsteifigkeit eine unterschiedliche Geschwindigkeit: Je steifer die Gefäße, desto höher ist die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) [17].

Im arteriellen Gefäßbaum ergeben sich an Orten mit Impedanzänderung Reflexionen der Pulswelle, beispielsweise an Bifurkationen der kleinen Arterien. Diese Reflexionen laufen mit der PWV zurück in Richtung des Herzens und addieren sich dort auf den bestehenden Blutdruck. Je nachdem, wie schnell die PWV ist, trifft die reflektierte Pulswelle in der Systole oder der Diastole am Herzen ein: Ist sie beispielsweise durch eine erhöhte Steifigkeit der Arterien schnell, trifft sie noch in der Systole am Herzen ein und erhöht dort den systolischen Blutdruck (Pulsdruckamplifikation) [26].

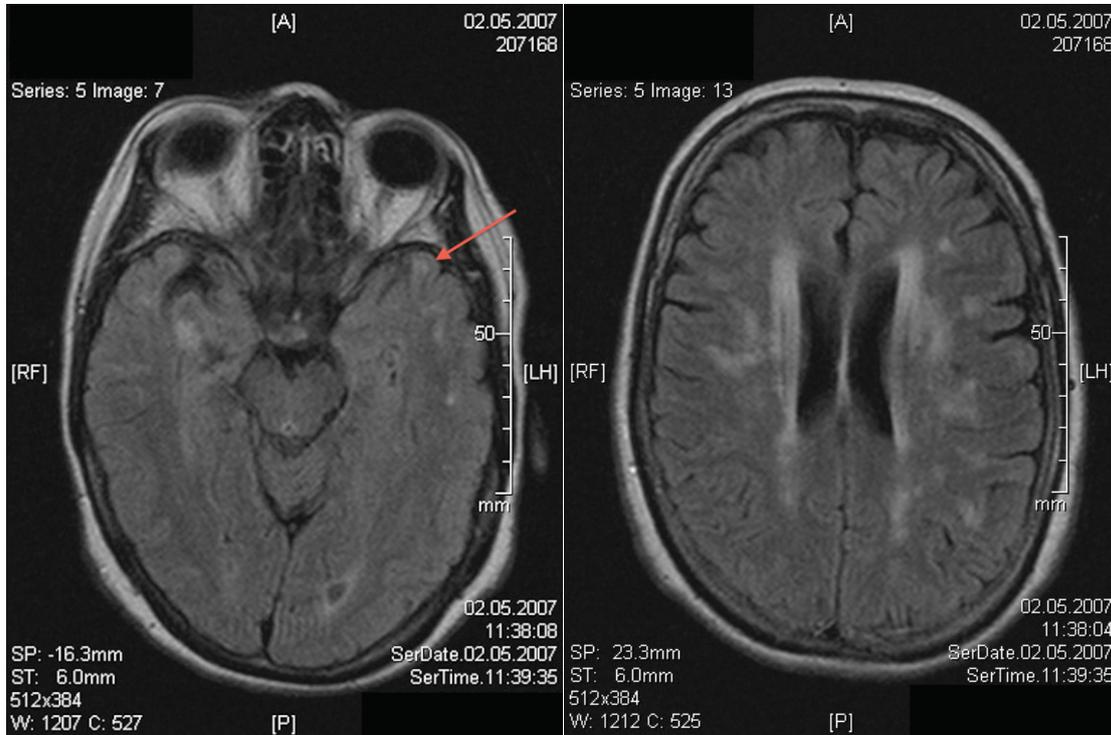
Die durch die reflektierte Druckwelle erzeugte Zunahme des zentralen Blutdrucks nennt man Augmentationsdruck (AugP). Den relativen Anteil dieses Augmentationsdrucks am Pulsdruck nennt man Augmentationsindex (AI).

Die Reflexionen der Pulswelle hängen unter anderem ab von Geometrie und Anzahl der Bifurkationen des Gefäßbaumes, von der PWV, der Körpergröße, dem Geschlecht, der Herzfrequenz, der linksventrikulären Funktion, der endothelialen Dysfunktion und dem peripherem Widerstand [2].

Diagnostische Möglichkeiten

Der Goldstandard zur Diagnose von CADASIL bei klinischer Verdachtsdiagnose ist die Magnetresonanztomographie (MRT). Hier gelingt der Nachweis von Signalhyperintensitäten vor allem periventrikulär und in der weißen Substanz, besonders auch im vorderem Teil der Temporallappen [6] (Abbildung 1).

Abbildung 1: MRT Schädel transversal, FLAIR-Sequenz. Aufnahmen einer 69-jährigen CADASIL-Patientin unserer Studie: Es finden sich periventrikulär, subkortikal und am Temporalpol (Pfeil) gelegene, teilweise konfluierende Marklagergliosen. Die Hirnrinde ist unauffällig.



Nachteile einer MRT-Untersuchung sind der hohe technische, zeitliche und ökonomische Aufwand sowie eine nicht flächendeckende Verfügbarkeit. Außerdem eignet sich die MRT-Untersuchung nicht zur funktionellen Darstellung der Durchblutung [33].

Die transkranielle Dopplersonografie (TCD) stellt hier eine gute Alternative dar. Sie ist einfach und schnell durchzuführen. Sie ist flexibel, da die Geräte klein und mobil sind. Sie ist außerdem leicht zu erlernen. Da es sich um eine Ultraschalluntersuchung handelt, entstehen für die Patienten keine bekannten Risiken oder Nebenwirkungen.

Insbesondere zur Erfassung der Funktion der Durchblutung ist die TCD gut geeignet, da sie die Fließeigenschaften des Blutes direkt abbildet.

Möglichkeiten der transkraniellen Dopplersonografie (TCD)

Die TCD wurde erstmals 1982 von Aaslid et al. [1] beschrieben. Sie nutzt den Dopplereffekt. Dieser beruht auf der Tatsache, dass das fließende Blut die gemessene reflektierte Sendefrequenz verändert, weil es in Bewegung ist. Diese Dopplereffektverschiebung ist umso größer, je schneller das Blut fließt. Man kann mit der Dopplersonografie so die Blutflussgeschwindigkeit messen.

Die TCD nutzt geringe Sendefrequenzen (1-2 MHz), um den Schädelknochen zu durchdringen. Dies geschieht zur Untersuchung der Arteria cerebri media am besten durch ein temporales Knochenfenster. Dort ist der Schädelknochen vergleichsweise dünn. Trotzdem bleibt in bis zu 30% der Fälle die Untersuchung erfolglos, da kein nutzbares Schallfenster gefunden wird [3].

Um die intrakraniellen Arterien voneinander unterscheiden zu können, ist neben der Flussrichtung und -geschwindigkeit die Kenntnis der Schalltiefe wichtig. Daher sind gepulste Schallemission und -empfang nötig. Hierbei dient das Ultraschallelement abwechselnd als Sender und Empfänger. Aus der Zeit, die der reflektierte Schall benötigt, wieder an der Sonde einzutreffen, kann die Schalltiefe berechnet werden.

Die Arterien der Hirnbasis stehen mit den kleinen, krankhaft veränderten Arterien und Arteriolen in direkter Verbindung. Sie bilden ein System kommunizierender Röhren. Daher spiegeln sich veränderte Fließeigenschaften des Blutes in den kleinen Gefäßen auch in den Fließeigenschaften der weiter proximal gelegenen Gefäßabschnitten wider [18].

Diese proximal gelegenen Hirnbasisarterien sind mit der TCD untersuchbar.

Die oben genannten Veränderungen bei einer zerebralen Mikroangiopathie wie Fibrosierung und Hyalinose bewirken eine Elastizitätsminderung der kleinen

Gefäße. Bei einer Druckerhöhung in der Systole des Herzzyklus dilatieren daher die Gefäße schlechter und es kommt zu einem beschleunigten systolischen Blutfluss in den betroffenen Gefäßabschnitten. Diastolisch kommt es zu einer erniedrigten Blutflussgeschwindigkeit [36]. Ebenso kommt es durch die erhöhte Gefäßsteifigkeit zu einem schnelleren systolischen Anstieg sowie diastolischen Abfall der Flussgeschwindigkeiten (positive und negative Beschleunigung).

Häufig werden zur Evaluation der Strömungscharakteristika in der TCD der Pulsatilitätsindex nach Gosling u. King (PI) oder andere Indizes verwendet. Der PI ergibt sich aus der Differenz von maximaler systolischer (S) und enddiastolischer (D) Strömungsgeschwindigkeit im Verhältnis zur durchschnittlichen Geschwindigkeit (V_{mean}) [5]:

$$PI = (S-D)/V_{\text{mean}}$$

Die Beurteilung der Pulsatilität ermöglicht einen Rückschluss auf den peripheren Gefäßwiderstand. Bei einem erhöhten Gefäßwiderstand, wie z. B. bei einer zerebralen Mikroangiopathie, kommt es zur Erhöhung der Pulsatilität.

Abbildungen 2 und 3 zeigen jeweils zwei Beispiele zur Berechnung des Pulsatilitätsindexes:

Es sind zwei Ausschnitte der kontinuierlich aufgezeichneten Hüllkurven der TCD zweier Teilnehmer unserer Studie gezeigt. Die Einheit der Flussgeschwindigkeit ist cm/s. Zur Berechnung des PI wurde die maximale systolische Strömungsgeschwindigkeit und die enddiastolische Geschwindigkeit abgelesen und die durchschnittliche Geschwindigkeit über mehrere Herzzyklen berechnet.

In Abbildung 3 ist die Pulsatilität größer als in Abbildung 2.

Abbildung 2: Berechnung des Pulsatilitätsindex.

Der PI wird nach der Formel $PI = (S-D)/V_{\text{mean}}$ berechnet:

$$PI = (77 \text{ cm/s} - 37 \text{ cm/s}) / 53 \text{ cm/s} = 0,75$$

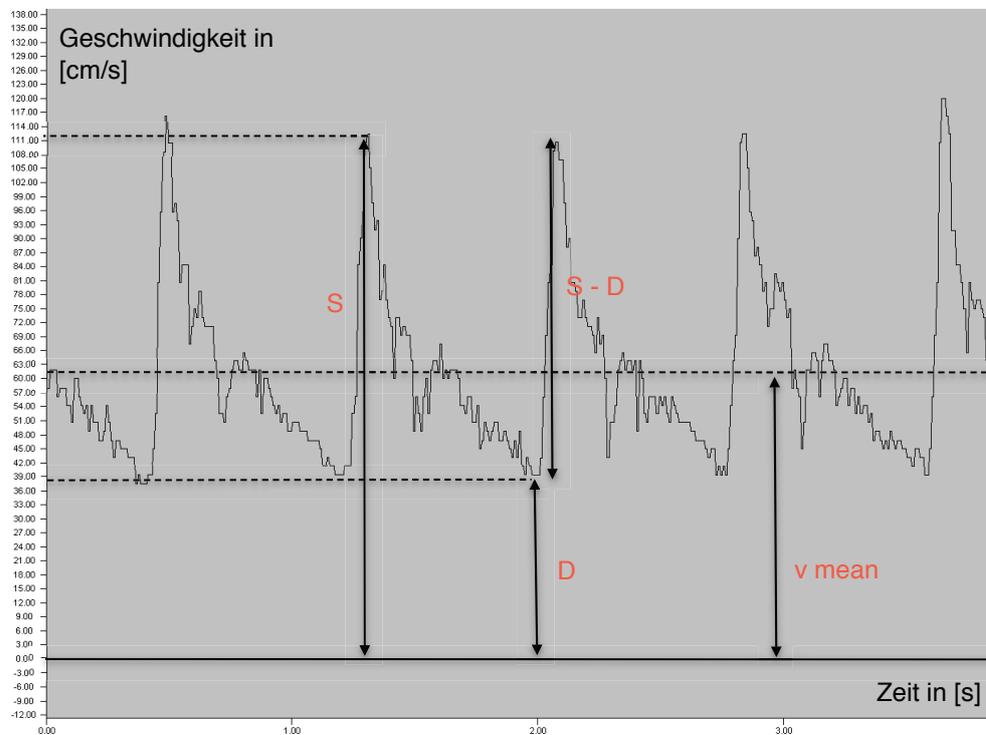


Abbildung 3: Berechnung des Pulsatilitätsindex. $PI = (112 \text{ cm/s} - 38 \text{ cm/s}) / 61 \text{ cm/s} = 1,21$

Neben der Gefäßsteifigkeit beeinflussen aber auch andere Faktoren die Form der zerebrovaskulären Flussprofile. Eine Verminderung der diastolischen Strömungsgeschwindigkeit kann z. B. auch bei kardialen Anomalitäten wie einer Bradykardie, verminderter kardialer Auswurfraction, vermindertem Herzminutenvolumen und Aortenklappeninsuffizienz auftreten. Bei gesteigertem Hirndruck ist der PI ebenfalls erhöht. Ebenso bei vor- oder nachgeschalteten Stenosen oder vor einer arteriovenösen Fistel. In diesen Fällen ist der zerebrovaskuläre Widerstand verändert, ohne dass eine zerebralen Mikroangiopathie vorliegt [36].

Des Weiteren wurde eine Abhängigkeit des PI vom Alter des Patienten, Hämatokrit, CO₂-Partialdruck, O₂-Partialdruck, Blutviskosität, Turbulenzen, zerebralem Metabolismus und Hirnaktivität beschrieben [20].

Der PI ist also sehr unspezifisch zur Diagnostik einer zerebralen Mikroangiopathie.

Einige vorherige Versuche, durch Ermittlung des PI frühzeitig zerebrale mikroangiopathische Veränderungen zu erkennen, blieben erfolglos. In einer Studie von Lee et al. zeigte sich der PI bei Patienten mit diabetischer zerebraler Mikroangiopathie nur in fortgeschrittenen Stadien erhöht [18]. Bei CADASIL-Patienten wurde ein dem PI verwandter Index, der Resistanceindex (s. S. 30), als nicht verändert beschrieben [28].

Der PI scheint angesichts dieser verschiedenen Erfahrungen kein zuverlässiger Parameter zur Diagnostik einer zerebralen Mikroangiopathie zu sein.

Ein anderes Maß zur Charakterisierung der Fließeigenschaften des Blutes mittels TCD ist die Messung der zerebrovaskulären Reservekapazität der Gefäße.

Diese ist ein Maß für die verbliebene Dilatationsfähigkeit der intrazerebralen Arteriolen.

Es existieren zahlreiche Möglichkeiten, die zerebrovaskuläre Reservekapazität dopplersonografisch zu messen. Alle setzen die Stimulation der intrazerebralen Arterien zur Dilatation voraus.

Eine Möglichkeit ist der „Breath-Holding test“. Hierbei wird durch Luftanhalten eine Hyperkapnie bei den Patienten hervorgerufen. Physiologischerweise kommt es dann zu einer Vasodilatation der Hirnarterien. Diese wird vermittelt über einen pH-Wert-Abfall, welcher zu einer Hyperpolarisation mit Aktivierung von Kalium-Kanälen und einer Inaktivierung von Kalzium-Kanälen führt. Durch den verminderten Kalzium-Spiegel intrazellulär sinkt der Tonus der vaskulären Muskelzellen [28].

Für die Messung der Dilatationsfähigkeit wird der Patient aufgefordert mindestens 30 Sekunden lang aus mittlerer Atemlage die Luft anzuhalten. Währenddessen, sowie kurze Zeit vorher und einige Zeit nach dem Luftanhalten wird die Doppler-Hüllkurve der Blutflussgeschwindigkeiten aufgezeichnet.

Aus dem relativen Anstieg der Blutströmungsgeschwindigkeit (v) ergibt sich der Breath-Holding-Index nach Markus u. Harrison (BHI) [36].

$$\text{BHI} = \frac{V_{\text{Apnoe}} - V_{\text{Ruhe}}}{V_{\text{Ruhe}} * t_{\text{Apnoe}}} * 100$$

Die Messung der zerebrovaskulären Reservekapazität mittels BHI gestaltet sich besonders einfach, da keinerlei zusätzliche Hilfsmittel erforderlich sind.

Eine andere Möglichkeit, die zerebrovaskuläre Reservekapazität zu messen, ist der CO₂-Test. Hierbei wird der endexpiratorische CO₂-Anteil in der Atemluft mittels eines an einer Beatmungsmaske angeschlossenen Kapnometers gemessen. Als Dilatationsstimulus wird der CO₂-Anteil in der Atemluft erhöht. Die gemessene Zielgröße beim CO₂-Test ist z. B. die normierte CO₂-Reaktivität (relativer Anstieg der mittleren Strömungsgeschwindigkeit während Erhöhung des CO₂-Anteils der Atemluft um 1%) [36].

Auch durch intravenöse Gabe eines Karboanhydrasehemmers kann die zerebrovaskuläre Reservekapazität gemessen werden. Hierzu wird Acetazolamid (z. B. Diamox®) injiziert, welches den CO₂-Partialdruck im Blut erhöht.

Patienten mit degenerativer zerebraler Mikroangiopathie [22, 34, 36] und auch Patienten mit CADASIL [28] wiesen in vorherigen Studien eine beeinträchtigte zerebrovaskuläre Reservekapazität auf.

Jedoch ist die Möglichkeit, mikroangiopathische Veränderungen mittels Messung der zerebrovaskulären Reservekapazität zu detektieren, bisher als nicht befriedigend beschrieben worden. Widder sah die Ursache darin, dass die zerebrovaskuläre Reservekapazität bei zerebralen Mikroangiopathien lediglich auf 30-50% des Normalen vermindert ist und dass es große Überschneidungsbereiche mit nicht vaskulär erkrankten Patienten gibt [36].

