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

Transkranieller Doppler-Ultraschall (TCD)
Die Entwicklung von "Fingerabdruckspektren" in der
transkraniellen Dopplersonographie zur Diagnose der
Zerebralen Mikroangiopathie

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Püschel, Johannes
aus Witten (Ennepe-Ruhr-Kreis)

2013



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

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

1. Gutachter: PD Dr. Martin Ritter

2. Gutachter: PD Dr. Jörg Stypmann

Tag der mündlichen Prüfung: 03.05.2013

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E.B.Ringelstein -
Referent: Priv.-Doz. Dr. Martin Ritter
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. Jörg Stypmann

Zusammenfassung

„Transkranieller Doppler-Ultraschall (TCD) - Die Entwicklung von "Fingerabdruckspektren" in der transkraniellen Dopplersonographie zur Diagnose der Zerebralen Mikroangiopathie“

Püschel, Johannes

Hintergrund: Es gibt einen bisher nicht gedeckten Bedarf an Screeningmethoden hinsichtlich des Vorliegens einer zerebralen Mikroangiopathie (ZM). Mittels transkranieller Doppler-Sonographie gewonnene Flusspektren der großen hirnversorgenden Gefäße können einen indirekten Hinweis auf die Mikrozirkulation innerhalb der nachgeschalteten Gefäße geben. Auf Grund vieler die Flusspektren beeinflussenden Störfaktoren war jedoch bisher keine Möglichkeit gegeben, nutzbare Informationen aus den Flusspektren zu gewinnen.

Methoden: Wir entwickelten zunächst eine Methode, welche aus den abgeleiteten Flusspektren der Arteria cerebri media (ACM) standardisierte Flusspektren erzeugt und per AVERAGE vergleichbare Mittelwerte berechnet. In einem zweiten Schritt wurden Beschleunigungskurven erstellt und aus diesen die positiven wie negativen Extremwerte extrahiert. Wir validierten die Methode bei 5 jungen Erwachsenen und erzielten reproduzierbare Ergebnisse bei Untersuchungen an unterschiedlichen Tagen. Ferner wurden Probanden in die Studie eingeschlossen, die, ohne klinische Symptome eines Schlaganfalls oder einer Demenz zu haben, eine zerebrale MRT erhalten hatten. Wir untersuchten, ob sich die Fingerprintspektren bei Patienten mit und ohne nachgewiesener zerebraler Mikroangiopathie unterschieden.

Ergebnisse: Es gelang, die an einer asymptomatischen zerebralen Mikroangiopathie erkrankten Probanden von den gesunden Probanden zu trennen. Darüber hinaus zeigte sich eine durchgehende Reproduzierbarkeit der Ergebnisse unabhängig von Tag oder Tageszeit. Es bestand keine Abhängigkeit der gewonnenen Daten von Herzfrequenz, Blutdruck oder CO₂-Gehalt der Ausatemluft.

Schlussfolgerung: Die dopplersonographische Erfassung der Flusspektren der Aa. Cerebri mediae und die anschließende Aufarbeitung mittels AVERAGE stellen eine verlässliche und breit einsetzbare Beurteilungsmöglichkeit der Mikrozirkulation des Gehirns dar, welche unabhängig von der aktuellen Kreislaufsituation reproduzierbare Daten liefert.

Tag der mündlichen Prüfung: 03.05.2013

ERKLÄRUNG

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

„Transkranieller Doppler-Ultraschall (TCD) - Die Entwicklung von
"Fingerabdruckspektren" in der transkraniellen Dopplersonographie zur Diagnose der
Zerebralen Mikroangiopathie“

im: Uniklinikum Münster, Klinik für Neurologie

unter der Anleitung von: PD Dr. med. Martin Ritter

1. selbständig 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, 06.08.2012

Unterschrift Johannes Püschel

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	1
1. Zusammenfassung.....	2
2. Hintergrund.....	4
3. Hypothese.....	13
4. Methoden.....	16
4.1 Die verwendete Methode: Sonographie.....	16
4.2 Untersuchungsablauf.....	19
4.2.1 Untersuchungsvorbereitung.....	19
4.2.2 Screening mittels Fragebogen.....	19
4.2.3 Diagnostischer Ultraschall.....	20
4.2.4 TCD-profiling.....	20
4.3 Validierungsstudie.....	22
4.4 Patientenstudie.....	22
4.5 Zusätzliche Untersuchungen.....	24
4.5.1 Blutdruck und Herzfrequenz.....	24
4.5.2 CO ₂ -Messung / NCR-Messung.....	24
4.5.3 Karotis-Distensibilitätstest.....	24
5. Statistische Auswertung.....	26
5.1 Validierungsstudie.....	26
5.2 Patientenstudie.....	26
5.3 Einfluss von Störfaktoren.....	26
6. Ergebnisse.....	27
6.1 Validierungsstudie.....	27
6.2 Patientenstudie.....	28
6.3 Einfluss von Störfaktoren.....	29
7. Diskussion.....	35
8. Abbildungen und Tabellen.....	39
8.1 Abbildung 1.....	41
8.2 Abbildung 2.....	42
8.3 Abbildung 3.....	42
8.4 Abbildung 4.....	43
8.9.1 Tabelle 1: Probanden mit und ohne zerebrale Mikroangiopathie	44
8.9.2 Tabelle 2: Korrelationskoeffizienten.....	44
Anhänge.....	45
Quellennachweis.....	49
Danksagung.....	56

Abkürzungsverzeichnis

ABI	Ankle-Brachial-Index
ACM	Arteria cerebri media
ADMA	asymmetrisches Dimethylarginin
amaxnegative	Maximale negative Beschleunigung
amaxpositive	Maximale positive Beschleunigung
BPdiast	Diastolischer Blutdruck
BPsys	Systolischer Blutdruck
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
DD	Diastolischer Durchmesser
IQR	Interquartile Range
LDL	Low Density Lipoprotein
MRT	Magnetresonanztomographie
NO	Stickstoffmonoxid
O ₂	Sauerstoff
PI	Pulsatilitätsindex
PP	Pulse Pressure (Pulsdruck)
RI	Resistance-Index
SD	Systolischer Durchmesser
TCD	Transkranielle Dopplersonographie
V _{mean}	Durchschnittsgeschwindigkeit
WML	White matter lesions
ZM	zerebrale Mikroangiopathie

1. Zusammenfassung

Hintergrund: Es gibt einen bisher nicht gedeckten Bedarf an Screeningmethoden hinsichtlich des Vorliegens einer zerebralen Mikroangiopathie (ZM). Mittels transkranieller Doppler-Sonographie gewonnene Flussspektren der großen hirnversorgenden Gefäße können einen indirekten Hinweis auf die Mikrozirkulation innerhalb der nachgeschalteten Gefäße geben. Auf Grund vieler die Flussspektren beeinflussenden Störfaktoren war jedoch bisher keine Möglichkeit gegeben, nutzbare Informationen aus den Flussspektren zu gewinnen.