Außerdem zeigten Studien an Patienten mit arteriellem Bluthochdruck und zerebraler Mikroangiopathie, dass die CO₂-Reaktivität der zerebralen Gefäße nicht mit dem Ausmaß der Mikroangiopathie korrelierte [4].

Es wurde daher sogar bereits vermutet, dass sich die TCD generell nicht zur Untersuchung von CADASIL-Patienten eignet [34].

Eine neue Möglichkeit, die Flusskurven der TCD auszuwerten, ist die Methode des TCD-Profilings:

Hierbei werden die aufgezeichneten Dopplerfrequenzen mehrerer Herzzyklen gemittelt und normiert: Die mittlere Flussgeschwindigkeit (MFV) in der Arteria cerebri media (MCA) wird berechnet. Der errechneten MFV wird der Wert 100% zugewiesen und die absoluten Flussgeschwindigkeiten zu allen Zeitpunkten werden als Prozent der MFV ausgedrückt.

Dann werden aus den Veränderungen dieser normierten Flussgeschwindigkeiten entsprechende Flussbeschleunigungen berechnet.

Der Blutfluss in der MCA wird über den Betrag aus maximal negativer und positiver Beschleunigung charakterisiert. Der Betrag wird TCD-Profilings coefficient (TPC) genannt und soll als Parameter zur Evaluation der TCD dienen.

Diese Methode wurde erstmals von Ritter et al. 2010 beschrieben [31].

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mit dieser Evaluationsmethode möglichst frühzeitig und eindeutig die veränderten Fließeigenschaften des Blutes abzubilden, die durch die zerebrale Mikroangiopathie hervorgerufen werden.

Es wurde bereits im Rahmen einer Pilotstudie an 15 älteren Patienten mit asymptomatischer zerebraler Mikroangiopathie gezeigt, dass der TPC bei Patienten mit zerebraler Mikroangiopathie größer ausfällt als bei Normalpersonen [31].

Um zu prüfen, ob sich die Methode des TCD-Profilings zur Diagnostik einer zerebralen Mikroangiopathie eignet und zuverlässigere Ergebnisse als PI und BHI einbringt, nutzten wir für diese Arbeit das TCD-Profilings zur Auswertung der Dopplerspektren.

Ziele dieser Arbeit

Wir postulierten, dass die Methode der Evaluation der transkraniellen Dopplersonografie mittels TCD-Profilings coefficient (TPC) sich zur Differentialdiagnostik von CADASIL in Abgrenzung zu zerebralen Mikroangiopathien degenerativer Genese eignet.

Die Dauer der Schädigung bei einer genetisch bedingten Erkrankung ist lebenslang. Daher erwarteten wir, dass der TPC bei den CADASIL-Patienten möglicherweise höher ausfällt als bei Patienten mit degenerativer zerebraler Mikroangiopathie.

Außerdem nahmen wir an, dass andere Dopplerindizes wie der Pulsatilitätsindex nicht verändert sind und dass der BHI als Screening-Instrument zu grob ist.

Des Weiteren untersuchten wir, ob der TPC mit der Steifigkeit der extrakraniellen Arterien (Arteria radialis und carotis) korreliert. Unser Interesse hieran beruhte auf zweierlei Gründen:

Bisher wurde nachgewiesen, dass eine erhöhte Steifigkeit großer extrakranieller Gefäße zur Pathophysiologie von kardiovaskulären Erkrankungen wie

Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit, Schlaganfall, Demenz und Niereninsuffizienz beiträgt [25].

Außerdem wird diskutiert, ob Patienten mit CADASIL eine gestörte Funktion der extrakraniellen Arterien aufweisen. Denn es wurde ein Zusammenhang zwischen systemischer Gefäßsteifigkeit und zerebraler Mikroangiopathie in einer Studie an Patienten mit lakunären Infarkten und zerebraler Mikroangiopathie beschrieben [13]. In einer Studie an CADASIL-Patienten wurde andererseits nur ein geringer Zusammenhang gesehen [22].

Bei einer systemisch erhöhten Gefäßsteifigkeit müssten sowohl TPC als auch die Parameter der extrakraniellen Steifigkeit verändert sein. Andererseits sind Patienten mit CADASIL meist jünger als Patienten mit degenerativer zerebraler Mikroangiopathie, weswegen die systemische Gefäßwandsteife niedriger sein könnte.

Aufgrund der erheblichen möglichen Wechselwirkungen von extrakraniellen Pathologien auf intrakranielle Flussprofile war es wichtig, den möglichen Einflussfaktor der systemisch erhöhten Gefäßsteifigkeit zu kontrollieren.

Wir nahmen außerdem an, dass übliche kardiovaskuläre Risikofaktoren auch Risikofaktoren für einen erhöhten TPC sind.

Material und Methoden

Patienten und Probanden

Im Rahmen der Studie wurden zehn CADASIL-Patienten aus dem Patientenstamm der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster sowie zehn gefäßgesunde Personen als Kontrollen im Zeitraum von März 2011 bis Februar 2012 untersucht.

Der Nachweis der CADASIL-Erkrankung bestand bei allen Patienten durch eine genetische Untersuchung. Die Diagnose der Erkrankung war zwischen 15 Jahren und unter einem Jahr vor dem Untersuchungszeitraum gestellt worden. Verwandtschaft unter den untersuchten Patienten bestand bei zweien.

Bei allen Kontrollprobanden wurden Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, periphere arterielle Verschlusskrankheit, sowie vorausgehende Hirninfarkte ausgeschlossen.

Durchführung der Untersuchung

Den Untersuchungen wurde eine schriftliche Einverständniserklärung vorausgesetzt. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster genehmigt (Aktenzeichen: 5 VI Nabavi). Die Datenerfassung erfolgte durch den immer selben Untersucher und wurde unter standardisierten Bedingungen an jeweils einem Tag durchgeführt. Die beschriebenen Untersuchungen erfolgten in Rückenlage der Probanden.

Anamnese

Zunächst erfolgte die Erhebung von klinisch-anamnestischen Daten. Diese wurden eigen- und fremdanamnestisch erhoben und umfassten neben Größe und Gewicht

Rauchverhalten, Vorerkrankungen und medikamentöse Therapie, sowie bei den CADASIL-Patienten eine Kopfschmerzanamnese nach den Migränekriterien der International Headache Society [37].

Messung des Blutdrucks und der Herzfrequenz

Während der Untersuchungen wurden regelmäßig der periphere Blutdruck (BP) und die Herzfrequenz (HF) der Probanden gemessen. Das Monitoring von BP und HF erfolgte indirekt und automatisch mit den Überwachungsmonitoren der Reihe Infinity Delta (Dräger Medical, Lübeck, Deutschland) der Stroke Unit des Universitätsklinikums Münster. Die Messungen wurden in drei- bis fünfminütigem Abstand durchgeführt.

Ultraschalluntersuchung der Halsarterien

Eine Möglichkeit, die extrakranielle Gefäßsteifigkeit direkt bildgebend zu untersuchen, besteht darin, die Gefäße lokal per Ultraschall zu begutachten.

a) Distensibilitätsmessungen

Es gibt verschiedene Indizes, welche die elastischen Eigenschaften einer Gefäßwand beschreiben. Diese beruhen auf den druckabhängigen Veränderungen des Gefäßdurchmessers in Systole und Diastole als Maß für die Steifigkeit [24, 26] (Abbildung 4):

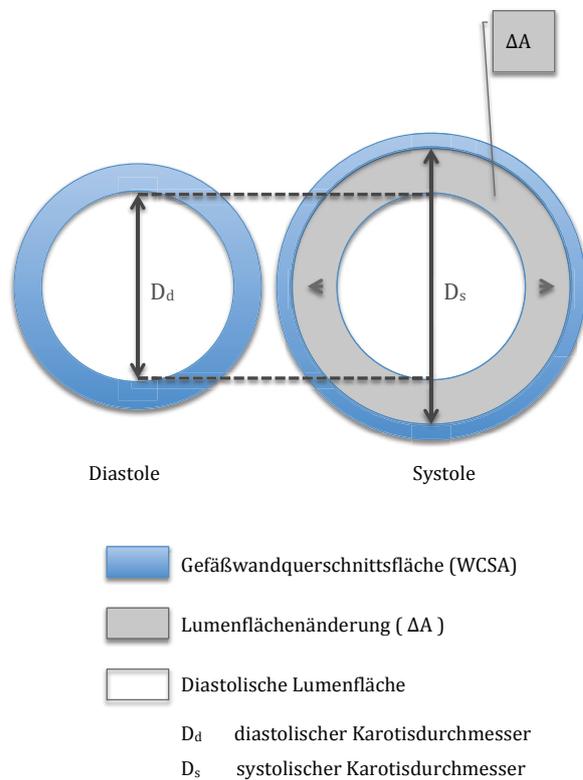


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Veränderung der Gefäßwandquerschnittsfläche, der diastolischen Lumenfläche und der Lumenflächenänderung bei einem Pulsschlag

Die Compliance (CC) beschreibt die absolute Lumenflächenänderung während der Systole bei einem bestimmten Druck und die Distensibilität (DC) stellt die relative Lumenflächenänderung dar:

$$\text{Compliance} = \Delta A / \Delta P \quad [\text{mm}^2 / \text{mmHg}]$$

$$\text{mit Lumenflächenänderung } \Delta A = \pi(D_{\text{systolisch}}^2 - D_{\text{diastolisch}}^2) / 4 \quad [\text{mm}^2]$$

$$\text{und Innendurchmesseränderung } \Delta D = D_{\text{systolisch}} - D_{\text{diastolisch}} \quad [\text{mm}]$$

$$\text{wobei } \Delta P = BP_{\text{systolisch}} - BP_{\text{diastolisch}} \quad [\text{mmHg}]$$

$$\text{Distensibilität} = \Delta A / (\Delta P * A) \quad [/ \text{mmHg}]$$

Der Youngs Modulus beschreibt die Druckveränderung pro Flächeneinheit, die für eine theoretische 100%-ige Dehnung der Arterie nötig wäre:

Youngs Modulus = $(3(1+A/WCSA))/DC$ [mmHg]

wobei WCSA (=wall cross sectional area = Gefäßwandquerschnittsfläche) =

$$\pi(D_e^2 - D_{\text{diastolisch}}^2)/4 \text{ [mm}^2\text{]}$$

und $D_e = D_{\text{diastolisch}} + 2 \cdot \text{IMT}$ (IMT= Intima-Media-Dicke in mm) [mm]

und $D_{\text{diastolisch}}$ = gemessener diastolischer Karotisinnendurchmesser [mm]

Die Messung der benötigten Variablen für die genannten Indizes erfolgte durch eine Ultraschalluntersuchung der Arteria carotis.

Dazu nutzten wir das Ultraschallgerät Logiq S6 (GE Healthcare, Solingen, Deutschland) mit einem 10L-Linearschallkopf.

Es wurde an beiden Körperseiten jeweils an drei Stellen der Arteria carotis communis (ACC) die Intima-Media-Dicke (IMT) gemessen (Abbildung 5). Aus diesen sechs Messwerten pro Teilnehmer wurde der Mittelwert berechnet und für die weiteren Analysen verwendet.



Abbildung 5: Messung der IMT

Außerdem wurde der systolische und diastolische Durchmesser beider Karotisarterien bestimmt. Hierzu wurden auf jeder Körperseite im M-Mode fünf Herzzyklen ausgemessen (Abbildung 6). Es wurde ebenfalls der Mittelwert der Messungen beider Seiten für die Berechnungen verwendet.

Die begleitende Aufzeichnung eines Elektrokardiogrammes erlaubte die Messung systolischer Werte zum Zeitpunkt des Endes der R-Zacke und enddiastolischer Werte in der Mitte der T-Welle.

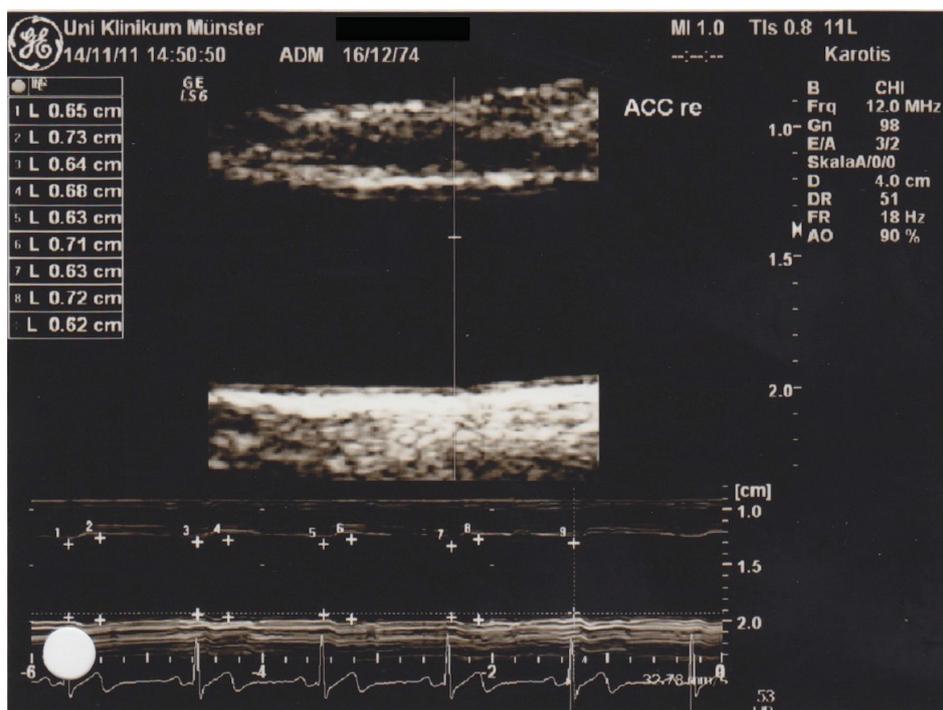


Abbildung 6: Messung des Karotisdurchmessers in Systole und Diastole

Die Angabe der Compliance erfolgte mit der Einheit mm^2/mmHg , die Angabe der Distensibilität in $1/\text{mmHg}$ und die Angabe des Youngs Modulus in mmHg .

O'Rourke et al. [26] haben sich mit der Definierung von Referenzwerten für die Distensibilitätsparameter beschäftigt. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Referenzwerte in Abhängigkeit des verwendeten Patientenkollektivs, z. B. dem Gesundheitszustand, dem Alter und dem Geschlecht gewählt werden sollten. Ein eindeutiger Referenzwert ist nicht beschrieben. Es wurden bisher durchschnittliche Werte der Karotisdistensibilität von $0,0002 - 0,068 /\text{mmHg}$ gefunden; Durchschnittliche Werte der Compliance lagen zwischen $0,18$ und $0,009$

mm²/mmHg; Der durchschnittliche Wert des Youngs Modulus lag bei 5085 mmHg [26].

b) Ausschluss einer Stenose der Arteria carotis

Im Karotisultraschall wurden Stenosen der Halsschlagadern durch Darstellung im B-Bild ausgeschlossen.

Messung der aortalen Pulswellengeschwindigkeit, des zentralen Blutdrucks und des Augmentationsindexes

Als weitere Parameter zur Abschätzung der systemischen Gefäßsteifigkeit wurden die aortale Pulswellengeschwindigkeit, der zentrale Blutdruck und der Augmentationsindex (s. S. 5) gemessen. Hierzu nutzten wir das Gerät und die Software SphygmoCor, Version 8.2 (AtCor Medical, West Ryde, Australien, 2008).

Die Pulswelle der Arteria radialis und der Arteria carotis wird durch ein Tonometer aufgezeichnet (Abbildung 7).



Abbildung 7: Messung der radialen Pulswelle mittels Tonometer

Vom dem Gerät wird der Zeitunterschied zwischen den Fußpunkten der beiden Pulswellenkurven berechnet. Nach manueller Messung des Abstandes der beiden Messpunkte wird die PWV nach der Formel $PWV [m/s] = \text{Distanz [m]} / \text{Zeit [s]}$ berechnet (Abbildung 8).