Methoden: Wir entwickelten zunächst eine Methode, welche aus den abgeleiteten Flussspektren der Arteria cerebri media (ACM) standardisierte Flussspektren erzeugt und per AVERAGE vergleichbare Mittelwerte berechnet. In einem zweiten Schritt wurden Beschleunigungskurven erstellt und aus diesen die positiven wie negativen Extremwerte extrahiert. Die Spektren wurden als „fingerprint spectra“ und „TCD-profiles“ benannt, das Resultat der Normalisierung wurde mit „a*“ bezeichnet. Wir validierten die Methode bei 5 jungen Erwachsenen und erzielten reproduzierbare Ergebnisse auf beiden Seiten (sowohl linke als auch rechte Arteria cerebri media) bei Untersuchungen an unterschiedlichen Tagen. Ferner wurden Probanden in die Studie eingeschlossen, die, ohne klinische Symptome eines Schlaganfalls oder einer Demenz zu haben, eine zerebrale MRT erhalten hatten. Wir untersuchten, ob sich die Fingerprintspektren bei Patienten mit und ohne nachgewiesener zerebraler Mikroangiopathie unterschieden.

Ergebnisse: Es gelang, die an einer asymptomatischen zerebralen Mikroangiopathie erkrankten Probanden von den gesunden Probanden zu trennen. Darüber hinaus zeigte sich eine durchgehende Reproduzierbarkeit der Ergebnisse unabhängig von Tag oder

1. Zusammenfassung

Tageszeit. Es bestand keine Abhängigkeit der gewonnenen Daten von Herzfrequenz, Blutdruck oder CO₂-Gehalt der Ausatemluft.

Schlussfolgerung: Die dopplersonographische Erfassung der Flussspektren der Aa. Cerebri mediae und die anschließende Aufarbeitung mittels AVERAGE stellen eine verlässliche und breit einsetzbare Beurteilungsmöglichkeit der Mikrozirkulation des Gehirns dar, welche unabhängig von der aktuellen Kreislaufsituation reproduzierbare Daten liefert.

2. Hintergrund

Es gibt einen bisher nicht gedeckten Bedarf an Screeningmethoden hinsichtlich des Vorliegens einer zerebralen Mikroangiopathie (ZM) (Patton et al. 2005). Pathoanatomische Studien legen den Verdacht nahe, dass eine endotheliale Dysfunktion einen wichtigen Aspekt der Erkrankung darstellt (Faraci et al. 1998).

Bei der zerebralen Mikroangiopathie handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen der kleinsten Hirngefäße. Der Terminus der zerebralen Mikroangiopathie umfasst dabei vornehmlich die charakteristischen Veränderungen des Hirngewebes. In Bezug auf die Genese der zerebralen Mikroangiopathie gibt es dabei unterschiedliche Faktoren, die eine wichtige Rolle spielen. Im Zusammenhang mit der zerebralen Mikroangiopathie stehen dabei aber auch Erkrankungen, die andere Organe betreffen (z.B. HERNS = hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy and stroke), große Arterien einschließen (z.B. CAA = zerebrale Amyloidangiopathien) oder bei denen eine Gefäßbeteiligung zwar vorliegt, jedoch nicht dominiert (mitochondriale Enzephalomyopathien, z.B. MELAS = mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes; siehe hierzu auch z.B. Ringelstein u. Nabavi 2005, Razvi u. Bone 2006; Ringelstein et al 2010).

Bezüglich der eigentlichen zerebralen Mikroangiopathie lassen sich zwei große Gruppen trennen (Ringelstein u. Kuhlenbäumer 2004). Zum einen ist hier die Gruppe der erworbenen zerebralen Mikroangiopathie zu nennen. Diese setzt sich wiederum aus der degenerativen und der vaskulitischen Form zusammen. Zum anderen existieren weitere erblich bedingte, genetische Formen der zerebralen Mikroangiopathie.

Grundsätzlich liegt - unabhängig von der jeweiligen Form - der ZM sehr wahrscheinlich eine endotheliale Dysfunktion der kleinsten Hirnarterien zu Grunde. Durch die spezielle Lokalisation der Arterien, ihrer Anatomie und Funktion kommt es im Falle von Schäden

2. Hintergrund

an diesen Gefäßen zur Ausbildung von subkortikal gelegenen Läsionen des versorgten Hirngewebes. Labovitz et al stellten hierzu 2007 fest, dass es dabei zur Ausbildung von vier häufig anzutreffenden, radiomorphologisch nachzuweisenden Läsionstypen kommt. Neben lakunären Läsionen kann sich eine Leukoaraiose ausbilden. Bei einem Teil der Patienten finden sich zusätzlich Blutungen, teilweise auch tief intracerebral (DICH = deep intracerebral hemorrhages) im Bereich der typischen Manifestationsorte der lakunären Infarkte gelegen (Labovitz et al. 2007).

Ein großer Beitrag zum heutigen Verständnis der zerebralen Mikroangiopathie wurde bereits in den 1960er Jahren durch C.M. Fisher geleistet. Fisher stellte in Untersuchungen an 18 Gehirnen fest, dass lakunäre Infarkte als Residuen ischämischer Hirninfarkte zu sehen sind, die aus dem Verschluss einer den entsprechenden Bereich versorgenden, perforierenden Arterien mit einem Durchmesser von 150 µm resultieren (Fisher. 1965 & 1969). Im Rahmen der pathologischen Aufarbeitung der Gehirne konnte er einen Zusammenhang zwischen der Lokalisation der lakunären Infarkte und typischen Gefäßläsionen herstellen. Aus diesen Erkenntnissen erwuchs schließlich die sogenannte Lakunarhypothese, diese umfasst einen breiten Erklärungsansatz, der histopathologische, pathophysiologische und klinische Überlegungen umfasst (Ringelstein u. Kuhlenbäumer 2004).

Zum Verständnis der typischen Lokalisation der lakunären Infarkte ist es wichtig, die besondere Anatomie der betroffenen Gefäße zu kennen. Typischerweise treten die durch die zerebrale Mikroangiopathie bedingten lakunären Infarkte in Arealen des Gehirns auf, welche durch sogenannte Perforansarterien versorgt werden. Diese Areale sind das Marklager mit insbesondere dem Zentrum semiovale supraventrikulär, der Hirnstamm mit Schwerpunkt im Bereich der Pons, der Thalamus und die Basalganglien. Die Perforansarterien zeichnen sich durch eine große Länge (ca. 2 bis 5 cm) im Verhältnis zum Durchmesser (ca. 40 bis 800 µm) aus. Darüber hinaus werden sie als sogenannte „Endarterien“ bezeichnet. Dies bedeutet, dass sie die nahezu alleinige Versorgung in

2. Hintergrund

ihrem entsprechenden Versorgungsgebiet übernehmen. Kollateralen oder Anastomosen, welche im Falle eines Gefäßabbruches eine Teil der Versorgung übernehmen könnten, fehlen. Dies bedeutet, dass Hirngewebe dessen Perforansarterie ausfällt, zugrundegeht. (Tatu et al. 1996; Moody et al. 1990). Die bereits in den 1960er Jahren aufgestellte These, dass lakunäre Defekte Residuen eines Ausfalls einer solchen Perforansarterie sind, werden heute durch moderne Studien gestützt (Hervé et al. 2005, Feekes et al. 2005, Feekes u. Cassell 2006).