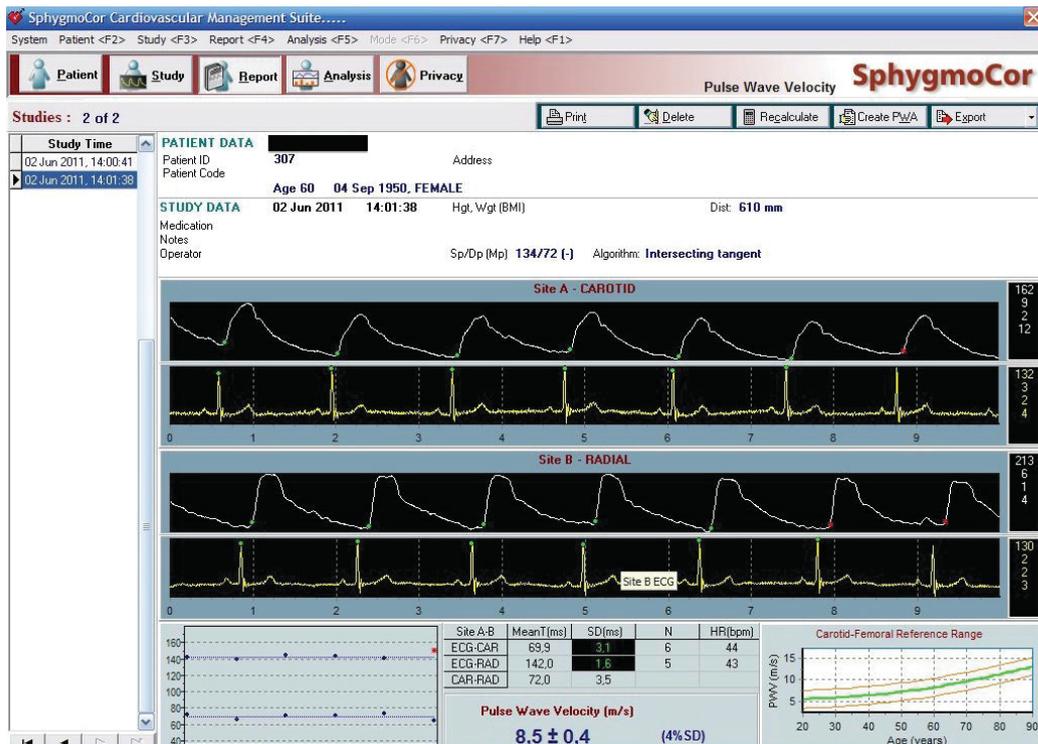


Abbildung 8: Analyse der Pulswellengeschwindigkeit durch die Software SphygmoCor

Da die Messung an Arteria radialis und carotis nicht zeitgleich durchgeführt wird, wird ein Elektrokardiogramm parallel aufgezeichnet. Der Zeitunterschied des Eintreffens der Pulswelle an beiden Messpunkten wird nun im Verhältnis zur R-Zacke des Elektrokardiogrammes berechnet: Die Zeit zwischen R-Zacke und der Karotispulswelle wird von der Zeit zwischen R-Zacke und der Radialispulswelle abgezogen, um die Zeit zur Berechnung der PWV zu erhalten.

Die Abstandmessung zwischen Karotis- und Radialismesspunkt erfolgt manuell durch Subtraktion des Abstandes zwischen Karotismesspunkt und oberem Rand des Brustbeins (Drosselgrube) vom Abstand zwischen oberem Sternalrand und radialem Messpunkt. Diese Entfernung wird in die Formel zur Berechnung der PWV eingesetzt.

Zur Messung des zentralen Blutdrucks, des Augmentationsdrucks und des Augmentationsindexes wird über eine Transferfunktion durch die Software aus der aufgezeichneten radialen Pulsdruckkurve die aortale Pulsdruckkurve errechnet (Abbildung 9).

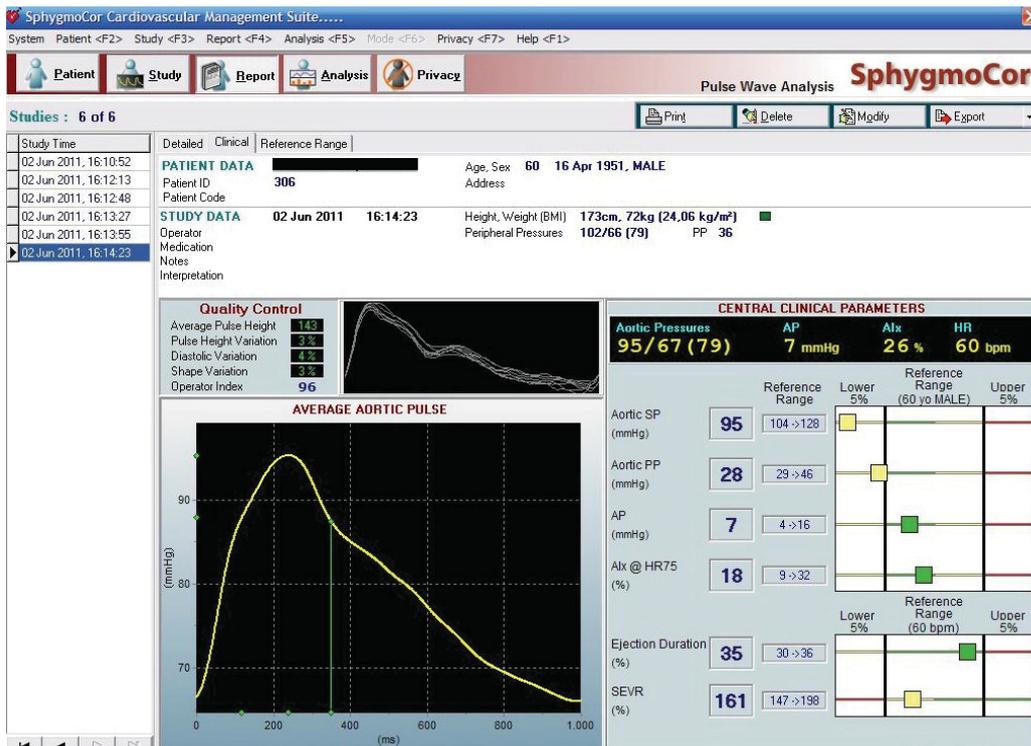


Abbildung 9: Ausgabe des zentralen Blutdrucks und des Augmentationsindexes durch die Software SphygmoCor

Die Ableitung an der A. radialis zur Messung des zentralen Blutdrucks und des Augmentationsindexes gestaltet sich durch die prominente Lage und knöchernen Umgebung einfacher als eine herznahere Aufzeichnung beispielsweise an der Arteria carotis. Die Benutzung einer Transferfunktion zur Rekonstruktion der aortalen Pulskurve birgt zwar Fehlerpotenzial, ist aber dennoch als verwertbare Methode anerkannt [17].

Die Messung von PWV (in m/s), zentralem Blutdruck (in mmHg), Augmentationsdruck (in mmHg), und -index (in %) erfolgte auf einer Körperhälfte. Der Grenzwert für das Vorliegen eines manifesten Endorganschadens ist eine Pulswellengeschwindigkeit von 10 m/s [2]. Obwohl ein erhöhter zentraler Blutdruck oder ein erhöhter Augmentationsindex kardiovaskuläre Risikofaktoren darstellen, bestehen bisher noch keine Grenzwerte, ab denen ein manifester Endorganschaden zu erwarten ist [2].

TCD-Profiling

Die transkranielle Doppleruntersuchung wurde mit dem Gerät Multi Dop T2 der Firma DWL mit der Software TCD 8 (DWL, Sipplingen, Deutschland) durchgeführt. Es wurden beide Arteriae cerebri mediae in einer Tiefe von $50 \text{ mm} \pm 4 \text{ mm}$ mit einer Ultraschallsonde von 2 MHz aufgesucht. Die Hüllkurven der Flussgeschwindigkeiten wurden ca. fünf Minuten lang aufgenommen. Bei einer Herzfrequenz von beispielsweise 60 Schlägen pro Minute entspräche dies ca. 300 Herzzyklen (Abbildung 10).

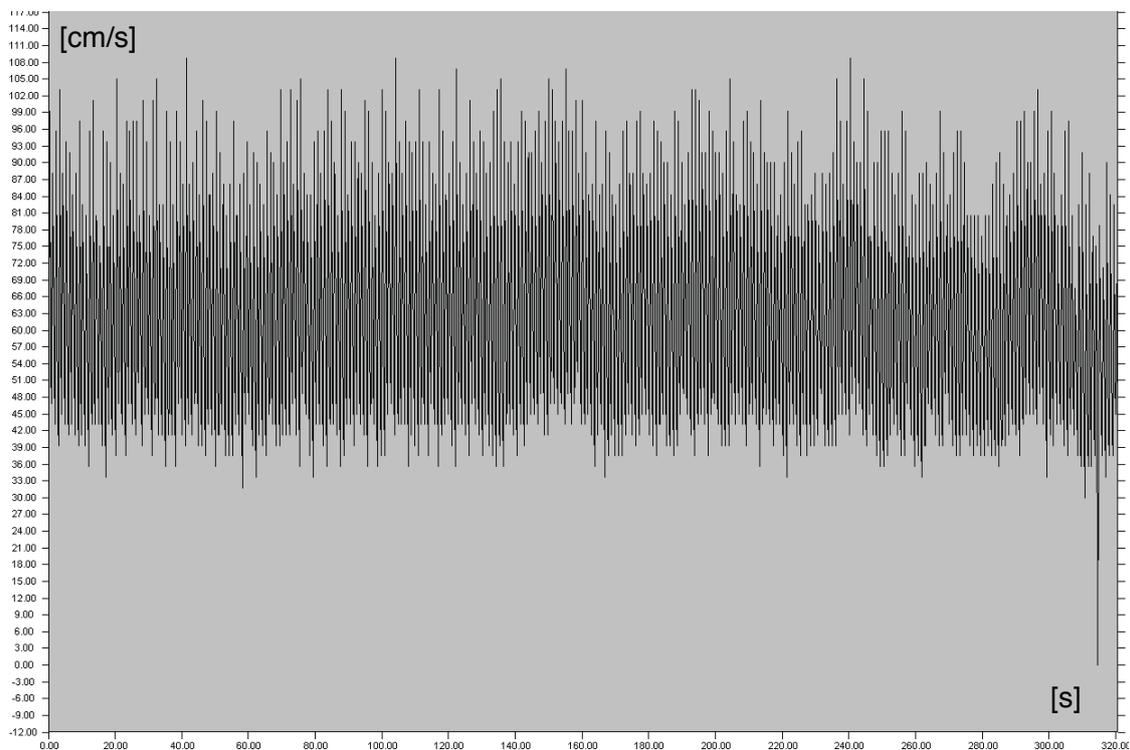


Abbildung 10: Übersicht über ein aufgezeichnetes Dopplerspektrum über 5 Minuten

Die Analyse der gespeicherten Hüllkurven erfolgte mit der Software AVERAGE, Version 1.86a [8].

Abbildung 11 zeigt einen Ausschnitt der Rohdaten einer Hüllkurve. Diese entspricht den Hüllkurven, die auch zur Berechnung des PI herangezogen werden (vgl. Abbildungen 2 und 3).

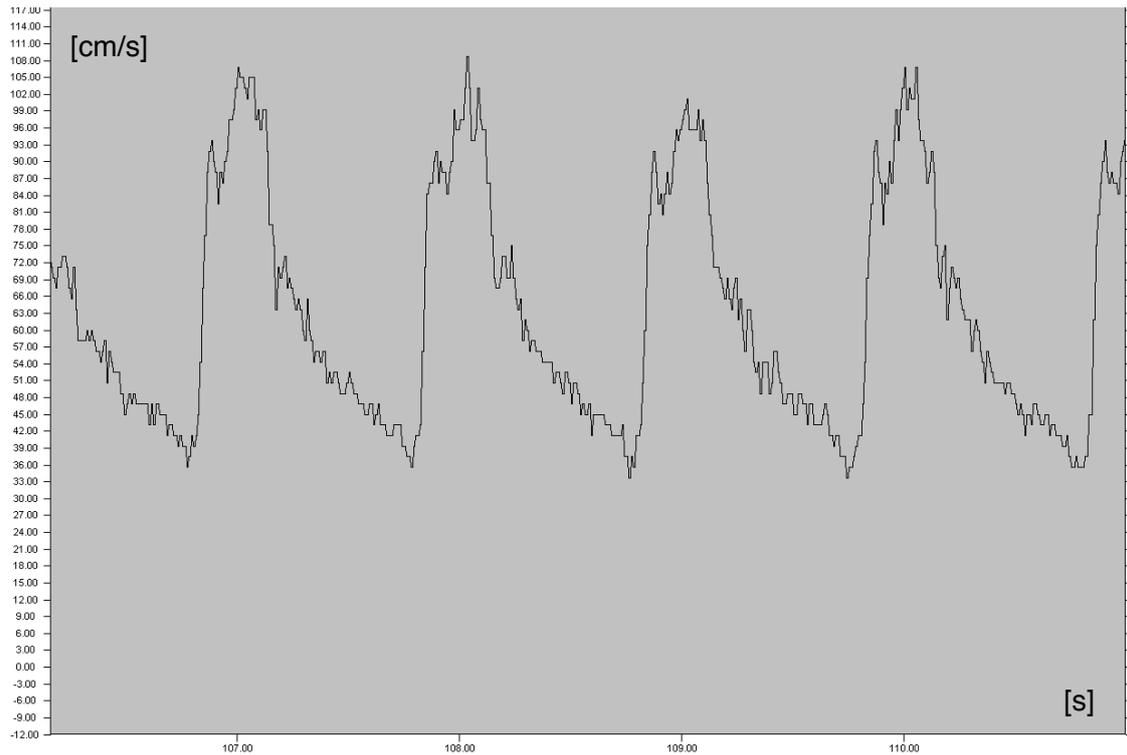


Abbildung 11: Roh-Hüllkurve, die einen Ausschnitt der aufgenommenen Dopplerspektren einer Patientin zeigt. Einheit der absoluten Geschwindigkeiten ist cm/s.

Mit der Software wurde aus den aufgezeichneten Flusskurven der Arteria cerebri media (MCA) die mittlere Flussgeschwindigkeit (MFV) aller Herzzyklen berechnet. Die verwendete Abtastrate (sample rate) für die Auswertung wurde auf 50/Sekunde festgelegt, sodass alle 0,02 Sekunden ein Wert erzeugt wurde (v_{t1} , v_{t2} , v_{t3} , usw.). Der errechneten MFV wurde der Wert 100% zugewiesen und die absoluten Flussgeschwindigkeiten zu allen Zeitpunkten (v_t) wurden als Prozent der MFV (v_{mean}) ausgedrückt (v_t/v_{mean} [%]). Der Vorgang wird Normalisierung genannt (Abbildung 12).

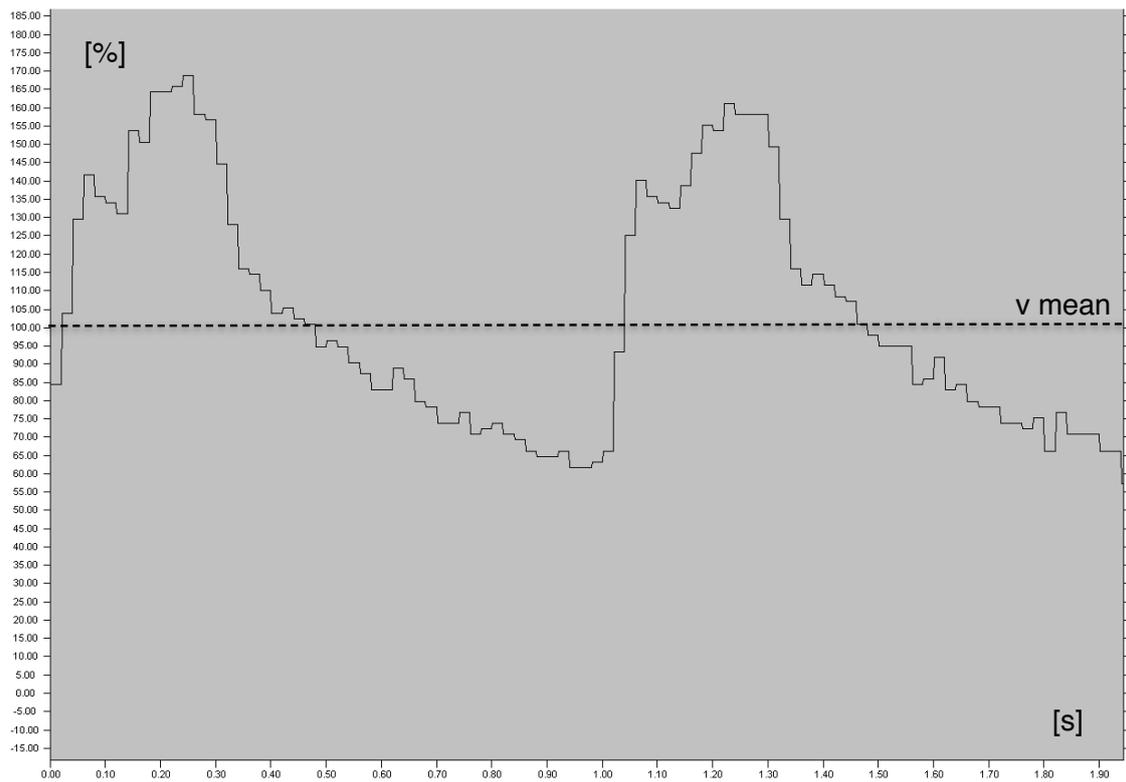


Abbildung 12: Hüllkurve nach Normalisierung. Gezeigt sind die Geschwindigkeiten relativ zur durchschnittlichen Geschwindigkeit (v_{mean}). Einheit ist % der mittleren Geschwindigkeit.

Dann wurden aus den Veränderungen dieser normierten Flussgeschwindigkeiten ($\Delta v_{t2} = v_{t2} - v_{t1}$) die Flussbeschleunigungen ($a_t = \Delta v_{t2} / \Delta t$ [%/s]) berechnet (Abbildung 13).

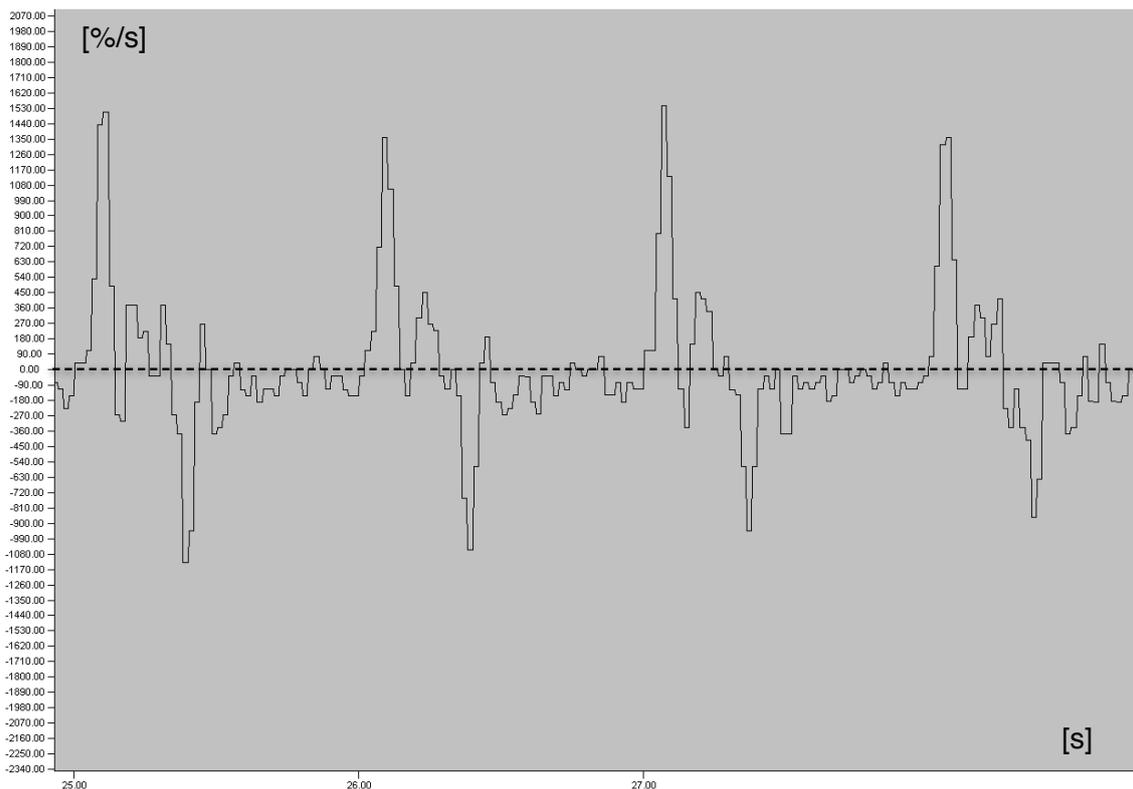


Abbildung 13: Aus der normalisierten Geschwindigkeitskurve in Abbildung 12 berechnete Kurve der Beschleunigungen. Einheit: % der mittleren Geschwindigkeit/s.

Um Veränderungen der Dopplerfrequenzen durch Veränderungen der Herzfrequenz auszuschließen, wurde die durchschnittliche HF der gesamten Untersuchung ermittelt. Es wurden dann nur diejenigen Herzzyklen analysiert, die bei dieser mittleren HF $\pm 5/s$ aufgezeichnet wurden. Insgesamt analysierten wir 50 Herzzyklen.

Außerdem wurde ein Algorithmus der Software AVERAGE zur Filterung von Artefakten genutzt, um nur die Kurven auszuwerten, die eine gute Aufnahmequalität zeigten. Artefakte entstehen beispielsweise durch Verwackeln der Doppler-Sonde, Sprechen, Husten oder Bewegungen des Probanden.

Aus den 50 Herzzyklen wurden nun die normalisierten Flussgeschwindigkeiten und -beschleunigungen gemittelt und mit Mittelwert und Standardabweichung gegen die Zeit aufgetragen (Abbildung 14).

Aus diesem Profil wurde die maximale positive und negative Beschleunigung ermittelt. Die Summe hieraus ist der TCD-Profiling coefficient ($TPC = a_{\max+} + |a_{\max-}|$ [%/s]) und dient als Parameter zur Evaluation des TCD [31] (Abbildung 14).

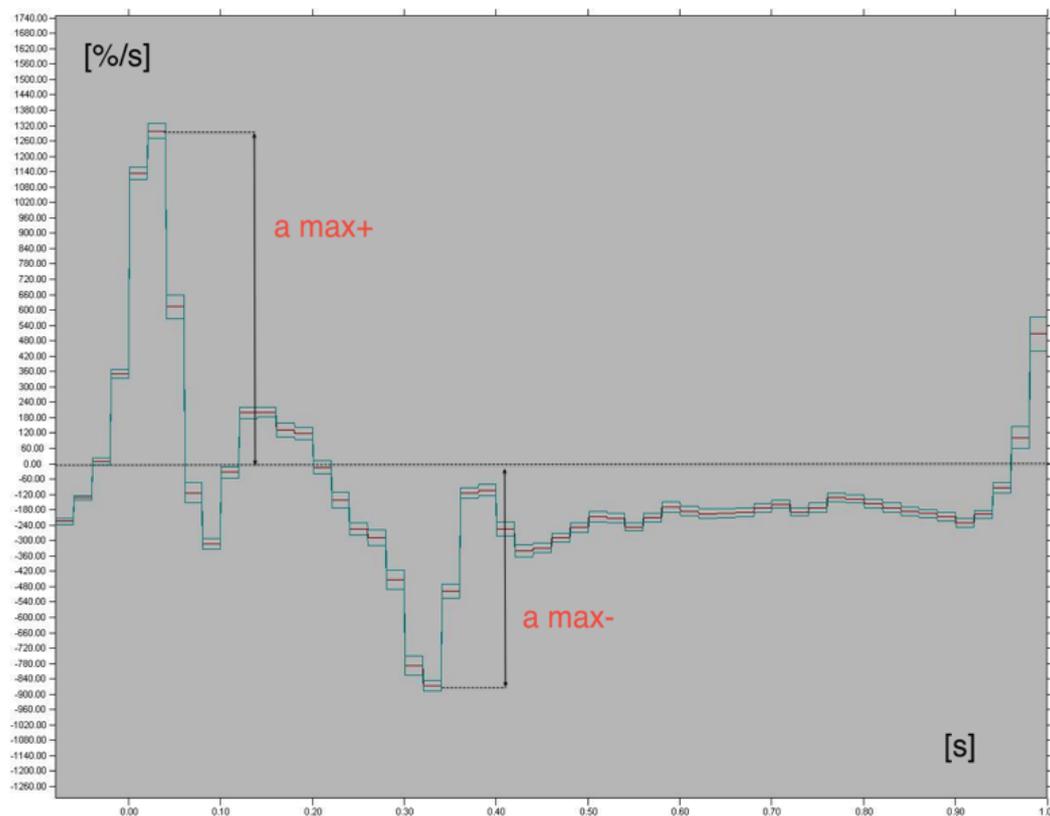


Abbildung 14: Mittleres TCD-Beschleunigungsprofil einer Patientin mit Standardabweichung. Einheit: % der mittleren Geschwindigkeit/s.

Der TPC wird also in %/s angegeben. Normalwerte existieren nur in beschränktem Maße und liegen bei durchschnittlich 1935 %/s (Interquartilsabstand 1782-2050 %/s) [31].

Zur weiteren Analyse wurde der Mittelwert der TPC-Werte beider Körperhälften verwendet.

Breath-Holding test

Zur Messung der zerebrovaskulären Reservekapazität wurden die Teilnehmer aufgefordert, mindestens 30 Sekunden lang aus mittlerer Atemlage die Luft anzuhalten. Währenddessen, sowie kurze Zeit vorher und einige Zeit nach dem Luftanhalten wurde die Hüllkurve der Blutflussgeschwindigkeiten aufgezeichnet. Zur späteren Analyse wurden mit der Markierungsfunktion des Dopplergerätes die Zeitpunkte markiert, an denen der Teilnehmer mit dem Luftanhalten begonnen und es beendet hat.

Die Analyse erfolgte ebenfalls mit der Software AVERAGE, Version 1.86a [8]. Zur Berechnung des BHI wurden die durchschnittlichen Strömungsgeschwindigkeiten bei Beginn des Luftanhaltens (v_{Ruhe}) sowie bei Erreichen der maximalen Geschwindigkeit gegen Ende des Luftanhaltens (v_{Apnoe}) gemessen und in die folgende Formel eingesetzt:

$$\text{BHI} = \frac{v_{\text{Apnoe}} - v_{\text{Ruhe}}}{v_{\text{Ruhe}} * t_{\text{Apnoe}}} * 100$$

Wobei t_{Apnoe} der Zeit des Luftanhaltens [s] entspricht.

Der Test wurde auf beiden Körperseiten durchgeführt und für die Auswertung der Mittelwert des BHI-Wertes beider Seiten verwendet.

Der BHI wurde mit der Einheit 1/s angegeben. Normal sind Werte zwischen 0,6/s und 1,8/s [36].

MoCA

Zur Abschätzung der kognitiven Beeinträchtigung der CADASIL-Patienten führten wir das Montreal Cognitive Assessment (MoCA) durch (Abbildung 15).

Dieser Test kann in ca. 10 Minuten durchgeführt werden. Er testet mehrere Domänen der kognitiven Funktionen, darunter Aufmerksamkeit und Konzentration, Exekutivfunktionen, Gedächtnis, Sprache, visuokonstruktive Fähigkeiten, konzeptuelles Denken, Rechnen und Orientierung.

Laborchemische Untersuchungen

Als laborchemische Parameter wurden Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Blutzucker und HbA_{1c} gemessen.

MRT-Untersuchung des Kopfes

Um einen Hinweis auf die Ausprägung der Erkrankung der CADASIL-Patienten zu erhalten, wurden MRT-Bilder des Schädels mit einer von Wahlund et al. entwickelten Rating-Skala ausgewertet (Tabelle 2). Hierbei wurden Läsionen der weißen Substanz und der Basalganglien nach Größe und Konfluenz in der MRT über die Ermittlung einer Punktzahl bewertet [35]. Für die Auswertung wurde die Gesamtpunktzahl beider Gehirnhälften verwendet.

Tabelle 2: Wahlund-Score

Läsionen der weißen Substanz (WML)	Läsionen der Basalganglien (BGL)
0 Keine Läsionen (inklusive symmetrische, gut-definierte Kappen oder Bänder)	0 Keine Läsionen
1 Fokale Läsionen	1 Eine fokale Läsion (≥5 mm)
2 Beginnende Konfluenz der Läsionen	2 mehr als eine fokale Läsion
3 Diffuse Einbeziehung der gesamten Region mit oder ohne Beteiligung der U-Fasern	3 Konfluente Läsionen

WML wurden definiert als helle Läsionen ≥5 mm in T2, PD oder FLAIR Bildern.

Die folgenden Hirnregionen wurden für die Bewertung verwendet:
frontal, parieto-okzipital, temporal, infratentoriell/Kleinhirn und Basalganglien
(Striatum, Globus pallidus, Thalamus, Capsula interna/externa und Insula)

Analyseparameter

Die Zielgröße der Evaluation der transkraniellen Dopplersonografie mittels TCD-Profiling war der TPC. Andere Dopplerindizes, mit denen der TPC verglichen wurde, waren Pulsatilitätsindex, der ihm verwandte Resistanceindex (RI = S-D/S)

und der Breath-Holding-Index. Normal für hirnversorgende Gefäße sind ein PI von < 1 und ein RI von $< 0,75$ [36].

Aus den darüber hinaus erhobenen Daten wurden als kardiovaskuläre Risikofaktoren Alter, Geschlecht, mittlerer arterieller Blutdruck, HbA_{1c}, Blutzucker, Gesamtcholesterin und LDL zur Auswertung herangezogen.

Die Parameter Pulswellengeschwindigkeit, zentraler Blutdruck und Augmentationsindex wurden zur Beurteilung der Steifigkeit der extrakraniellen Gefäße genutzt. Auch die Karotisindizes Compliance, Distensibilität und Youngs Modulus dienten diesem Zweck.

Statistische Analyse

Es wurde eine Querschnitterhebung in Form einer einmaligen Erhebung von Daten durchgeführt. Es handelte sich um unverbundene Stichproben mit einer Patientengruppe und einer Kontrollgruppe.

Die gemessenen Parameter sind quantitative, stetige Merkmale, die vom Skalenniveau einer Verhältnisskala entsprechen.

Für die Analysen wurde das arithmetische Mittel der Messwerte beider Körperhälften genutzt.

Die statistischen Tests wurden mit Hilfe der Statistikrechner der Internetseite statpages.org durchgeführt.

Zur statistischen Prüfung unserer Hypothesen wurde der U-Test von Mann und Whitney für zwei unverbundene Stichproben verwendet. Symmetrie oder Normalverteilung wurden nicht vorausgesetzt.

Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von $\leq 0,05$ festgelegt. Als hochsignifikant wurde ein p-Wert $\leq 0,01$ angesehen.

Zum Nachweis von Korrelationen dient der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman. Ein Ergebnis mit einem Korrelationskoeffizient $|R| \leq 0,3$ wird als zusammenhangslos angesehen.

Für die Korrelationsanalysen wurden sämtliche Werte aller Studienteilnehmer ohne Berücksichtigung einer Grundkrankheit miteinander verglichen, um grundsätzliche Zusammenhänge zwischen den Parametern zu ermitteln.

Wir prüften außerdem, ob die Verteilung der Geschlechter in unserem Test zwischen Patienten- und Kontrollgruppe signifikant unterschiedlich war. Dazu wurde der Fisher-Test verwendet.

Ergebnisse

Vergleich von CADASIL-Patienten mit gesunden Kontrollen

Teilnehmer unserer Studie

Die Patienten waren zwischen 33 und 78 Jahren alt (Median: 49 Jahre; Mittelwert: 54 Jahre; SD \pm 14,9 Jahre).

Die gesunden Probanden waren im Alter von 30 bis 69 Jahren (Median: 54 Jahre; Mittelwert: 51 Jahre; SD \pm 13,7 Jahre).

Von den untersuchten Patienten musste im Nachhinein ein CADASIL-Patient aus der Auswertung genommen werden, da die Speicherung der Dopplerhüllkurve unvollständig war. Eine Kontrollperson wurde dann ebenfalls ausgeschlossen. Geeignete Schallfenster wurden bei allen Teilnehmern gefunden. Bei zwei 42 Jahre alten Patientinnen unserer Studie (18% der weiblichen Teilnehmer, 11% aller Teilnehmer) konnte das Dopplersignal nur auf einer Körperhälfte in ausreichender Qualität aufgezeichnet werden. Insbesondere die Aufzeichnung in Hyperkapnie gestaltete sich bei diesen Patientinnen schwierig.

Einer der CADASIL-Patienten schaffte es nicht, 30 Sekunden Luft anzuhalten, daher konnte hier der BHI nicht bestimmt werden.

Bei drei Patienten bestand eine medikamentös behandelte Hypertonie. Ebenfalls drei der CADASIL-Patienten hatten in der Vergangenheit bereits einen Hirninfarkt erlitten. Koronare Herzkrankheit, Diabetes oder periphere arterielle Verschlusskrankheit bestanden nicht.

Von den CADASIL-Patienten litten drei von neun an Migräne, zwei davon mit visueller Aura.

Tabelle 3 zeigt Eigenschaften und Risikofaktoren unserer Studienteilnehmer.

Tabelle 3: Eigenschaften und kardiovaskuläre Risikofaktoren der Studienteilnehmer

	Gesamtkollektiv	CADASIL	Kontrollen	p-Wert
Alter [Jahre]	52 ± 13,8	54 ± 14,9	51 ± 13,7	0,73 n. s.
Geschlecht (m/w)	7 / 11	2 / 7	5 / 4	0,62 n. s.
Größe [m]	1,72 ± 0,1	1,69 ± 0,1	1,75 ± 0,1	0,96 n. s.
Gewicht [kg]	79,2 ± 18	83,1 ± 23	75,2 ± 13	0,86 n. s.
BMI [kg/m ²]	26,8 ± 7	29,1 ± 8	24,6 ± 4	0,11 n. s.
Gesamtcholesterin [mg/dl]	186,7 ± 23	181,8 ± 8	191,7 ± 32	0,54 n. s.
LDL [mg/dl]	112,3 ± 19	108,9 ± 11	115,8 ± 25	0,86 n. s.
HbA _{1c} [%]	5,5 ± 0,6	5,5 ± 0,3	5,5 ± 0,7	0,64 n. s.
Blutzucker [mg/dl]	92,1 ± 10	92,5 ± 8	91,8 ± 13	0,96 n. s.
Rauchdosis [packyears]	9,3 ± 14	10,3 ± 15	8,4 ± 14	0,83 n. s.

Die Verteilung der Patienten-Stichprobe entsprach bezüglich des Geschlechts und des Alters der der Kontroll-Stichprobe. Auch die Risikofaktoren waren zufällig verteilt.

Die Werte unserer Patienten bezüglich Herzfrequenz und mittlerem arteriellen Blutdruck unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant von denen der Kontrollen (Tabelle 4).

Tabelle 4: Werte für Herzfrequenz und mittleren arteriellen Blutdruck der Patienten und Kontrollen

	CADASIL	Kontrollen	p-Wert
HF [/s]	78,5 (±13,76)	67,4 (±10,67)	0.21 n. s.
MAD [mmHg]	90,6 (±10,38)	88,1 (±7,56)	0.79 n. s.

TPC, andere Dopplerindizes, extrakranielle Gefäßsteifigkeit, MoCA, Wahlund-Score

In Tabelle 5 sind Lage, Streuung und p-Werte der Zielgrößen angegeben.