Wesentlich für den Ausfall einer solchen Perforansarterie ist das Auftreten einer Arteriosklerose auf dem Boden einer sogenannten endothelialen Dysfunktion. Ross und Glomset schlugen 1976 im Rahmen der damaligen Fassung der „Response-to-Injury“-Hypothese vor, dass Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, Hochdruck, Rauchen oder Diabetes eine chronische Endothelschädigung durch Denudation bzw. Ulcerationen verursachen. In der Folge, so war damals die Theorie, sollte die Aktivierung vom Blutplättchen und die Freisetzung von Wachstumsfaktoren zu einer Intimahyperplasie sowie einer Akkumulation von Lipiden und schließlich zur Bildung einer atherosklerotischen Plaque führen (Ross und Glomset. 1976).

In den Folgejahren musste diese Theorie jedoch überdacht werden, denn die Hypothese konnte in neueren Untersuchungen an menschlichem Biopsaten nicht bestätigt werden. Vielmehr wurde deutlich, dass für das Entstehen einer Arteriosklerose eine morphologisch erkennbare Endothelläsion nicht obligat sein muss. Zunehmend wurde klar, dass die Funktionstüchtigkeit des Endothels eine entscheidende Rolle spielt. Daher wurde in der Folge auch der Begriff der „endothelialen Dysfunktion“ geprägt (Gimbrone et al. 1986; Simionescu N et al. 1992).

Hierbei entsteht ein zunehmender Funktionsverlust des Endothels und somit eine Abnahme der Stickstoffmonoxid-Konzentration (Gimbrone et al. 1995; Ludmer et al. 1986). Durch einen Stickstoffmonoxidmangel kommt es sowohl zu einer Abnahme der

2. Hintergrund

NO-vermittelten Vasodilatation als auch zu einer verstärkten Leukozytenadhäsion bzw. Leukozytentransposition nach subendothelial und einer vermehrten Thrombozytenaggregation.

Stickstoffmonoxid (NO) wird von drei NO-Synthasen hergestellt. Diese weisen hohe strukturelle Ähnlichkeiten auf, finden sich jedoch in unterschiedlichen Geweben. Im Gefäßendothel ist vor allem die NO-Synthase vom Typ 3 vorhanden. (Marletta MA 2001) Die NO-Synthase des Typ 3 wird in ihrer Aktivität von zahlreichen Faktoren beeinflusst. So hängt die Bildung von Stickstoffmonoxid vom Vorliegen der Substrate Sauerstoff sowie NADPH ab. Zusätzlich werden eine Reihe von redoxsensitiven Kofaktoren wie Häm und Tetrahydrobiopterin benötigt. Diese sind erforderlich um die Aminosäure L-Arginin in Stickstoffmonoxid und L-Citrullin umzuwandeln. Jede Veränderung des pH-Wertes und damit des Redoxstatus der Zelle hat somit direkten Einfluss auf die Synthese und Verfügbarkeit von Stickstoffmonoxid. Ferner ist auch die NO-Synthase selbst Modifikationsprozessen unterworfen. Bezüglich dieser sind die Acetylierung durch Fettsäuren oder aber auch die Phosphorylierung durch z.B. Bradykinin im Rahmen inflammatorischer Prozesse zu nennen. (Igarashi et al. 2001, Feron et al. 2001). Die NO-Synthase des Typ 3 ist überwiegend in Arealen der Plasmamembran lokalisiert die als Caveolae bezeichnet werden. (Schmidt HH et al., 1993). Hier wirkt mit Caveolin ein Netzwerkprotein kalziumvermittelt auf die NO-Synthase und ihre Aktivität.

Eingebettet in zahlreiche Regulationsmechanismen ist die NO-Synthase auch an entsprechend vielen Stellen empfänglich für Störfaktoren. So wird die NO-Synthase durch das asymmetrische Dimethylarginin (ADMA), ein Produkt der Methylierung von L-Arginin-Resten, gehemmt. (Cooke JP. 2000) Erhöhte ADMA-Spiegel finden sich in Zusammenhang mit einem Diabetes mellitus oder einem erhöhten Homocystein-Spiegel. Darüber hinaus besteht eine positive Korrelation zwischen erhöhten ADMA-Spiegeln und einem erhöhten Low Density Lipoprotein (LDL). Im Rahmen einer

2. Hintergrund

arteriellen Hypertonie konnten ebenfalls erhöhte ADMA-Spiegel gesehen werden (Surdacki et al. 1999). Zusammenfassend gilt es daher aktuell als wahrscheinlich, dass ADMA eine zentrale Bedeutung bei der Entstehung von Arteriosklerose zukommt (Boeger et al. 1997). So konnte in Finnland für klinisch gesunde Männer, deren ADMA-Spiegel im obersten Quartil lagen, ein etwa 4-fach signifikant erhöhtes Risiko für ein schweres kardiovaskuläres Ereignis gezeigt werden (Valkonen et al. 2001).

Darüber hinaus ist aber auch das Angiotensin-II an der Entstehung der Arteriosklerose beteiligt. Durch den Angiotensin-I-Rezeptor (AT1-Rezeptor) vermittelt bewirkt Angiotensin-II eine Aktivitätssteigerung der NADPH-Oxidase. Hierdurch kommt es zu einer stärkeren Synthese von Sauerstoffperoxid ($O_2^{\cdot-}$), welches mit Stickstoffmonoxid (NO) zu Peroxinitrit ($ONOO^-$) reagiert. Hierdurch steht dann Stickstoffmonoxid nicht mehr zur Verfügung. (Ruiz-Ortega et al. 2001)

Ein weiterer vasoprotektiver Effekt des Stickstoffmonoxids ist die Hemmung der Thrombozytenaggregation und -adhäsion sowie die Stabilisierung von Leukozyten an der Gefäßwand. Durch Wegfall dieser Hemmung kommt es zu einer zunehmenden Anlagerung von Thrombozyten an die Gefäßwände sowie zur Transposition der Leukozyten nach subendothelial. Durch Letzteres werden inflammatorische Prozesse in der Gefäßwand verstärkt. Die Distensibilität des Gefäßes wird also auf dreierlei Wegen herabgesetzt: verminderte Gefäßdilatation, vermehrte Thrombozytenaggregation und Verstärkung der intimalen Inflammation.

Diese an großen Gefäßen nachgewiesenen, pathologischen Prozesse sind grundsätzlich auch dem nachgeschalteten, kleineren Gefäßbett zu unterstellen. Insbesondere auf Grund des geringeren Gefäßdurchmessers ist dabei davon auszugehen, dass eine Zunahme der Gefäßsteifigkeit die Mikrozirkulation in einem solch bedeutenden Maße einschränkt, dass man dies auch messtechnisch an den vorgeschalteten, größeren Gefäßen detektieren kann.

2. Hintergrund

Die Bedeutung der zerebralen Mikroangiopathie wird deutlich, wenn man die aus ihr resultierenden Krankheiten betrachtet. Hier ist zum einen die vaskuläre Demenz zu nennen, die nach aktuellem Stand der Forschung in direkter Abhängigkeit zum Bestehen und Progress einer zerebralen Mikroangiopathie steht (Jellinger 2005, Jellinger 2007, Staessen et al. 2007). Auch wurde ein Zusammenhang mit dem Entstehen einer Alzheimer-Demenz gefunden (Fernando et al. 2006, Ringelstein u. Nabavi 2005). Die Behandlung und Betreuung Demenzerkrankter ist bereits heute ein gesundheitsökonomisch höchst bedeutender Faktor und es ist zu erwarten, dass mit einer weiteren Steigerung der durchschnittlichen Lebenserwartung dieser Umstand noch eine Verstärkung erfahren wird (Pantoni et al. 2005, Basile et al. 2006).

Zum anderen treten im Rahmen der zerebralen Mikroangiopathie auch gehäuft Hirninfarkte auf (Ringelstein u. Kühlenbäumer 2004). Es wird angenommen, dass in westlichen Industrieländern etwa 20 % - 50 % der Schlaganfälle durch eine zerebrale Mikroangiopathie zumindest mitbedingt werden. Tanizaki et al. stellten 2000 fest, dass in Japan die lakunären Hirninfarkte sogar führend waren. Bleiben diese auch oft asymptomatisch, so können sie doch auch schwerste Einschränkungen der Hirnfunktion hervorrufen. Die hieraus resultierenden Symptome wie schwere motorische, kognitive oder verbale Defizite können die Pflegebedürftigkeit der Betroffenen teils drastisch erhöhen. Hiermit gehen dann sowohl hohe Individualkosten als auch Kosten für die Solidargemeinschaft der Versicherten einher (Pantoni et al. 2005, Basile et al. 2006). Auch wenn in einem überwiegenden Teil der Fälle die Erkrankten im höheren Lebensalter zu finden sind, so können bestimmte Formen der zerebralen Mikroangiopathie auch jüngere Menschen betreffen (Ringelstein u. Knecht 2006).

Insofern sollte – wie in vielen anderen Bereichen der Gesundheitsfürsorge auch – ein besonderes Augenmerk auf die Vermeidung der zerebralen Mikroangiopathie als Grundlage dieser Erkrankungen gelegt werden. Ein günstiges und verlässliches

2. Hintergrund

Screeningverfahren ist hierbei dringend nötig, zumal eine spezifische Therapie bis dato nicht verfügbar ist (Greenberg 2006).

Bildgebende Verfahren zur Darstellung des Hirnparenchyms, vorzugsweise mittels MRT, sind gegenwärtig Goldstandard in der Diagnose der ZM (Launer et al 2006). Jedoch stellen die Kosten eines MRT in Zeiten eines erhöhten Kostendrucks im Gesundheitssystem ein Problem dar. Darüber hinaus sind MRTs noch längst nicht flächendeckend und kurzfristig verfügbar. Des Weiteren muss diskutiert werden, ob der zeitliche und personelle Aufwand eines MRT in einem sinnvollen Verhältnis zu dem zu erwartenden Kenntnis- und damit einhergehendem Prognosegewinn für die Patienten steht. Auch sollte bedacht werden, dass bestimmte Personengruppen, wie stark adipöse Patienten oder Träger von Metallimplantaten, einem MRT nicht oder nur eingeschränkt zugänglich sind. Es ist also unwahrscheinlich, dass das MRT in naher Zukunft als Screeningmethode zur Verfügung stehen wird. Ultraschall hat hier hinsichtlich des Aufwandes, der Verfügbarkeit und auch der entstehenden Kosten deutliche Vorteile.

Obwohl die Ableitung schwierig sein kann, können mittels transkranieller Doppler-Sonographie gewonnene Flussspektren der großen hirnversorgenden Gefäße einen indirekten Hinweis auf die Mikrozirkulation innerhalb der nachgeschalteten Gefäße geben. Bei der Doppler-Sonographie handelt es sich um ein bildgebendes Verfahren, welches auf dem Empfang und der Verarbeitung von im untersuchten Gewebe reflektierten Schallwellen beruht. Ultraschall bezeichnet dabei den Frequenzbereich der Schallwellen, der oberhalb der menschlichen Hörwelle liegt (>20 kHz).

Der sogenannte „Doppler-Effekt“ ermöglicht dabei die Beurteilung von sich bewegenden Objekten oder Flüssigkeiten. Bei diesem Effekt handelt es sich um die Frequenzänderung der eingesetzten Schallwellen wenn sie durch eine sich bewegende Grenzfläche reflektiert werden. Im Fall der hier eingesetzten Doppler-Sonographie stellen die sich im Gefäß bewegenden Blutzellen (Erythrozyten, Leukozyten,

2. Hintergrund

Thrombozyten) die sich bewegenden Ultraschallreflektoren dar. So können ohne jegliche invasive Maßnahme schnelle und verlässliche Aussagen in Echtzeit über die Flussbedingungen innerhalb der großen Gefäße getroffen werden.

Die direkte Beurteilung des Blutflusses in den kleinsten Gefäßen ist auf Grund zu niedriger Reflexionsfläche und damit für die Bilderzeugung nicht ausreichender, rücklaufender Schallwellen nicht beurteilbar. Daher zieht man Rückschlüsse auf die Durchblutungssituation des kleinen Gefäßbettes, indem man die großen, vorgeschalteten Gefäße beurteilt.

Das dies möglich ist, lässt sich dadurch erklären, dass die großen Hirnarterien mit den kleinen Gefäßen - vereinfacht dargestellt - ein „System miteinander kommunizierender Röhren“ darstellen. Sich verändernde Querschnitte, Flussgeschwindigkeiten oder Flussdrücke in nachgeschalteten Gefäßen sollten sich auch in den vorgeschalteten Gefäßen detektieren lassen. Dies wird durch einen erhöhten Pulsatilitätsindex (PI) bei Patienten mit symptomatischer ZM bestätigt (Lee et al. 2000; Terborg et al. 2000). Die Flussspektren werden jedoch durch zahlreiche Faktoren beeinflusst, als da wären Herzfrequenz, Blutdruck oder Stenosen bzw. Verschlüsse der zuführenden Gefäße.