Tabelle 5: Mittelwerte mit Standardabweichungen und p-Werte der Zielgrößen

	CADASIL n=9		Kontrollen n=9		p-Wert
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
TPC [%/s]	2542	322,6	2071	287	0,008
PI	1,1	0,1	1	0,14	0,13 n. s.
RI	0,61	0,055	0,64	0,032	0,97 n. s.
BHI	1,33 (n=6)	0,161	1,52	0,145	0,06 n. s.
PWV [m/s]	8,4	1,23	8	1,58	0,79 n. s.
mittlerer zentraler Blutdruck [mmHg]	88,3	9	85,5	11,8	0,51 n. s.
AI [%]	20,7	13,56	16,9	14,85	0,63 n. s.
Compliance [mm ² /mmHg]	0,12	0,055	0,11	0,045	0,96 n. s.
Distensibilität [/mmHg]	0,0039	0,00191	0,0041	0,00105	0,72 n. s.
Youngs Modulus [mmHg]	3446	1580,2	2462	354	0,19 n. s.
MoCA-Score	24,3	4,21	28,1	2,32	0,02
Wahlund Gesamtscore	8,2	2,73			

Die TPC-Werte der CADASIL-Patienten waren im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höher ($p = 0.008$). Die Verteilung der TPC-Werte ist in Abbildung 16 gezeigt.

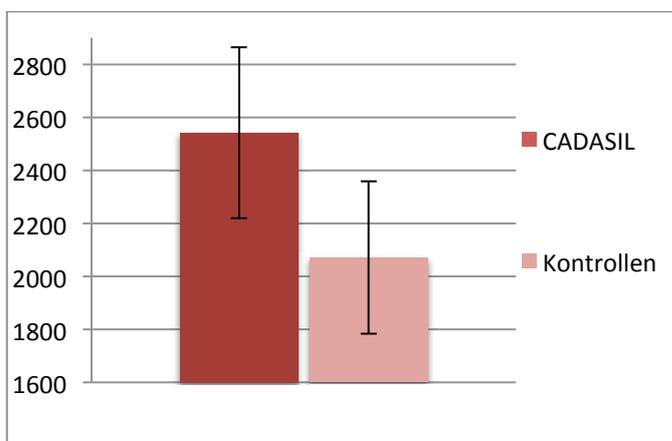


Abbildung 16: TPC-Werte der CADASIL-Patienten und der Kontrollen

Die CADASIL-Patienten schnitten signifikant schlechter im MoCA-Test ab als die Kontrollen ($p = 0.018$). Sechs der CADASIL-Patienten erreichten die als normal betrachtete Punktzahl von 26 und mehr Punkten, drei Patienten erzielten diesen Wert nicht (Abbildungen 17 und 18).

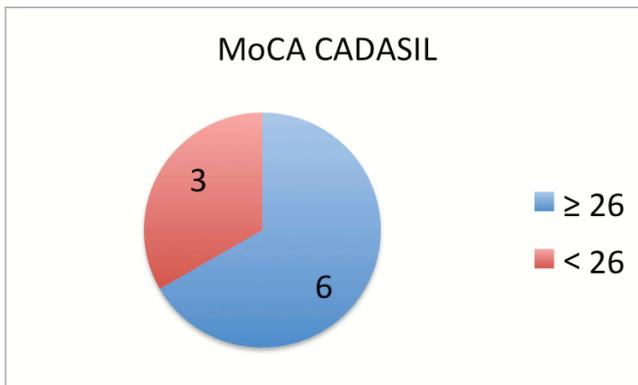


Abbildung 17: MoCA Punktzahlen der CADASIL-Patienten

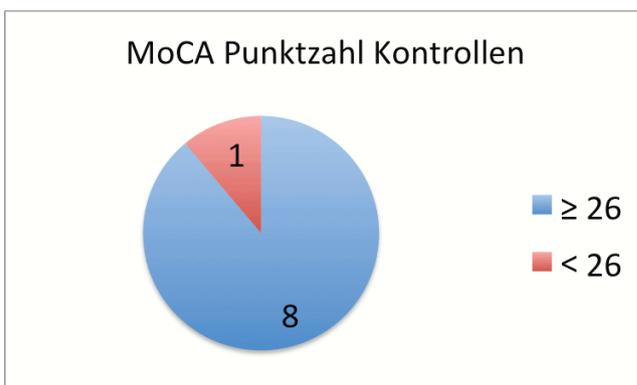


Abbildung 18: MoCA Punktzahlen der Kontroll-Probanden

Die Parameter zur Steifigkeit der extrakraniellen Gefäße, also Pulswellengeschwindigkeit, zentraler Blutdruck, Augmentationsindex, sowie die Karotisindizes zur Steifigkeit der ACC ergaben zwischen den CADASIL-Patienten und den Kontrollen keinen signifikanten Unterschied (Abbildung 19).

Ebenso gab es keinen statistisch bedeutsamen Unterschied zwischen den Gruppen in den Dopplerindizes PI und RI (Abbildung 20).

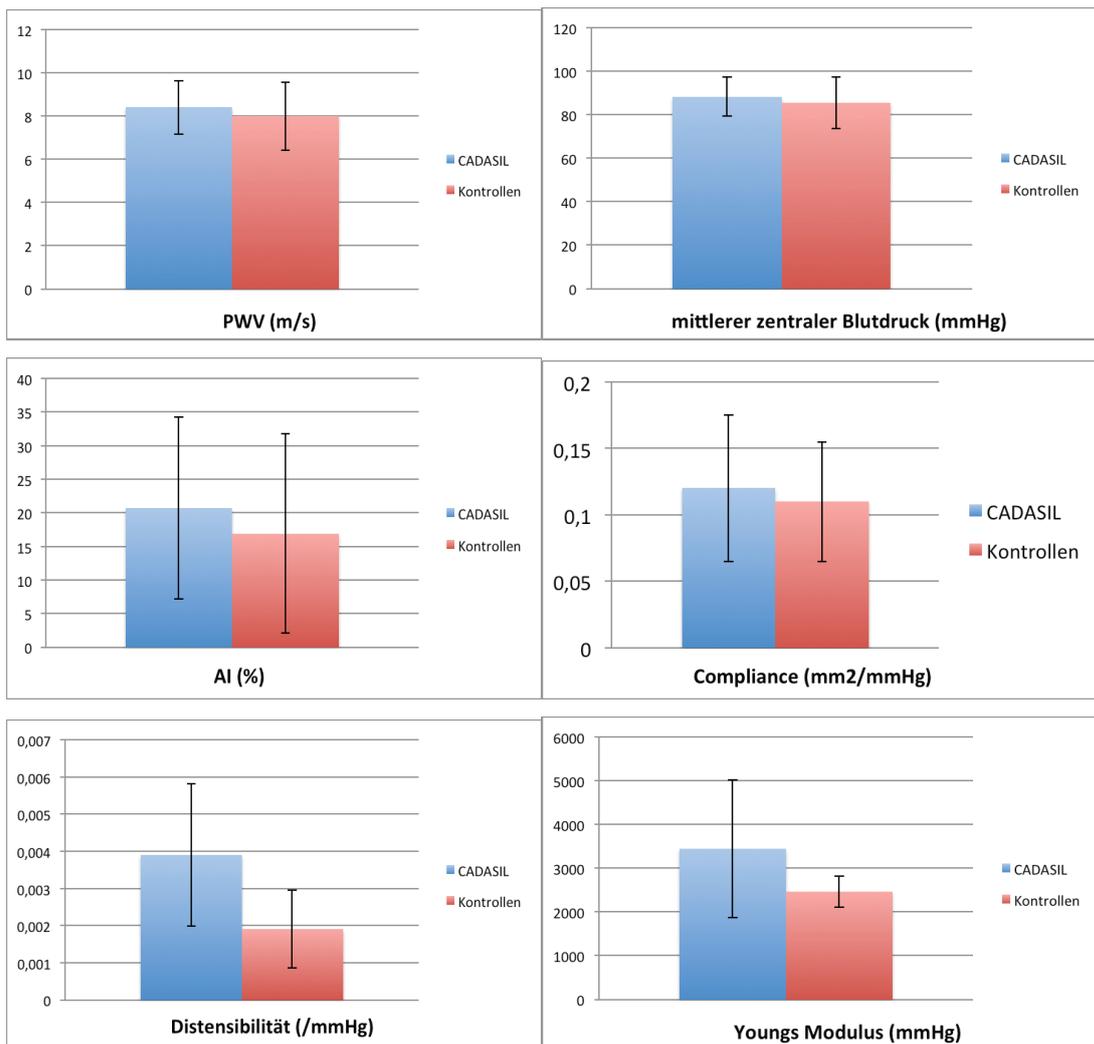


Abbildung 19: Verteilung der extrakraniellen Parameter PWV, mittlerer zentraler Blutdruck, AI, Compliance, Distensibilität und Youngs Modulus für CADASIL-Patienten und Kontrollen

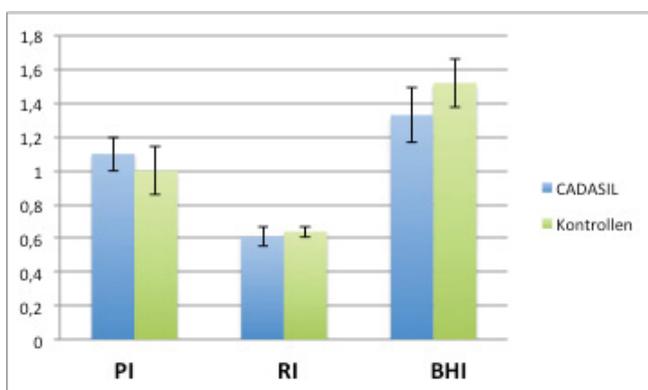


Abbildung 20: Verteilung der intrakraniellen Parameter PI, RI und BHI für CADASIL-Patienten und Kontrollen

Vergleich der TPC-Werte der CADASIL-Patienten mit den TPC-Werten von Patienten mit zerebraler Mikroangiopathie degenerativer Genese aus einer Pilotstudie von Ritter et al.

Aus einer vorangehenden Studie stehen Ergebnisse über TPC-Werte von Patienten mit degenerativer zerebraler Mikroangiopathie (DZM) zur Verfügung [31]. Die entsprechenden Patienten waren klinisch gesunde Menschen mit einer asymptomatischen degenerativen zerebralen Mikroangiopathie, die sich im Rahmen der Gesundheitsstudie SEARCH-Health (Systematic Evaluation and Alteration of Risk factors for Cognitive Health) [14] einer Untersuchung unterzogen haben.

Die Verteilungen der TPC-Werte sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6 : TPC-Werte von CADASIL-Patienten und Patienten mit asymptomatischer degenerativer zerebraler Mikroangiopathie (DZM)

	TPC-Wert CADASIL	TPC-Wert DZM	p-Wert
Mittelwert	2542 %/s	2111 %/s	0,007
SD	322,6	287,5	

Die TPC-Werte der CADASIL-Patienten waren hochsignifikant höher als die TPC-Werte von den Patienten mit zerebraler Mikroangiopathie degenerativer Genese.

In Abbildung 21 sind TPC-Werte aller vorhandenen Patientengruppen aufgetragen.

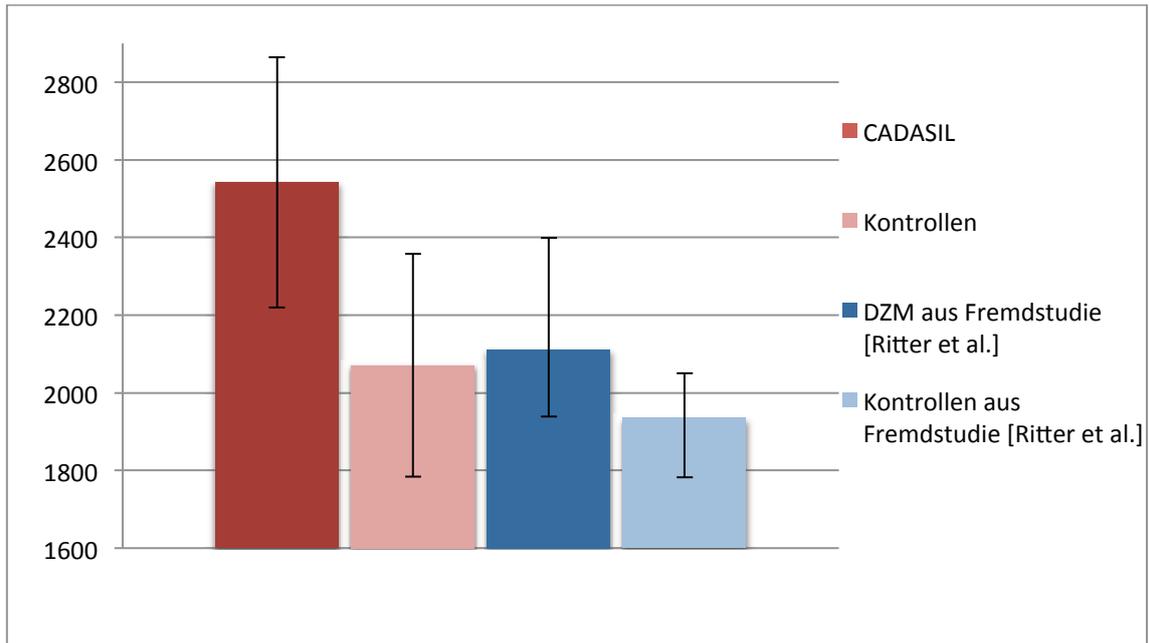


Abbildung 21: TPC-Werte (%/s) von CADASIL-Patienten und deren Kontrollen, sowie Patienten mit DZM und deren Kontrollen

Korrelationsanalysen

Korrelation zwischen TPC und PWV, zentralem Blutdruck, BHI und Karotisindizes

Zur Korrelationsanalyse wurden folgende Punktwolken erstellt (Korrelationskoeffizienten R und p-Werte sind jeweils mitangegeben):

Abbildung 22: Abhängigkeit zwischen den Parametern PWV und TPC aller Studienteilnehmer

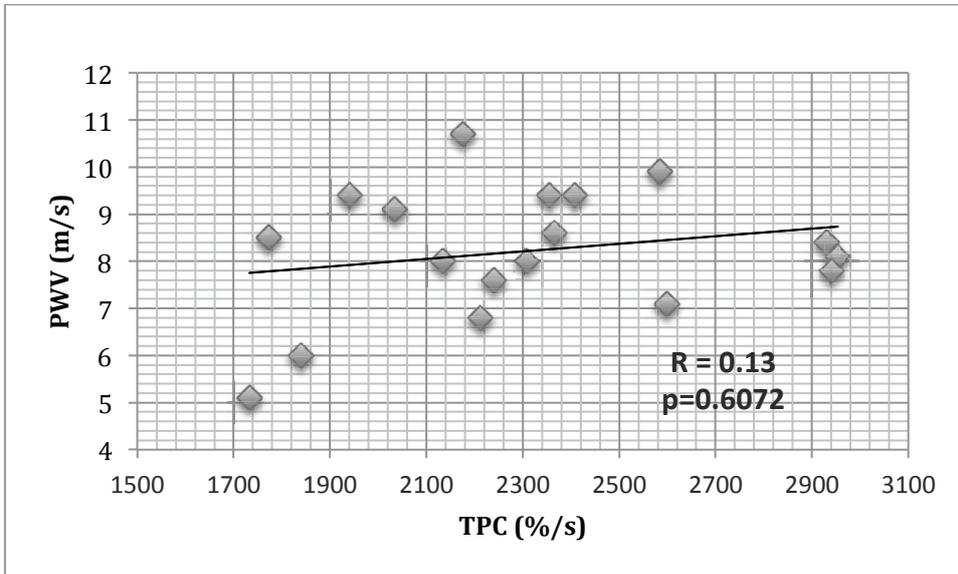
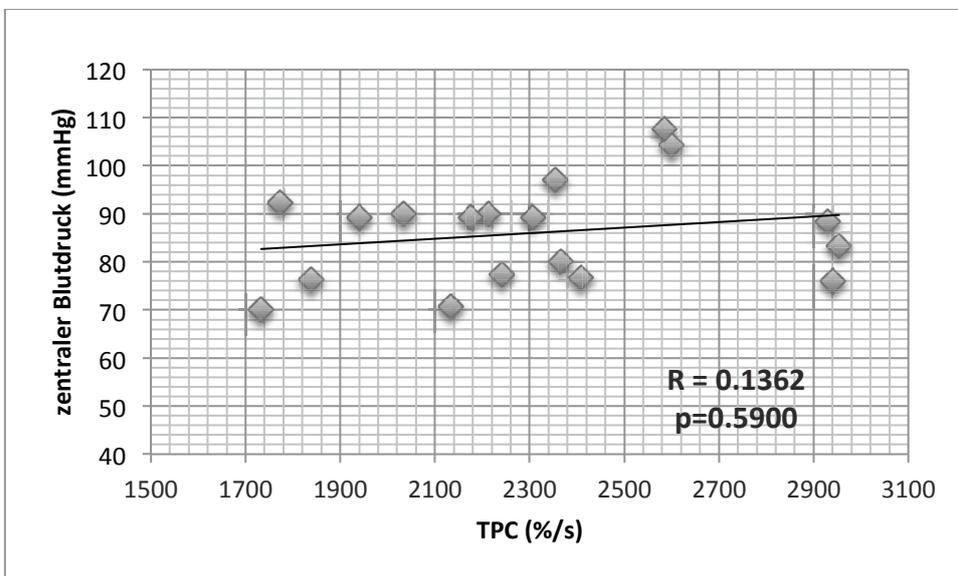
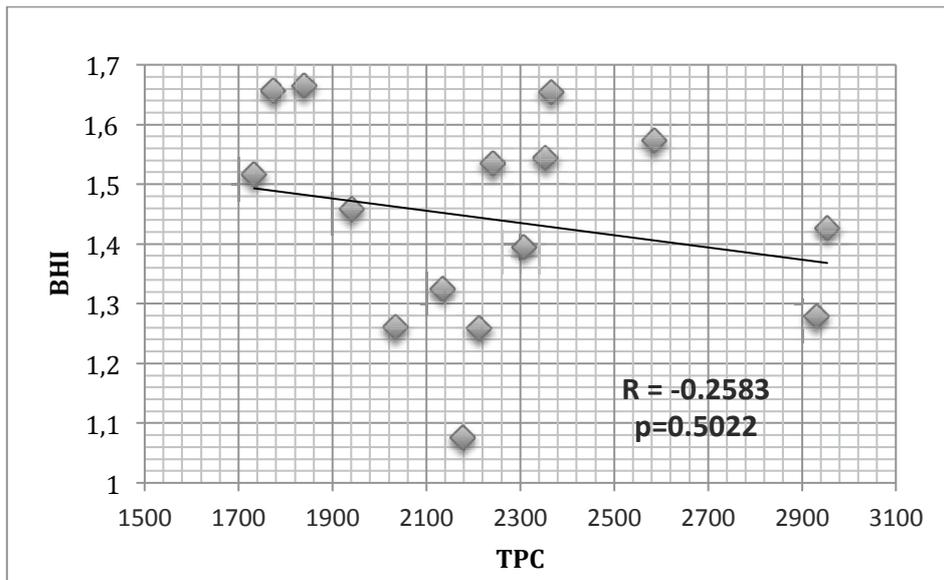