Darüber hinaus steigt der PI erst in fortgeschrittenen Stadien einer ZM an und in den meisten bisher erstellten Studien waren die untersuchten Patienten Diabetiker. Der Diabetes mellitus hat jedoch einen signifikanten Effekt auf extrakranielle Gefäße und führt auch zu einer zunehmenden Versteifung der Gefäßwände (Laurent et al. 2006). Die Analyse der cerebrovaskulären Reserve zeigt ebenfalls einen Zusammenhang mit makroangiopathischen Prozessen der Arteria carotis interna und Arteria carotis communis (Widder et al. 1986) und bietet keine ausreichende Trennschärfe zwischen Patienten einer gesunden und Patienten mit einer gestörten Mikrozirkulation (Teborg et al. 2000).

2. Hintergrund

Wir haben daher angenommen, dass zur Reduktion der Störfaktoren die Auswertung gemittelter und normalisierter Flussspektren der Arteria cerebri media hilfreich sein könnte. Unser Ziel war es, eine Technik zu entwickeln, mit der individualisierte Flussspektren gewonnen werden können, welche Hilfestellung bei der Diagnose einer ZM bieten sollten. Die Technik bezeichnen wir als „TCD-profiling“.

3. Hypothese

Wir nahmen an, dass die ZM zu zwei unterschiedlichen Veränderungen im zerebralen Blutfluss und damit auch den abgeleiteten und gemittelten Flussspektren führt.

Zum Einen werden die zerebralen Gefäße im Krankheitsfall steifer und verlieren daher ihre elastischen Eigenschaften (Laurent et al. 2006). Dies hat eine schnellere Übertragung der Auswurfleistung des Herzens in Blutflussgeschwindigkeit zur Folge, da sich die Arterien auf Grund ihrer mangelnden Elastizität nicht mehr dem erhöhten Durchflussvolumen anpassen können und die Windkesselfunktion der Gefäße verloren geht. Während des gleichen Zeitpunktes der Systole entstehen also höhere Flussgeschwindigkeiten. Diese können als höhere maximale Beschleunigung ($a_{\max\text{positive}}$) detektiert werden.

Zum anderen ist analog zur starken positiven Beschleunigung des Blutflusses auch eine entsprechend starke negative Beschleunigung zu erwarten, da der Blutfluss auf Grund der Versteifung der Gefäßwände nicht durch die Konstriktion der Gefäße unterstützt werden kann. Zudem ist der distale Widerstand im Falle kritisch verengter bis verschlossener Gefäße erhöht, so dass der Druck stärker abfällt. Diese erhöhte negative Beschleunigung kann ebenfalls nachgewiesen werden ($a_{\max\text{negative}}$).

Wesentlich für die zuverlässige Detektion dieser veränderten Flussgeschwindigkeiten ist jedoch die Kenntnis und Berücksichtigung möglicher Störfaktoren.

Da es sich, wie bereits zuvor erläutert, bei den Arterien und Arteriolen des Gehirns um ein System korrespondierender und damit einander bedingender Gefäße handelt, muss eine entsprechende flussgeschwindigkeitsverändernde Störung der blutzuführenden Gefäße bedacht werden. Daher hielten wir es für wesentlich, die die Arteria cerebri

3. Hypothese

media (ACM) speisenden Gefäße auf Stenosen zu untersuchen. Gemäß des Hagen-Poiseuille-Gesetzes fällt poststenotisch die Flussgeschwindigkeit deutlich ab. Besteht nun beispielsweise eine Stenose in der Arteria carotis interna (ACI), so hat dies unmittelbare Auswirkung auf ein in der ACM abgeleitetes Flussspektrum. Nur anhand des Flussspektrums ist nicht zu unterscheiden, ob eine Änderung der Fließeigenschaften des Blutes (maximale Geschwindigkeit, Beschleunigungen) durch vorgeschaltete Stenosen oder eine vorliegende Mikroangiopathie bedingt ist. Daher ist es wichtig, Stenosen der vorgeschalteten Gefäße auszuschließen.

Wie bereits dargelegt kommt es im Rahmen einer endothelialen Dysfunktion zu einer Verringerung der Distensibilität der Gefäße. Da es in unserer Untersuchung maßgeblich um die Mikroangiopathie ging, untersuchten wir, ob eine herabgesetzte Carotis-Distensibilität positiv mit dem Vorliegen einer Mikroangiopathie korreliert. Die Überlegung hierbei war, dass ein Abnahme der Distensibilität mit einem Verlust der Windkesselfunktion einhergeht und dies zu einer Erhöhung der absoluten Beschleunigungswerte führen könnte.

Als weiteren Störfaktor zogen wir Änderungen in Blutdruck und Herzfrequenz in Betracht. Mit zunehmendem Blutdruck erhöht sich nach dem Hagen-Poiseuille-Gesetz bei gleichbleibendem Gefäßdurchmesser die Flussgeschwindigkeit. Mit Zunahme der Herzfrequenz kommt es zu einer Verkürzung der Diastole und durch eine verringerte linksventrikuläre Füllung zu einer Abnahme der Ejektionsfraktion, was wiederum bei gleichbleibendem Gefäßdurchmesser durch das geringere Auswurfvolumen auch die Flussgeschwindigkeit negativ beeinflusst.

Unser Ziel in der Validierungsstudie war es, das Ausmaß dieser Zusammenhänge näher zu erfassen und zu prüfen, ob es statistische Relevanz für die Verwertbarkeit der Untersuchungsergebnisse hat. Wir nahmen an, dass die per Mittlung zahlreicher

3. Hypothese

Einzelpektren erhältlichen Fingerprintspektren unabhängig von der Tageszeit und an unterschiedlichen Tagen ebenfalls gleich sind.

Zusammenfassend gehen wir davon aus, dass die Summe aus $a_{\text{maxpositive}}$ und $a_{\text{maxnegative}}$ bei Patienten mit einer ZM deutlich größer ist als beim Fehlen einer ZM. Ferner erwarten wir, dass dies bereits in frühen Krankheitsstadien zu erfassen ist und nicht erst bei klinischer Manifestation der Erkrankung.

4. Methoden

4.1 Die verwendete Methode: Sonographie

Die Sonographie ist ein Verfahren, welches auf dem Empfang und der Verarbeitung von im Gewebe reflektierten Schallwellen aus dem Ultraschall-Bereich basiert. Ultraschall repräsentiert die Schallwellen, die oberhalb der menschlichen Hörschwelle liegen (> 20 kHz). In der medizinischen Diagnostik werden in der Regel Schallwellen in einem Frequenzbereich von 1 – 15 MHz verwendet (Siehe hierzu wie im Folgenden Reiser et al. 2006).

Ausgehend vom Schallkopf breiten sich die Schallwellen in longitudinaler Richtung in Materie aus. Hierbei führt der Durchtritt durch Gewebe zu einem Wechsel von Kompression und Dekompression der Gewebeteilchen. Wie andere Wellen werden auch Schallwellen durch drei Kerngrößen definiert. Diese sind Wellenlänge (λ), Frequenz (f) und Amplitude (A). Die Geschwindigkeit, mit der sich die Schallwellen im Gewebe ausbreiten, hängt maßgeblich von der Dichte und der Kompressibilität des Gewebes ab. Sie ist in Luft mit ca. 330 m/s am geringsten und mit 3300 m/s im Knochen am höchsten. In Weichgewebe wie Muskel, Fett oder Wasser liegt sie im Mittel etwa bei 1500 m/s.