Abbildung 23: Abhängigkeit zwischen den Parametern mittlerer zentraler Blutdruck und TPC aller Studienteilnehmer



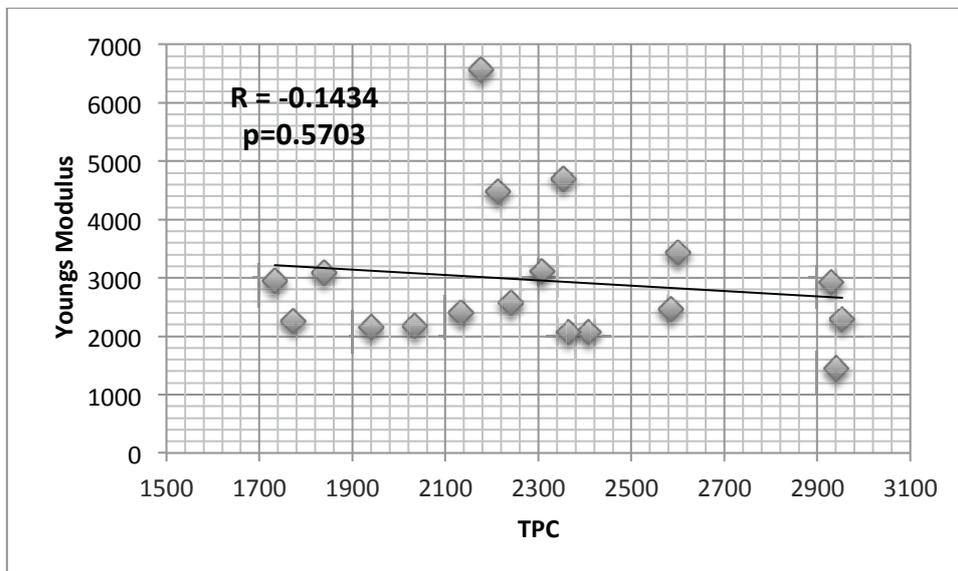
Eine Korrelation zwischen TPC und PWV bzw. zentralem Blutdruck ist bei entsprechend niedrigen R-Werten nicht erkennbar (Abbildungen 22 und 23).

Abbildung 24: Abhängigkeit zwischen den Parametern BHI und TPC aller Studienteilnehmer



Es fand sich auch kein Zusammenhang zwischen TPC und Breath-Holding-Index, allerdings zeigte die Trendlinie an, dass höhere TPC-Werte mit erniedrigten BHI-Werten assoziiert sein könnten (Abbildung 24).

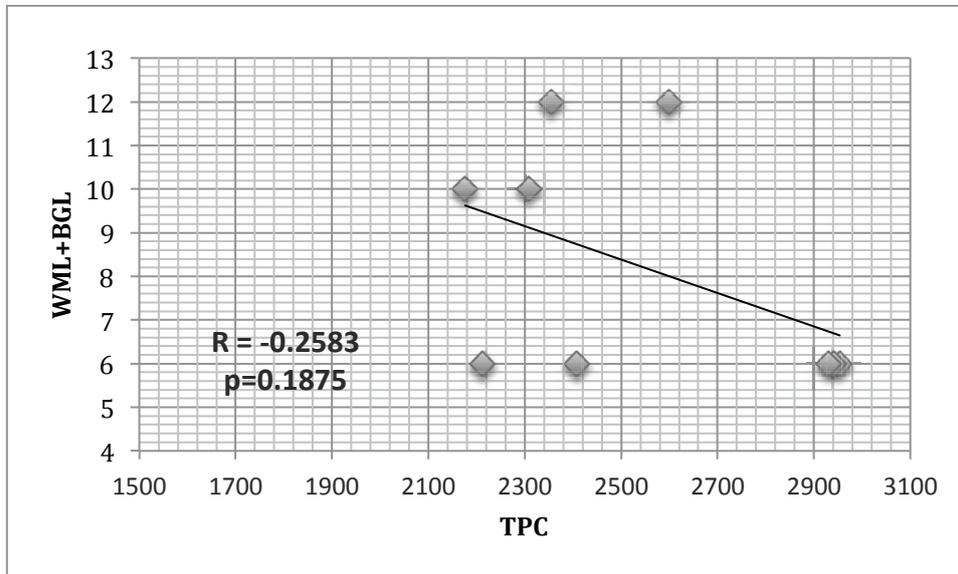
Abbildung 25: Abhängigkeit zwischen den Parametern Youngs Modulus und TPC aller Studienteilnehmer



In der Korrelation zwischen den Karotisindizes Distensibilität ($R=0,2776$; $p=0,2647$), Compliance ($R=0,1806$; $p=0,4733$) und Youngs Modulus (Abbildung 25) zeigte sich kein Zusammenhang.

Korrelation zwischen TPC und MRT-Veränderungen

Abbildung 26: Abhängigkeit zwischen den Parametern Wahlund-Score in der MRT und TPC der CADASIL-Patienten



Auch bei der Korrelation zwischen dem erhobenen MRT-Score und dem TPC zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang (Abbildung 26).

Korrelation zwischen TPC und möglichen kardiovaskulären Risikofaktoren

Die Ergebnisse der Korrelationen zur Abhängigkeit des TPC von möglichen Risikofaktoren sind in Tabelle 7 dargestellt:

Tabelle 7: Abhängigkeit des TPC aller Studienteilnehmer von Alter, Geschlecht und kardiovaskulären Risikofaktoren

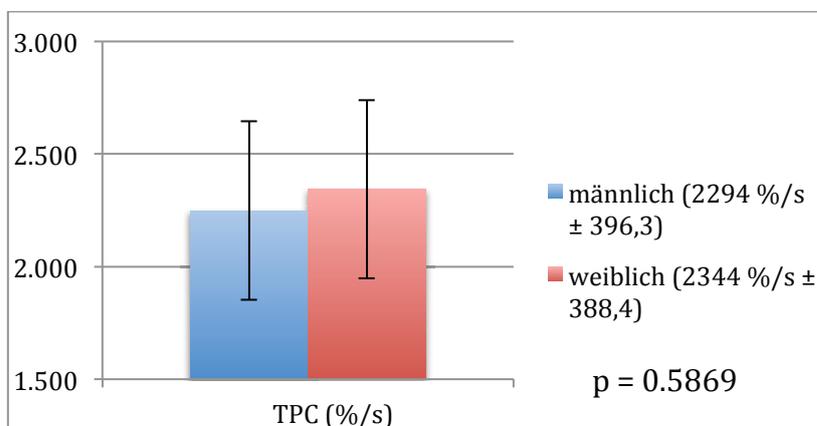
TPC vs. Alter	R = -0.1135	p=0.65	n. s.
TPC vs. BMI	R = -0.1548	p=0.54	n. s.
TPC vs. Glc	R = -0.2412	p=0.37	n. s.
TPC vs. HbA _{1c}	R = 0.2059	p=0.43	n. s.
TPC vs. Cholesterin	R = 0.3978	p=0.10	n. s.
TPC vs. LDL	R = 0.2307	p=0.36	n. s.
TPC vs. MAD	R = 0.06502	p=0.80	n. s.
TPC vs. Rauchdosis	R = -0.1099	p=0.66	n. s.
TPC vs. Geschlecht	R = 0.2632	p=0.29	n. s.

Nur bezüglich des Gesamtcholesterins zeigte sich eine mögliche Korrelation: Ein erhöhtes Cholesterin scheint mit erhöhtem TPC einherzugehen ($R > 0,3$). Dieses Ergebnis war jedoch nicht statistisch signifikant.

Alle anderen Ergebnisse unserer Arbeit zeigten keine Korrelationen zwischen TPC-Werten und den Risikofaktoren.

Wir fanden keinen Unterschied der TPC-Werte abhängig vom Geschlecht (Abbildung 27).

Abbildung 27: TPC-Wert aller Studienteilnehmer getrennt nach Geschlecht



Korrelation zwischen TPC und MoCA

Es fand sich kein Zusammenhang zwischen dem TPC-Wert und dem Ergebnis des MoCA-Tests ($R = -0,086$; $p = 0,734$).

Diskussion

In Anbetracht der Vielzahl der Schlaganfälle, die durch eine zerebrale Mikroangiopathie hervorgerufen wird, ist es nötig, nach einfachen, günstigen und breit verfügbaren Möglichkeiten zur Diagnostik und Verlaufskontrolle einer zerebralen Mikroangiopathie zu suchen.

Wir untersuchten hierzu die Methode des TCD-Profilings an Patienten mit CADASIL als Modellerkrankung einer zerebralen Mikroangiopathie.

Vergleich von CADASIL-Patienten mit gesunden Kontrollen

TPC, andere Dopplerindizes, extrakranielle Gefäßsteifigkeit, MoCA, Wahlund-Score

Wir fanden, dass die TPC-Werte der CADASIL-Patienten signifikant größer waren als die Werte der Kontrollpersonen. Dies galt sowohl für die Kontrollen ohne Mikroangiopathie als auch für Personen mit klinisch asymptomatischer degenerativer Mikroangiopathie.

Um festzustellen, ob sich der TPC tatsächlich besser zur Diagnose einer mikroangiopathischen Veränderung bei CADASIL eignet als die etablierten Dopplerparameter Pulsatilitätsindex und Resistanceindex, untersuchten wir diese Indizes ebenfalls und konnten zeigen, dass PI und RI der Patienten mit CADASIL sich in unserer Studie nicht bedeutend von denen der Kontrollpersonen unterschieden. Gleiches galt für den BHI.

Der TPC-Wert eignete sich also im Gegensatz zu anderen Dopplerindizes, eine CADASIL-bedingte Veränderung der Mikrozirkulation nachzuweisen.

Wenn ein steifes Gefäß an Elastizität verliert, wird die vom Herz erzeugte Arbeit verstärkt in Beschleunigungsenergie der Blutsäule umgewandelt und vermindert

in Dehnungsenergie der Gefäßwand. Die erhöhten Blutflussgeschwindigkeiten sind das Resultat der veränderten Beschleunigung. Vermutlich ist daher der TPC, mit dem Beschleunigungen ausgedrückt werden, geeigneter, den Kern der pathologischen Veränderungen bei Gefäßwandversteifungen zu messen als der PI, der auf Geschwindigkeitsmessungen beruht.

Außerdem war der TPC durch die Einbeziehung nur der Dopplerkurven, die bei einer konstanten Herzfrequenz aufgenommen wurden, unabhängig gegenüber Veränderungen der Herzfrequenz. Der TPC ist also zumindest bezüglich dieser Einflussgröße robuster als die anderen Indizes, die erheblich abhängig von der HF sind [36].

Der Grund dafür ist folgender: Der TPC wird durch die Veränderungen im Flussspektrum berechnet, die vor allem im systolischen Bereich des Herzzyklus stattfinden, während für PI und RI auch die enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit (D) herangezogen wird. Diese ist bei langsameren Herzfrequenzen erniedrigt, sodass sich PI und RI verändern, während der TPC kaum beeinflusst wird (Abbildung 28) [10].

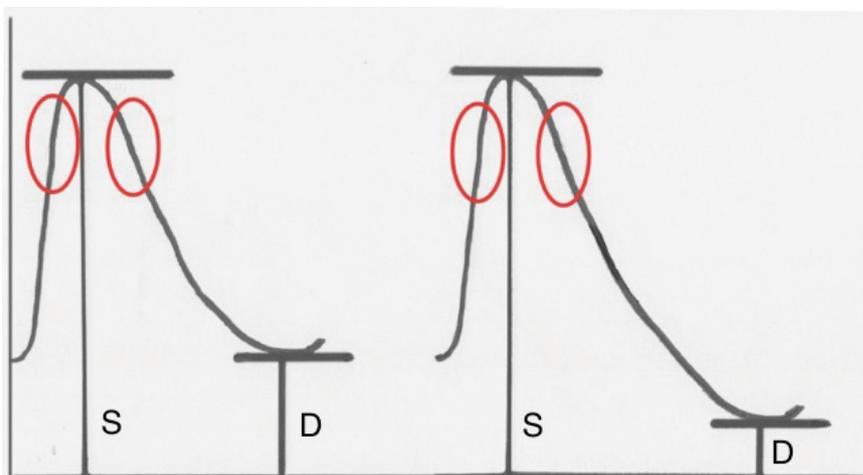


Abbildung 28: Bei erniedrigtem enddiastolischem Fluss D erhöht sich die Pulsatilität ($PI = (S-D)/v_{\text{mean}}$). Die Strömungsgeschwindigkeiten, die für die Berechnung des TPC benutzt werden, maximale positive und negative Beschleunigung, verändern sich bei einem erniedrigten enddiastolischem Fluss kaum (rot umkreiste Bereiche), sodass der TPC wesentlich unabhängiger von enddiastolischem Fluss und HF ist.

D = diastolische Strömungsgeschwindigkeit; S = systolische Strömungsgeschwindigkeit

Die Berechnung eines auf Flussbeschleunigungen beruhenden Parameters zur Auswertung von Dopplerspektren ist außer in der bereits erwähnten Studie von Ritter et al. [31] in bisherigen Studien noch nicht genutzt worden. Die Nutzung des TPC-Wertes stellt somit eine neue Methode dar.

Vergleich der TPC-Werte der CADASIL-Patienten mit den TPC-Werten von Patienten mit zerebraler Mikroangiopathie degenerativer Genese aus einer Pilotstudie von Ritter et al.

Die Erkrankung CADASIL diente in unseren Untersuchungen als Musterbeispiel einer zerebralen Mikroangiopathie. Wir erwarteten, dass die Gefäßveränderungen bei CADASIL-Patienten aufgrund der längeren Krankheitsdauer stärker ausfallen als bei Patienten mit degenerativer zerebraler Mikroangiopathie.

Wir konnten zeigen, dass die CADASIL-Patienten tatsächlich einen signifikant höheren TPC haben als Patienten mit DZM aus der Studie von Ritter et al. [31]. Die Patienten mit DZM zeigten ihrerseits in der Studie von Ritter et al. einen größeren TPC als die entsprechenden Kontrollen [31].

Der TPC vergrößert sich also vermutlich mit steigendem Schweregrad und längerer Dauer einer zerebralen mikroangiopathischen Schädigung.

Falls sich in weiteren Studien ähnliche Ergebnisse zeigen, wäre ein mögliches Einsatzgebiet der TPC-Messung beispielsweise die Sekundär-Prävention von Schlaganfällen: Ein erhöhter TPC könnte als Risikofaktor für eine zerebrale Mikroangiopathie angesehen werden und entsprechende gesundheitsfördernde und präventive Maßnahmen könnten ergriffen werden. Außerdem wäre es möglich, den TPC als Diagnose- und Verlaufparameter für Patienten, die an einer zerebralen Mikroangiopathie erkrankt sind, z. B. auch CADASIL-Patienten, zu nutzen.

Zur Zeit beschränken sich die Möglichkeiten der Therapie von CADASIL-Patienten jedoch noch auf supportive Maßnahmen im Sinne einer Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren. Der Nutzen einer medikamentösen Therapie beispielsweise mit gerinnungshemmenden Medikamenten oder Statinen ist noch nicht ausreichend erforscht [23].

Korrelationsanalysen

Korrelation zwischen TPC und PWV, zentralem Blutdruck, BHI und Karotisindizes

Unabhängig des Vorliegens einer mikroangiopathischen Erkrankung gingen wir davon aus, dass sich der TPC abhängig von der systemischen Gefäßsteifigkeit ändert.

Es wurde bereits eine Korrelation zwischen systemischer Gefäßsteifigkeit und dem Pulsatilitätsindex beschrieben [13, 16]. Daher war eine entsprechende Korrelation mit dem TPC auch in unserem Gesamtkollektiv zu erwarten.

Es zeigte sich in unserer Studie kein Zusammenhang zwischen Veränderungen der Steifigkeit der extrakraniellen Gefäße und dem Vorliegen einer zerebralen CADASIL-Erkrankung: Parameter wie Pulswellengeschwindigkeit, Augmentationsdruck und zentraler Blutdruck, sowie Elastizitätsparameter der Karotis waren bei den CADASIL-Patienten nicht signifikant gegenüber den Kontrollen verändert. Auch eine verminderte Dilatationsfähigkeit im BHI korrelierte in unserer Studie nicht mit einer Erhöhung des TPC.