Es gibt unterschiedliche Einflüsse, welche auf die Schallwellen beim Durchtritt durch Gewebe wirken und die Schallwellen abschwächen. Diese Einflüsse sind wesentlich für die Bilderzeugung und bestehen aus Absorption, Reflexion, Brechung, Streuung und Divergenz. Bei der Ausbreitung im Gewebe versetzen die Schallwellen die passierten Moleküle in Schwingung, wobei mit jedem passierten Molekül ein Teil der Schallwellenenergie durch Reibung in Wärme umgesetzt wird und somit verloren geht. Dies bezeichnet man als „Absorption“. Sie hängt dabei im wesentlichen von zwei Faktoren ab. Zum einen vom Gewebe in dem sich die Schallwellen ausbreiten - Wasser

4. Methoden

hat eine deutlich geringere Dichte und auch Absorption als Knochen. Zum anderen hängt die Absorption aber auch von der Frequenz der verwendeten Schallwellen ab. Es gilt, dass sich die Eindringtiefe umgekehrt proportional zur Frequenz verhält. Eine hohe Frequenz wird schnell vom Gewebe absorbiert, während sich in gleichem Gewebe Schallwellen niedriger Frequenz deutlich weiter ausbreiten können bis sie vollständig absorbiert sind. Da die Absorption jedoch wichtig für die Bilderzeugung ist, kann mittels erhöhter Absorption auch eine höhere Ortsauflösung erreicht werden. Die Auswahl des Schallkopfes stellt also immer einen Kompromiss zwischen möglichst hoher Ortsauflösung und ausreichender Eindringtiefe dar.

Weiterhin tragen zur Bilderzeugung auch die Phänomene der Reflektion oder Brechung bei. Von einer Reflektion spricht man, wenn Schallwellen an einer Grenzfläche zweier in ihren akustischen Eigenschaften unterschiedlicher Gewebe reflektiert werden. Ändern die Schallwellen an dieser Grenzfläche ihre Richtung, so spricht man von Brechung. Maßgeblich für die Ausprägung beider Phänomene ist der Unterschied in der Schalleitungsfähigkeit, auch akustische Impedanz genannt, der beteiligten Gewebe. Je größer dieser ist, umso stärker ist auch der Effekt. Besonders große Unterschiede in der akustischen Impedanz finden sich an den Übergängen von Luft zu Weichgeweben oder von Knochen bzw. stark kalkhaltigen Strukturen zu Weichgeweben. Bei einem großen Impedanzunterschied werden folglich nahezu 100 % der Schallenergie reflektiert und der Bereich jenseits der Impedanzschwelle kann nicht mehr von Schallwellen durchdrungen werden. Auf Grund dieses Phänomens ist mitunter die Untersuchungsqualität durch pneumatisierte Knochen wie z.B. am temporalen Schallfenster herabgesetzt oder eine Untersuchung gar nicht möglich.

Schließlich seien auch noch die Streuung und die Divergenz erwähnt. Diese beiden für die Bildentstehung bedeutsamen Phänomene sind allerdings bei der transkraniellen Doppler-Sonographie vernachlässigbar. Trifft eine Schallwelle auf ein Objekt welches kleiner als die ihrer eigene Wellenlänge ist, so wird die Schallwelle diffus in alle

4. Methoden

Richtungen aufgespalten. Dies führt zur Ausbildung ebenso diffuser Echos und einem schleier-artigen Bildeffekt. In der Abdomensonographie lässt sich dies z.B. bei einer Steatosis hepatis beobachten. Die Divergenz hingegen setzt unweigerlich mit zunehmender Entfernung vom Schallkopf ein, da sich die ausgesandten Schallwellen mit zunehmender Distanz vom Schallkopf auch von einander entfernen.

Bei der Bilderzeugung macht man sich den piezoelektrischen Effekt zu nutze. Kristalle mit polaren Achsen verformen sich beim Anlegen von Wechselspannung periodisch. Sie erzeugen allerdings auch Spannung wenn sie verformt werden. Diese Umkehrbarkeit macht Piezokristalle sowohl zum Sender als auch zum Empfänger in der Ultraschalluntersuchung. Zunächst wird durch Anlegen einer Wechselspannung ein Schallimpuls durch die periodische Verformung des Kristalls ausgelöst. Sobald dieser dann durch das Gewebe reflektiert wurde, erzeugt die Verformung des Piezokristalls eine elektrische Spannung. Dies passiert im Wechsel, man nennt diesen Wechsel aus Impuls-Senden und -Empfangen das „Puls-Echo-Prinzip“.

Die zuvor erläuterten Phänomene tragen nun zur Bildgebung bei. Die Absorption wird bestimmt durch einen Vergleich der Ursprungsamplitude der ausgesandten Schallwellen und der Echoamplitude, welche von den durchdrungenen Geweben zurückgeworfen wird. Folglich wird somit das Energiemaß des Echos bestimmt. Die Reflexion ist jedoch deutlich bedeutender. Abhängig von der Lage einer Grenzfläche zweier Gewebe unterscheidet sich die Zeit von Impuls-Sendung bis zum Empfang des Echos. Durch die Bestimmung dieser Laufzeit ist es möglich, die Entfernung vom Schallkopf bis zur Grenzfläche zu ermitteln. Das Maß an Reflektion lässt Rückschlüsse auf den Unterschied an akustischer Impedanz und damit die beteiligten Gewebe zu.

Zwei besondere Verfahren fanden im Rahmen dieser Studie Anwendung: zum einen das M-Mode-Verfahren. Hierbei werden die Amplituden der Echos in Grauwerte umgewandelt. Während der beschallte Bereich konstant bleibt, werden die erhaltenen

4. Methoden

Echos auf einer Zeitachse aufgetragen. Hierdurch war es uns möglich, einen Gefäßquerschnitt über die Zeit zu beurteilen und so den Gefäßdurchmesser sowohl in Diastole als auch Systole zu bestimmen. Hieraus errechneten wir die sogenannte Distensibilität. (Siehe hierzu 4.5.3)

Darüber hinaus kam das Doppler-Verfahren zur Anwendung. Durch den Doppler-Effekt kommt es zu einer Frequenzänderung, wenn Ultraschallwellen durch eine sich bewegende Grenzfläche reflektiert werden. Im Falle der Doppler-Sonographie dienen die Erythrozyten gewissermaßen als bewegliche Ultraschall-Reflektoren. Hierbei können die Frequenzverschiebungen Aufschluss über die Blutflussrichtung und die Blutflussgeschwindigkeit geben. Anwendung fand dieses Verfahren in der Ableitung der Flussspektren der Arteria cerebri media sowie zum Ausschluss von Stenosen der Arteria carotis communis.