Diese Befunde waren in Einklang mit der Studie von Mawet et al. [22]. Dort zeigte sich zwar ein möglicher geringfügiger Zusammenhang zwischen extrakranieller Makroangiopathie und intrakranieller Mikroangiopathie bei CADASIL-Patienten, dieser wurde jedoch stark durch andere Risikofaktoren wie Lebensstil und mögliche unbekannte genetische Faktoren beeinflusst.

Möglicherweise ist der TPC daher ein von der arteriellen Gefäßsteifigkeit unabhängiger Parameter und für die Veränderungen einer zerebralen Mikroangiopathie spezifisch.

Insgesamt war aber die Fallzahl in unserer Studie klein, so dass für eine sichere Aussage dieser Zusammenhang in einer Studie mit größeren Fallzahlen untersucht werden muss.

Korrelation zwischen TPC und MRT-Veränderungen

Falls sich der TPC wie oben beschrieben tatsächlich mit steigendem Schweregrad einer zerebralen mikroangiopathischen Schädigung vergrößert, würde man auch erwarten, dass ein höherer TPC mit einer erhöhten Läsionslast in der MRT korreliert. Anhand unserer Stichprobe ließ sich dies nicht nachweisen.

Eine mögliche Ursache für den fehlenden Zusammenhang könnte sein, dass der gewählte MRT-Bewertungsscore nicht differenziert genug die mikroangiopathischen Veränderungen bei CADASIL-Patienten erfasst hat. Auch kann es sein, dass Veränderungen in der MRT tatsächlich nicht mit dem mikroangiopathischen Verlauf korrelieren: Die MRT-Untersuchung zeigt eventuell nur in bereits fortgeschrittenen Stadien Parenchymveränderungen, und der TPC-Wert ist frühzeitiger, bereits bei asymptomatischer zerebraler Mikroangiopathie erhöht.

Das würde bedeuten, dass der TPC eventuell besser zur Evaluation der funktionellen Veränderungen bei CADASIL geeignet wäre als die MRT.

Letztendlich ist auch hier eine Untersuchung an einer größeren Fallzahl von Nöten, um eine sichere Aussage über das Verhältnis von TPC und Veränderungen in der MRT machen zu können.

Korrelation zwischen TPC und möglichen kardiovaskulären Risikofaktoren

Die arterielle Gefäßsteifigkeit gilt als Informationsquelle über die Kumulation der kardiovaskulären Risikofaktoren [7].

Wenn sich der TPC als Maß für die intrakranielle Gefäßsteifigkeit nutzen lässt, wäre zu erwarten, dass Risikofaktoren, die für die Entwicklung einer erhöhten Gefäßsteifigkeit bekannt sind, auch das Risiko für einen gesteigerten TPC erhöhen.

Zu den bekannten Faktoren, die die arterielle Gefäßsteifigkeit vergrößern, gehört das Alter. Durch die Alterung des Elastins und den Ersatz des Elastins durch Kollagen versteifen die Arterien [2]. Die erhöhte Pulsatilität wirkt sich bis in die Mikrozirkulation aus [2].

Als andere Risikofaktoren für erhöhte Gefäßsteifigkeit gelten klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie Adipositas, Rauchen, männliches Geschlecht, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus.

Die Ergebnisse zu den Korrelationen zwischen TPC und den genannten Risikofaktoren waren in unserer Studie unergiebig.

Die Korrelationskoeffizienten zeigten, dass die Zusammenhänge nicht sehr stark waren. Außerdem war keines der Ergebnisse statistisch relevant.

Eine mögliche Ausnahme stellt hier das Gesamtcholesterin dar: Ein möglicher Zusammenhang war erkennbar, jedoch war dieser ebenfalls nicht statistisch relevant.

Möglich ist, dass die betrachteten Risikofaktoren tatsächlich unabhängig vom TPC-Wert sind. Dann wäre der TPC-Wert als Mikroangiopathie-spezifischer Parameter zu etablieren.

Vielleicht ist aber auch vor allem die spezifische Pathophysiologie der Erkrankung CADASIL beispielsweise die Mutation des Notch3-Gens für die Beeinflussung der Gefäßsteifigkeit verantwortlich. Auch andere noch unbekannt genetische Faktoren bei einer zerebralen Mikroangiopathie kommen als Einflussgrößen in Frage [22].

Eventuell ist die Gefäßsteifigkeit in der Mikrozirkulation auch über noch andere Faktoren determiniert. Denkbar wäre ein Einfluss beispielsweise durch pH-Wert, Eigenschaften der Ionenkanäle oder CO₂-Partialdruck.

Wir haben keinen Zusammenhang zwischen BHI und TPC gefunden, daher scheint ein Einfluss des CO₂-Partialdruckes schwer denkbar. Der TPC misst vermutlich eher die Steifigkeitsänderung als Reaktion auf Dehnung der Gefäße, während der BHI die Änderung als Reaktion auf den CO₂-Partialdruck misst. Daher ist ein fehlender Zusammenhang denkbar.

Es ist bisher noch nicht gelungen, an Tiermodellen die Erkrankung CADASIL in allen Details nachzuvollziehen [12]. Es gestaltet sich möglicherweise schwer, überhaupt monokausale Zusammenhänge zu finden.

Zur Abklärung dieser Überlegungen sind weitere Untersuchungen an größeren Stichproben erforderlich.

Korrelation zwischen TPC und MoCA

Die CADASIL-Patienten erreichten zwar durchschnittlich insgesamt schlechtere Ergebnisse im MoCA-Test als die Kontrollpersonen. Eine Verbindung zwischen TPC und MoCA-Score konnten wir aber nicht nachweisen.

Angesichts der Vielfältigkeit der möglichen Ausprägungszeitpunkte der kognitiven Beeinträchtigung bei der Erkrankung CADASIL [6] ist eine fehlende Korrelation sicherlich nachvollziehbar:

Es gibt Patienten, bei denen die mikroangiopathischen Veränderungen bereits frühzeitig eine kognitive Beeinträchtigung hervorrufen, bei denen der TPC-Wert nur leicht erhöht wäre, wohingegen bei anderen Patienten, bei denen die kognitive Beeinträchtigung erst spät im Krankheitsverlauf einsetzt, der TPC schon stärker verändert wäre.

Geeignete Schallfenster

In der Literatur wird von einem nicht ausreichenden Schallfenster in bis zu 50% der älteren Frauen, aber auch in 5-10% der Männer und jüngeren Frauen berichtet. Häufig sind auch einseitige Probleme bei der Ableitung [36]. Ursächlich für ein ungeeignetes Schallfenster ist in der Regel ein dickes Schläfenbein im Bereich des Zugangsweges [15].

In unseren Untersuchungen war bei allen untersuchten Patienten ein geeignetes Schallfenster zu finden. Lediglich bei zwei Patientinnen unserer Studie (18% der weiblichen Teilnehmer, 11% aller Teilnehmer), konnte das Dopplersignal nur auf einer Körperseite in ausreichender Qualität aufgezeichnet werden.

Insbesondere die Aufzeichnung in Hyperkapnie gestaltete sich bei diesen Patientinnen schwierig.

Unsere Erfahrungen stimmten also in etwa mit den bisherigen überein.

Schlussfolgerungen und Perspektiven für die Zukunft

Ziel dieser Arbeit war es, eine alternative Methode zur MRT zu finden, um eine zerebrale Mikroangiopathie zu diagnostizieren. Insbesondere sollte das Verfahren wenig invasiv und möglichst kostengünstig sein.

Wir haben gezeigt, dass die Evaluation der transkraniellen Dopplersonografie mittels TCD-Profiling coefficient (TPC) sich hierzu eignet.

Der TPC könnte daher zukünftig als Screening-Methode für eine zerebrale Mikroangiopathie, sowie als Diagnose- und Verlaufsparemeter genutzt werden.

Vorteile der TCD gegenüber der MRT-Untersuchung sind vor allem Mobilität, Kosteneffizienz und flächendeckende Verfügbarkeit. Außerdem gelingt mit der Dopplersonografie die dynamische und funktionelle Untersuchung der Mikrozirkulation.

Nachteilig ist, dass man gerade bei älteren Personen gelegentlich kein geeignetes Schallfenster für die Untersuchung findet. Außerdem ist die Auswertung der TCD mittels TPC relativ zeitaufwändig. Um die Messung des TPC klinisch zu ermöglichen, wäre es nötig, die Übertragung der Dopplersignale zur Auswertung mit der Software AVERAGE zu vereinfachen und die Analyse der Daten weiter zu automatisieren.

Der Ausschluss von proximalen Stenosen ist außerdem weiterhin nötig und auch die tatsächliche Unabhängigkeit des TPC von Herzzeitvolumen, Blutdruck und weiteren möglichen Einflussfaktoren muss noch weiter überprüft werden.

Dazu wäre eine Studie mit einer größeren Fallzahl von Nöten.

Auch für die Analyse der Abhängigkeit des TPC von kardiovaskulären Risikofaktoren sowie von der extrakraniellen Gefäßsteifigkeit wären weitere Nachforschungen an einer größeren Stichprobe nötig.

Im Rahmen einer weiteren Studie könnte auch der Zusammenhang zwischen TPC und der Schwere der in der MRT sichtbaren Krankheitszeichen genauer untersucht werden.

In einer Interventionsstudie ließe sich schließlich feststellen, ob sich der TPC durch eine Risikofaktorreduktion oder eine andere Therapie verbessern lässt.

Insgesamt halten wir die transkranielle Doppleruntersuchung durch die Auswertung mittels TCD-Profiling für geeignet, eine zerebrale Mikroangiopathie nachzuweisen und als Alternative oder Ergänzung zur MRT flächendeckend eingesetzt zu werden.

Literaturverzeichnis

1. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H (1982) Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *Journal of Neurosurgery* 57: 769-774
2. Baulmann J, Nürnberger J, Schmieder R, Schmidt-Truckäss A, Baumgart D, Cemerius P, Hess O, Mortensen K, Weber T (2010) Arterielle Gefäßsteifigkeit und Pulswellenanalyse. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 135: 4-14
3. Baumgartner RW, Baumgartner IB (1996) Transkranielle Doppler- und Farbduplexsonographie. *Ultraschall in der Medizin* 17: 50-54
4. Birns J, Jarosz J, Markus HS, Kalra L (2009) Cerebrovascular reactivity and dynamic autoregulation in ischaemic subcortical white matter disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 80: 1093-1098
5. von Büdingen HJ, von Reutern GM (1993) *Ultraschalldiagnostik der hirnversorgenden Arterien*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York
6. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Bousser MG (2009) CADASIL. *The Lancet Neurology* 8: 643-653
7. Chirinos JA (2012) Arterial Stiffness: Basic Concepts and Measurement Techniques. *Journal of Cardiovascular Translational Research* 5: 243-255
8. Deppe M, Knecht S, Henningsen H, Ringelstein EB (1997) AVERAGE: a Windows® program for automated analysis of event related cerebral blood flow. *Journal of Neuroscience Methods* 75: 147-154
9. Dichgans M, Mayer M, Brüning R, Ebke M, Gasser T (1997) Erbliche Mikroangiopathie: CADASIL. *Deutsches Ärzteblatt* 94 (5): A-227-230
10. Huck K (2005) *Kursbuch Doppler- und Duplexsonographie: Nach den Richtlinien der DEGUM und der KBV*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
11. Ismail Z, Rajji TK, Shulman KI (2009) Brief cognitive screening instruments: an update. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 25: 111-120
12. Joutel A (2010) Pathogenesis of CADASIL. *Bioessays* 33: 73-80
13. Kim DH, Choi JH, Moon JS, Kim HJ, Cha JK (2010) Association between the Severity of Cerebral Small Vessel Disease, Pulsatility of Cerebral Arteries, and Brachial Ankle Pulse Wave Velocity in Patients with Lacunar Infarction. *European Neurology* 64: 247-252

14. Knecht S, Wersching H, Lohmann H, Bruchmann M, Duning T, Dziewas R, Berger K, Ringelstein EB (2008) High-Normal Blood Pressure Is Associated With Poor Cognitive Performance. *Hypertension* 51: 663-668
15. Kollár J, Schulte-Altedorneburg G, Sikula J, Fülesdi B, Ringelstein EB, Mehta V, Csiba L, Droste DW (2004) Image Quality of the Temporal Bone Window Examined by Transcranial Doppler Sonography and Correlation with Postmortem Computed Tomography Measurements. *Cerebrovascular Diseases* 17: 61-65
16. Kwater A, Gasowski J, Grgleska B, Wizner B, Grodzicki T (2009) Is blood flow in the middle cerebral artery determined by systemic arterial stiffness? *Blood Pressure* 18: 130-134
17. Laurent S, Cockcroft J, van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries (2006) Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal* 27: 2588-2605
18. Lee KY, Sohn YH, Baik JS, Kim GW, Kim JS (2000) Arterial Pulsatility as an Index of Cerebral Microangiopathy in Diabetes. *Stroke* 31: 1111-1115
19. Liem MK, Lesnik Oberstein SAJ, van der Grond J, Ferrari MD, Haan J (2010) CADASIL and migraine: A narrative review. *Cephalalgia* 30 (11): 1284-1289
20. Lupetin AR, Davis DA, Beckman I, Dash N (1995) Transcranial Doppler Sonography. *RadioGraphics* 15 (1): 179-191
21. Markus HS, Harrison MJ (1992) Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as a vasodilatory stimulus. *Stroke* 23: 668-673
22. Mawet J, Vahedi K, Aout M, Vicaut E, Duering M, Touboul PJ, Dichgans M, Chabriat H (2011) Carotid Atherosclerotic Markers in CADASIL. *Cerebrovascular Diseases* 31: 246-252
23. Muqtadar H, Testai FD (2012) Single Gene Disorders Associated With Stroke: A Review and Update on Treatment Options. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* 14: 288-297
24. Nürnberger J, Kribben A, Philipp T, Erbel R (2007) Die arterielle Compliance (Gefäßsteifigkeit) zur Aufdeckung einer subklinischen Atherosklerose. *Herz* 32: 379-386
25. O'Rourke MF, Hashimoto J (2007) Mechanical Factors in Arterial Aging. *Journal of the American College of Cardiology* 50 (1): 1-13

26. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE (2002) Clinical Applications of Arterial Stiffness; Definitions and Reference Values. *American Journal of Hypertension* 15: 426-444
27. Peters N, Freilinger T, Opherck C, Pfefferkorn T, Dichgans M (2008) Enhanced L-arginine-induced vasoreactivity suggests endothelial dysfunction in CADASIL. *Journal of Neurology* 255: 1203-1208
28. Pfefferkorn T, von Stuckrad-Barre S, Herzog J, Gasser T, Hamann GF, Dichgans M (2001) Reduced Cerebrovascular CO₂ Reactivity in CADASIL: A Transcranial Doppler Sonography Study. *Stroke* 32: 17-21
29. Ringelstein EB, Navabi DG (2005) Cerebral small vessel diseases: cerebral microangiopathies. *Current Opinion in Neurology* 18: 179-188
30. Ringelstein EB, Kleffner I, Dittrich R, Kuhlenbäumer G, Ritter MA (2010) Hereditary and non-hereditary microangiopathies in the young. An up-date. *Journal of the Neurological Sciences* 299: 81-85
31. Ritter MA, Deppe M, Püschel J, Ringelstein EB TCD-Profiling using AVERAGE. A new technique to evaluate transcranial Doppler ultrasound flow spectra of subjects with cerebral small vessel disease. *Unveröffentlicht*
32. Schmieder RE, Schmidt BMW, Raff U, Bramlage P, Dörfler A, Achenbach S, Schwab J, Kolominsky-Rabas P (2011) Cerebral Microangiopathy in Treatment-Resistant Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension* 13 (8): 582-587
33. Singhal S, Markus HS (2005) Cerebrovascular reactivity and dynamic autoregulation in nondemented patients with CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy). *Journal of Neurology* 252: 163-167
34. Terborg C, Gora F, Weiller C, Röther J (2000) Reduced Vasomotor Reactivity in Cerebral Microangiopathy. *Stroke* 31: 924-929
35. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M, Wallin A, Ader H, Leys D, Pantoni L, Pasquier F, Erkinjuntti T, Scheltens P (2001) A New Rating Scale for Age-Related White Matter Changes Applicable to MRI and CT. *Stroke* 32: 1318-1322
36. Widder B, Görtler M (2004) Doppler- und Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg
37. <http://www.i-h-s.org/>
abgerufen am 07.08.2012

38. <http://www.mocatest.org/>
abgerufen am 07.08.2012
39. <http://statpages.org>
abgerufen am 07.08.2012