4.2 Untersuchungsablauf

4.2.1 Untersuchungsvorbereitung

Vor Beginn der Untersuchung führten wir mit jedem Probanden ein ausführliches Aufklärungsgespräch über die geplanten Untersuchungen sowie die sich hieraus für den einzelnen Probanden ableitenden Chancen und Risiken. Hierzu erhielten die Probanden entsprechende Aufklärungsunterlagen (s. Anhang) und es wurde eine schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnet (s. Anhang).

4.2.2 Screening mittels Fragebogen

Jeder Proband wurde mittels eines eigens erstellten Fragebogens (s. Anlage) hinsichtlich des Vorliegens von untersuchungsrelevanten Vorerkrankungen befragt. Diese umfasste neben Alter, Gewicht und Größe etwaig bestehende Vorerkrankungen, kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck oder Fettstoffwechselstörungen, bestehende Dauer-Medikationen sowie eine Familienanamnese.

4. Methoden

4.2.3 Diagnostischer Ultraschall

Bei allen Testpersonen wurde eine farbkodierte Duplexsonographie der Karotiden durchgeführt, um hämodynamisch relevante Gefäßpathologien auszuschließen. Hierzu wurde ein ATL-Philips HDI 5000 Ultraschallgerät (Philips Inc., Eindhoven, Niederlande) mit einem 5 – 12 MHz Schallkopf verwendet. Maximale Flussgeschwindigkeiten von mehr als 150 cm/s oder poststenotischer Flussgeschwindigkeitsabfall waren Indikatoren für eine relevante Stenose der extrakraniellen Gefäße (Widder et al. 1987).

4.2.4 TCD-profiling

Zur Ableitung und Aufzeichnung der Flusspektren der Arteria cerebri media verwendeten wir ein DWL Multidop X4 Ultraschallgerät mit zwei 2-MHZ Schallköpfen mit TCD 8 Software der Firma DWL (Sipplingen, Deutschland). Mithilfe zweier durch ein Gummiband am Kopf des Probanden befestigter 2 MHz Schallköpfe leiteten wir das Flusspektrum beider ACM ab. Die Signalstärke wurde so angepasst, dass das komplette erfasste Dopplerspektrum artefaktfrei im Sinne einer Hüllkurve abgebildet wurde. Das sample volume war auf 10 mm eingestellt, die sample rate auf 50 samples/sec, was einer Flussgeschwindigkeitserfassung alle 0,02 Sekunden entspricht. Das abgeleitete Flusspektrum speicherten wir für die nachfolgende Analyse auf eine magneto-optische Diskette. Über einen Zeitraum von 5 Minuten registrierten wir die Flusspektren, was etwa 300 abgeleiteten Herz- bzw. Pulsaktionen bei einer Herzfrequenz von 60 Schlägen pro Minute entspricht. Parallel zu der laufenden Messung erfassten wir Blutdruck, Herzfrequenz und CO₂-Gehalt der Ausatemluft.

Zur Analyse setzten die wir Software AVERAGE in der Version 1.85 ein. AVERAGE ist für die Analyse der ereigniskorrelierten Blutflussänderungen innerhalb der basalen zerebralen Arterien an der Uniklinik Münster entwickelt worden. AVERAGE mittelt

4. Methoden

dabei alle aufgezeichneten Flusspektren und errechnet so ein Durchschnittsflussspektrum (Deppe et al. 1997).

Die abgeleitete Flusskurve wurde mittels AVERAGE analysiert. Hierzu wurde die durch die Hüllkurve bestimmte Blutflussgeschwindigkeit zu jedem Zeitpunkt t in ein Verhältnis der mittleren Blutflussgeschwindigkeit über die gesamte Untersuchungszeit (V_{mean}) gesetzt. Hierdurch entstanden aus Geschwindigkeitswerten (mit der Einheit cm/s) Prozentwerte, wobei der mittleren Blutflussgeschwindigkeit der Wert 100% zugeordnet wurde. Nachfolgend wurde die relative Flussgeschwindigkeit „ v “ [%] zum Zeitpunkt „ t “ als Produkt v_t/v_{mean} definiert. (Abbildung 1 a und b).

Nachfolgend wurde für jedes Δt die Änderung der Flussgeschwindigkeit $\Delta v_{t2} = v_{t2} - v_{t1}$ berechnet, woraus sich die relative Beschleunigung ergab: $a_t = \Delta v_{t2}/\Delta t$ [%/s]. Die Werte für die relative Beschleunigung trugen wir auf eine Zeitachse ein. (Abbildung 1 c).

Um die Auswirkung von Änderungen der Herzfrequenz auf die Flusspektren zu minimieren, bestimmten wir die durchschnittliche Herzfrequenz. In die Auswertung bezogen wir jeweils 50 Spektren, die bei einer Herzfrequenz von ± 5 bpm aufgezeichnet wurden, ein. Die Qualität der erfassten Spektren ließ sich durch die Verwendung eines Artefakt-Ausschluss-Algorithmus, welcher in der Software implementiert ist, sicherstellen. Die abgeleiteten 50 Spektren wurden jeweils hinsichtlich ihrer relativen Flussgeschwindigkeit „ v “ (Abbildung 2a) und der relativen Beschleunigung „ a “ (Abbildung 2b) für jeden Zeitpunkt „ t “ gemittelt. Durchschnittswerte und Standardabweichung wurden gegen die Zeit aufgetragen. Die hieraus erzeugten Spektren wurden als „fingerprint spectra“ benannt. Für die spätere Analyse berechneten wir noch die Spitzenwerte der positiven wie negativen Beschleunigung und benannten diese mit „ $a_{\text{maxpositive}}$ “ und „ $a_{\text{maxnegative}}$ “. Die Summe dieser Werte wird mit „ a^* “ oder „TCD-profile value“ bezeichnet.

$$a^* = a_{\text{maxpositive}} + |a_{\text{maxnegative}}| \text{ [%/s]}$$

4.3 Validierungsstudie

5 junge und gesunde Medizinstudenten wurden mittels oben beschriebenen Untersuchungsprotokoll jeweils a) auf beiden Seiten und b) an unterschiedlichen Tagen untersucht. Ziel war es, die Unabhängigkeit unserer Methode von möglichen Störgrößen wie Tageszeit oder Blutdruck zum Untersuchungszeitpunkt zu überprüfen.

4.4 Patientenstudie

Die Probanden wurden aus der SEARCH-Studie rekrutiert. In dieser Sub-Studie, welche im AF Kompetenz NETwork angesiedelt ist, wurden freiwillige Probanden, welche keine subjektiven Symptome zeigten und mittels 3T MRT im Rahmen der Studie untersucht wurden, erfasst. Die Probanden waren sowohl weiblich als auch männlich und die Altersspanne betrug 50 bis 70 Jahre. Signifikante kognitive Einschränkungen waren bereits durch eingehende neurologische Testung im Rahmen der SEARCH-Studie ausgeschlossen worden. Siehe hierzu auch Knecht et al. 2008.