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: MRT Schädel transversal, FLAIR-Sequenz. Aufnahmen einer 69-jährigen CADASIL-Patientin unserer Studie: Es finden sich periventrikulär, subkortikal und am Temporalpol (Pfeil) gelegene, teilweise konfluierende Marklagergliosen. Die Hirnrinde ist unauffällig.....	6
Abbildung 2: Berechnung des Pulsatilitätsindex. Der PI wird nach der Formel $PI = (S-D)/V_{mean}$ berechnet: $PI = (77 \text{ cm/s} - 37 \text{ cm/s}) / 53 \text{ cm/s} = 0,75$	9
Abbildung 3: Berechnung des Pulsatilitätsindex. $PI = (112 \text{ cm/s} - 38 \text{ cm/s}) / 61 \text{ cm/s} = 1,21$	9
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Veränderung der Gefäßwandquerschnittsfläche, der diastolischen Lumenfläche und der Lumenflächenänderung bei einem Pulsschlag	17
Abbildung 5: Messung der IMT	18
Abbildung 6: Messung des Karotisdurchmessers in Systole und Diastole.....	19
Abbildung 7: Messung der radialen Pulswelle mittels Tonometer	20
Abbildung 8: Analyse der Pulswellengeschwindigkeit durch die Software SphygmoCor.....	21
Abbildung 9: Ausgabe des zentralen Blutdrucks und des Augmentationsindex durch die Software SphygmoCor	22
Abbildung 10: Übersicht über ein aufgezeichnetes Dopplerspektrum über 5 Minuten.....	23
Abbildung 11: Roh-Hüllkurve, die einen Ausschnitt der aufgenommenen Dopplerspektren einer Patientin zeigt. Einheit der absoluten Geschwindigkeiten ist cm/s.....	24
Abbildung 12: Hüllkurve nach Normalisierung. Gezeigt sind die Geschwindigkeiten relativ zur durchschnittlichen Geschwindigkeit (v_{mean}). Einheit ist % der mittleren Geschwindigkeit.....	25
Abbildung 13: Aus der normalisierten Geschwindigkeitskurve in Abbildung 12 berechnete Kurve der Beschleunigungen. Einheit: % der mittleren Geschwindigkeit/s.....	26

Abbildung 14: Mittleres TCD-Beschleunigungsprofil einer Patientin mit Standardabweichung. Einheit: % der mittleren Geschwindigkeit/s.	27
Abbildung 15: MoCA	29
Abbildung 16: TPC-Werte der CADASIL-Patienten und der Kontrollen	35
Abbildung 17: MoCA Punktzahlen der CADASIL-Patienten.....	36
Abbildung 18: MoCA Punktzahlen der Kontroll-Probanden	36
Abbildung 19: Verteilung der extrakraniellen Parameter PWV, mittlerer zentraler Blutdruck, AI, Compliance, Distensibilität und Youngs Modulus für CADASIL-Patienten und Kontrollen.....	37
Abbildung 20: Verteilung der intrakraniellen Parameter PI, RI und BHI für CADASIL-Patienten und Kontrollen	37
Abbildung 21: TPC-Werte (%/s) von CADASIL-Patienten und deren Kontrollen, sowie Patienten mit DZM und deren Kontrollen	39
Abbildung 22: Abhängigkeit zwischen den Parametern PWV und TPC aller Studienteilnehmer	40
Abbildung 23: Abhängigkeit zwischen den Parametern mittlerer zentraler Blutdruck und TPC aller Studienteilnehmer	40
Abbildung 24: Abhängigkeit zwischen den Parametern BHI und TPC aller Studienteilnehmer	41
Abbildung 25: Abhängigkeit zwischen den Parametern Youngs Modulus und TPC aller Studienteilnehmer	41
Abbildung 26: Abhängigkeit zwischen den Parametern Wahlund-Score in der MRT und TPC der CADASIL-Patienten	42
Abbildung 27: TPC-Wert aller Studienteilnehmer getrennt nach Geschlecht.....	43
Abbildung 28: Bei erniedrigtem enddiastolischen Fluss D erhöht sich die Pulsatilität.....	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der zerebralen Mikroangiopathien [30].....	2
Tabelle 2: Wahlund-Score	30

Tabelle 3: Eigenschaften und kardiovaskuläre Risikofaktoren der Studienteilnehmer	34
Tabelle 4: Werte für Herzfrequenz und mittleren arteriellen Blutdruck der Patienten und Kontrollen.....	34
Tabelle 5: Mittelwerte mit Standardabweichungen und p-Werte der Zielgrößen..	35
Tabelle 6 : TPC-Werte von CADASIL-Patienten und Patienten mit asymptomatischer degenerativer zerebraler Mikroangiopathie (DZM).....	38
Tabelle 7: Abhängigkeit des TPC aller Studienteilnehmer von Alter, Geschlecht und kardiovaskulären Risikofaktoren.....	43

Lebenslauf

Danksagung

Anhang

Rohdaten der CADASIL-Patienten

	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2
Geschlecht m=1/w=2											
Geburtsdatum	17.10.1971	21.11.1978	22.05.1942	21.02.1956	01.11.1933	01.09.1946	04.06.1955	23.04.1969	25.05.1968	15.01.1969	
Untersuchungsdatum	30.03.2011	06.04.2011	18.04.2011	19.04.2011	28.04.2011	29.04.2011	09.05.2011	21.05.2011	01.08.2011	19.09.2011	
Größe (m)	1,8	1,9	1,7	1,6	1,72	1,62	1,6	1,68	1,74	1,69	
Gewicht (kg)	106	80	66	65	80	70	86	75	86	140	
BMI (kg/m²)	32,7160494	22,1606648	22,8373702	25,390625	27,0416441	26,6727633	33,59375	26,5731293	28,4053376	49,0178915	
Hypertonika nein=0/ja=1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	
wieviele?	0	0	0	0	1	1	0	0	2	0	
davon ACE-Hemmer	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
davon AT ₁ -Antagonisten	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	
davon Ca-Antagonisten	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
davon Beta-Blocker	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
davon Diuretika	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
Gesamtcholesterin(mg/dl)	239	199	170	182	182	182	182	182	182	175	
LDL(mg/dl)	165	137	98	106	106	106	106	106	106	109	
Statin nein=0/ja=1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	
Diabetes nein=0/ja=1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Diabetes seit (J)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Therapie Diät=1/Tabletten=2/Insulin=3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
HbA _{1c} (%)	6	5,6	5,9	5,6	5,7	5,5	5,4	4,8	5,2		
BZ (mg/dl)	99	94	101	91	106	87	81	88	92		
Raucher nie=0/ehemals=1/ja=2	2	1	1	2	0	0	0	0	1	2	
Rauchdosis(packyears)	13,5	1,5	15,75	40	0	0	0	0	5	30	
Herzinfarkt nein=0/ja=1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
wann?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
pAVK nein=0/ja=1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
seit wann? (J)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Apoplex nein=0/ja=1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	
wann?	0	0	2007	0	0	2008, 2010	2001, 2005	2007	0	0	
Intervention?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
CADASIL											
Erkrankungsdauer seit Diagnose (J)	0,75	6	4	15	4	13	10	4	2	0,5	
Migräne:											
Kopfschmerz nein=0/ja=1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	
Häufigkeit (d/rmth)	8	0	0	2	1,5	2,3	0	0	0	0	
einseitig=1/beidseitig=2	immer einseitig	0	0	1	1	1	0	0	0	0	
Lokalisation frontal=1,parietal/temporal=2,okzipital= wechselnd 1 u	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0	
Dauer der Attacken (h)	3,5	0	0	3	3,5	10	0	0	0	0	
Stärke (0-10)	4	0	0	9	6,5	3,4	0	0	0	0	
Übelkeit nein=0/ja=1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	
Erbrechen nein=0/ja=1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	
Licht-/Lärmempfindlichkeit nein=0/ja=1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	
Triggerfaktoren nein=0/ja=1	2	0	0	1	1	1	0	0	0	0	
Welche Triggerfaktoren?	Stress	0	0	Stress, Bewegung	Stress	Alkohol	0	0	0	0	
Familienanamnese nein=0/ja=1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	0	
Aura nein=0/ja=1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	
Art der Aura	0	0	0	Sehstörungen	0	Sehstörungen	0	0	0	0	
Dauer der Aura (min)	0	0	0	30	0	60-120	0	0	0	0	
MOCA-Test (Pkt)	29	29	18	26	21	18	26	27	28	26	
WML Wahlund-Score (Pkt)	2	2	4	6	6	6	6	4	4	4	
Basal Ganglia Lesions Wahlund Score (Pkt)	3	4	2	4	6	6	4	2	2	2	
gesamt		6	6	10	12	12	10	6	6	6	
RR(mmHg) Durchschnitt											
syst	130	126,285714	135,285714	104,857143	136,571429	144,142857	114,428571	101,428571	116,571429	106,571429	
diast	81,7142857	67	68,8571429	74,5714286	87,8571429	86,5714286	76	61,2857143	77,1428571	57,1428571	
MAD		86,7619048	91	84,6666667	104,095238	105,761905	88,8095238	74,6666667	90,2857143	73,6190476	
Herzfrequenz (/min) Durchschnitt	73,7142857	72,2857143	68,5714286	91,7142857	106,571429	68,2857143	64,7142857	78,4285714	86	70,4285714	
Pulswellengeschwindigkeit (m/s)	7,8	8,1	6,8	8	9,4	7,1	10,7	7,8	8,4	9,4	
Augmentationsdruck (mmHg)	1	1	26	9	3	20	12	3	2	5	
Augmentationsindex (%)	2	2	36	27	13	34	39	11	8	16	
zentraler Blutdruck (mmHg) syst	128	110	138	110	113	143	110	94	103	96	
zentraler Blutdruck (mmHg) diast	97	70	66	79	89	85	79	67	81	67	
Compliance (mm²/mmHg)	0,10833693	0,15736623	0,093345	0,11949579	0,04688827	0,05226663	0,0522028	0,19690139	0,14016739	0,12220795	
Distensibilität (/mmHg)	0,00385978	0,00587809	0,00194582	0,0041442	0,0017625	0,00222504	0,00179492	0,00781592	0,00469788	0,00473596	
Young (mmHg)	2563,29665	2294,98648	4476,64836	3113,15427	4701,39805	3431,06943	6566,73864	1450,01808	2919,61979	2067,04671	
TPC rechts (%/s)	a _{max} + a _{max}	3096,01166	2257,5473	2287,47443	2511,21411	2939,50842	2271,2215	2988,70288	3128,04089	2636,41498	
TPC links (%/s)	a _{max} + a _{max}	2811,35071	2166,91223	2328,10809	2197,49335	2260,17169	2081,2803	2892,24164	2732,43713	2180,80164	
TPC gesamt	0	2953,68118	2212,22977	2307,79126	2354,35373	2599,84006	2176,2509	2940,47226	2930,23901	2408,60831	
Pulsatilitätsindex	(V _{maxsyst} -V _{maxdiast}) / V _{mean}										
re	#DIV/0!	1,34782609	1,09302326	1,03333333	0,875	1,30769231	1,08108108	1,27941176	1,24193548	1,14285714	
li	#DIV/0!	1,03703704	1,11111111	1	0,97368421	0,97560976	1,11428571	1,15151515	1,26315789	0,92727273	
gesamt	#DIV/0!	1,19243156	1,10206718	1,01666667	0,92434211	1,14165103	1,0976834	1,21546346	1,25254669	1,03506494	
Resistanceindex	(V _{maxsyst} -V _{maxdiast}) / V _{maxsyst}										
re	#DIV/0!	0,70454545	0,68115942	0,64583333	0,55263158	0,68	0,6557377	0,6744186	0,6637931	0,62745098	
li	#DIV/0!	0,60215054	0,66666667	0,625	0,61666667	0,625	0,65	0,65517241	0,66055046	0,56666667	
gesamt	#DIV/0!	0,653348	0,67391304	0,63541667	0,58464912	0,6525	0,65286885	0,66479551	0,66217178	0,59705882	
Breath Holding Index 100 * (V _{Apoee} -V _{Ruhe}) / (V _{Ruhe} *I _{Apoee}) (%/s)											
re	#DIV/0!	1,85185185	1,0989011	0,66445183	1,79591837	0,04545455	1,33481646	1,20992136	1,38392857	#DIV/0!	
li	3,31632653	1,00154083	1,41843972	2,12431157	1,29259694	-0,0581395	0,81585082	#DIV/0!	1,17340287	2,82608696	
gesamt	#DIV/0!	1,42669634	1,25867041	1,3943817	1,54425766	-0,0063425	1,07533364	#DIV/0!	1,27866572	#DIV/0!	

Rohdaten der Kontrollgruppe

	1	1	2	2	1	2	2	1	1
Geschlecht m=1/w=2									
Geburtsdatum	04.06.1981	01.06.1949	04.02.1952	26.09.1942	16.04.1951	04.09.1950	31.03.1973	11.02.1964	16.12.1974
Untersuchungsdatum	09.06.2011	28.09.2011	02.06.2011	19.11.2011	02.06.2011	02.06.2011	20.12.2011	29.09.2011	14.11.2011
Größe (m)	1,89	1,74	1,6	1,59	1,73	1,72	1,66	1,94	1,9
Gewicht (kg)	87	86	85	57	72	68	55	90	78
BMI (kg/m²)	24,3554212	28,4053376	33,203125	22,5465765	24,0569347	22,9853975	19,9593555	23,9132745	21,6066482
Hypertonika nein=0/ja=1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
wieviele?	0	0	0	0	0	0	0	0	0
davon ACE-Hemmer	0	0	0	0	0	0	0	0	0
davon AT ₁ -Antagonisten	0	0	0	0	0	0	0	0	0
davon Ca-Antagonisten	0	0	0	0	0	0	0	0	0
davon Beta-Blocker	0	0	0	0	0	0	0	0	0
davon Diuretika	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gesamtcholesterin(mg/dl)	185	173	250	224	176	200	196	181	140
LDL(mg/dl)	128	103	166	118	117	134	97	101	78
Statin nein=0/ja=1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Diabetes nein=0/ja=1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diabetes seit (J)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Therapie Diät=1/Tabletten=2/Insulin=3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HbA _{1c} (%)	5,7	6,7	5	6,4	5,4	5,2	4,4	5,8	5,3
BZ (mg/dl)	82	109	70	98	104	102	102	83	86
Raucher nie=0/ehemals=1/ja=2	1	1	0	0	1	0	0	2	1
Rauchdosis(packyears)	6	40	0	0	Pfeiffe	0	0	20	10
Herzinfarkt nein=0/ja=1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
wann?	0	0	0	0	0	0	0	0	0
pAVK nein=0/ja=1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
seit wann? (J)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Apoplex nein=0/ja=1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
wann?	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Intervention?	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MOCA-Test (Pkt)	28	23	30	29	28	29	30	26	30
RR(mmHg) Durchschnitt									
syst	114,714286	117,285714	137,142857	123,142857	103	138,857143	105,571429	119	112,857143
diast	66,7142857	78,7142857	82,7142857	66,2857143	67	72,8571429	62,5714286	75,5714286	64,5714286
MAD	82,7142857	91,5714286	100,857143	85,2380952	79	94,8571429	76,9047619	90,047619	80,6666667
Herzfrequenz (/min) Durchschnitt	75	79,1428571	76,8571429	65,1428571	72	45,7142857	58,2857143	72	62,4285714
Pulswellengeschwindigkeit (m/s)	7,6	9,4	9,9	8,6	6	8,5	5,1	9,1	8
Augmentationsdruck (mmHg)	-1	10	7	34	7	23	-1	5	1
Augmentationsindex (%)	-2	32	21	15	26	39	-4	20	5
zentraler Blutdruck (mmHg) syst	98	110	129	110	95	131	88	108	90
zentraler Blutdruck (mmHg) diast	67	79	97	65	67	73	61	81	61
Compliance (mm²/mmHg)	0,18764419	0,09555368	0,0610823	0,08567632	0,06940621	0,1264529	0,08187692	0,13973833	0,16248199
Distensibilität (/mmHg)	0,00577809	0,00343273	0,00339778	0,00386395	0,00262944	0,00400627	0,00376297	0,00500879	0,00532995
Young (mmHg)	2578,39767	2161,31492	2466,63784	2073,26548	3088,31427	2260,76252	2946,397	2185,65519	2401,96632
TPC rechts (%/s)	a _{max} + a _{max}	2203,67523	1678,2074	2474,8988	2463,16107	1887,17291	1720,0062	1430,57562	2210,54938
TPC links (%/s)	a _{max} + a _{max}	2277,87366	2203,04681	2695,33301	2267,78961	1791,01062	1826,53601	2035,36887	1858,2572
TPC gesamt	a _{max} + a _{max}	2240,77444	1940,62711	2585,11591	2365,47534	1839,09177	1773,2711	1732,97224	2034,40329
Pulsatilitätsindex	(V _{maxsys} -V _{maxdiast})/V _{mean}								
re		0,98571429	0,75384615	1,19444444	1,18421053	0,75925926	1	0,9787234	0,84057971
li		0,96610169	1	1,13888889	1,28205128	0,81538462	1	0,88571429	1,22222222
gesamt		0,97590799	0,87692308	1,16666667	1,2331309	0,78732194	1	0,93221884	1,03140097
Resistanceindex	(V _{maxsys} -V _{maxdiast})/V _{maxsys}								
re		0,58474576	0,5212766	0,69354839	0,68181818	0,51898734	0,63333333	0,5974026	0,5631068
li		0,58163265	0,61176471	0,66129032	0,70422535	0,56382979	0,63636364	0,54867257	0,6875
gesamt		0,58318921	0,56652065	0,67741935	0,69302177	0,54140856	0,63484848	0,57303758	0,6253034
Breath Holding Index	100 * (V _{Apnoe} -V _{Ruhe})/(V _{Ruhe} *t _{Apnoe}) (%/s)								
re		1,59216167	1,59313725	1,68970814	1,36852395	1,79390905	1,67633785	1,92175704	1,32575758
li		1,47754137	1,32340778	1,45681582	1,93965517	1,53525891	1,63522013	1,11111111	1,1965812
gesamt		1,53485152	1,45827251	1,57326198	1,65408956	1,66458398	1,65577899	1,51643407	1,26116939