Im Rahmen der SEARCH-Studie wurden 525 Personen (Alter 65 Jahre, IQR 40 – 85 Jahre) aus dem Einwohnermelderegister der Stadt Münster rekrutiert. Mittels standardisierter Testverfahren waren diese Personen auf ihre kognitiven Funktionen getestet worden. Des Weiteren wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren (HbA1C, Serumcholesterin, hoch sensitives C-reaktives Protein, Bodymassindex, gerauchte Packyears und Blutdruck) bestimmt. Ferner erfasste die Studie auch Geschlecht und Bildung als weitere Variablen.

Aus den gut 500 Teilnehmern der SEARCH-Studie wurden 15 Probanden (Alter 65, IQR: 52,5 – 66,5 Jahre) mit magnetresonanztomographisch nachgewiesener schwerer Mikroangiopathie ausgewählt und mit 15 gleichaltrigen Probanden (Alter 60; IQR: 60 – 65,5 Jahre) als Kontrollgruppe verglichen. Ursprünglich suchte man 35 Probanden aus, von diesen wurden jedoch 5 ausgeschlossen. Ein Proband blieb wegen einer

4. Methoden

signifikanten Karotisstenose unberücksichtigt, bei zweien war das Knochenfenster nicht ausreichend um eine gute Signalqualität zu erhalten und von zwei Probanden sah man wegen des Vorliegens eines Diabetes ab.

Die Gruppenzuordnung erfolgte nach den Ergebnissen der MRT-Bildgebung, welche im Rahmen der SEARCH-Studie durchgeführt worden war. Ebenfalls in der Studie war bereits eine Beurteilung hinsichtlich des Vorliegens einer zerebralen Mikroangiopathie vorgenommen worden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Detektion von Defekten der weißen Substanz (white matter lesions, WML) grundlegend für das Feststellen einer ZM war. Die WML wurden beurteilt mittels axialer Sequenzen. Die semi-quantitative Berechnung der WML erfolgte auf Grundlage von 15 Gehirnregionen. Für jede dieser Regionen wurde ein Schweregrad von „0 – keine Läsion“ bis „5 – große, konfluierende Läsionen“ festgelegt. Folglich war für das komplette Gehirn ein WML-Score von 0 – 165 Punkten zu erwarten. (Knecht et al. 2008)

Im Rahmen unserer Studie wiesen die Patienten der Gruppe mit ZM einen Wert von mindestens 20 auf, in der Kontrollgruppe von 0.

Die Probanden wurden schriftlich eingeladen an der Studie teilzunehmen, bezüglich der Untersuchung informiert und schließlich gebeten, ihr schriftliches Einverständnis zu geben. Alle Probanden nahmen an einer Befragung hinsichtlich ihrer Krankengeschichte insbesondere in Hinblick auf zerebro- oder kardiovaskuläre Erkrankungen, Bluthochdruck, Diabetes, Rauchgewohnheiten und Familienanamnese teil. Bei Vorliegen eines Bluthochdrucks wurde die Zahl der zum Untersuchungszeitpunkt eingenommenen Antihypertensiva erfragt. Patienten mit einem Diabetes mellitus in der Vorgeschichte schlossen wir von der Untersuchung aus. Dem Untersuchungsteam waren die Ergebnisse der vorangegangenen MRT-Untersuchungen nicht bekannt.

4.5 Zusätzliche Untersuchungen

4.5.1 Blutdruck und Herzfrequenz

Der Blutdruck wurde minütlich nicht-invasiv durch ein elektronisches Messgerät des Typs Omron M5-I (Omron, Mannheim, Deutschland) gemessen. Die während der Untersuchungen ermittelten Blutdruckwerte wurden aufgezeichnet und als Durchschnittswerte verwandt. Die Herzfrequenz wurde mittels AVARAGE-Software in den abgeleiteten Flussspektren erfasst.

4.5.2 CO₂-Messung / NCR-Messung

Bei allen Probanden wurde die Ausatemluft während der Messungen auf ihren CO₂-Gehalt geprüft. Hiermit stellten wir sicher, dass während der Ruhephase eine Normokapnie vorlag. Hierzu verwendeten wir das Normocap Oxy (Datex Ohmeda/GE Healthcare, München, Deutschland).

In der Patientenstudie untersuchten wir die CO₂-Reaktion der Probanden durch Inhalation eines CO₂-O₂-Gemisches ((95% O₂, 5% CO₂). CO₂-Anteil der Ausatemluft und Flussspektrum der MCA wurden sowohl in Ruhephase als auch unter CO₂-Reaktion gemessen. Daraus ließ sich die „normalized CO₂-Reactivity“ (NCR) bestimmen. Diese drückt die Zunahme der durchschnittlichen Flussgeschwindigkeit pro einem Prozent Zunahme an CO₂-Gehalt der Ausatemluft aus.

4.5.3 Karotis-Distensibilitätstest

Die Distensibilität der Karotiden wurde durch eine Analyse der Durchschnittswerte beider Aa carotides communes (ACCs) ermittelt. Es wurden jeweils der systolische und diastolische Durchmesser im M-Mode über 5 Herzaktionen hinweg aufgezeichnet, den hieraus gewonnene Durchschnittswert zogen wir zur Berechnung heran. Die

4. Methoden

Distensibilität und die Compliance wurden nach folgenden Formeln berechnet (Laurent et al. 2006):

- **Cross sectional compliance** = $\pi(SD^2 - DD^2) / 4 (BP_{sys} - BP_{diast})$ [mm² / mmHg]
- **Cross sectional distensibility** = $(SD^2 - DD^2) / (RR_{sys} - RR_{diast}) DD^2$ [10⁻² mmHg⁻¹]

SD – systolischer Durchmesser, DD – diastolischer Durchmesser, BP_{sys} – systolischer Blutdruck, BP_{diast} – diastolischer Blutdruck.

5. Statistische Auswertung

5.1 Validierungsstudie

Die Ergebnisse der TCD-profiles wurden bei den gesunden Probanden mittels Korrelationskoeffizienten verglichen. Alle relativen Flussgeschwindigkeiten zum Zeitpunkt t_x wurden zunächst zwischen den linker und rechter Arteria cerebri media (ACM) und schließlich auch zwischen den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten verglichen. Mit den Beschleunigungswerten wurde in gleicher Weise verfahren. Abschließend wurden alle TCD-profile-Werte a^* für beide Seiten an allen Tagen untereinander verglichen.

5.2 Patientenstudie

PI, RI und a^* wurden zwischen den Probanden beider Studiengruppen unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests verglichen. Die Cross-sectional-distensibility und die Compliance der Karotiden, der Blutdruck und die NCR wurden zwischen beiden Gruppen mittels Mann-Whitney-Test verglichen.

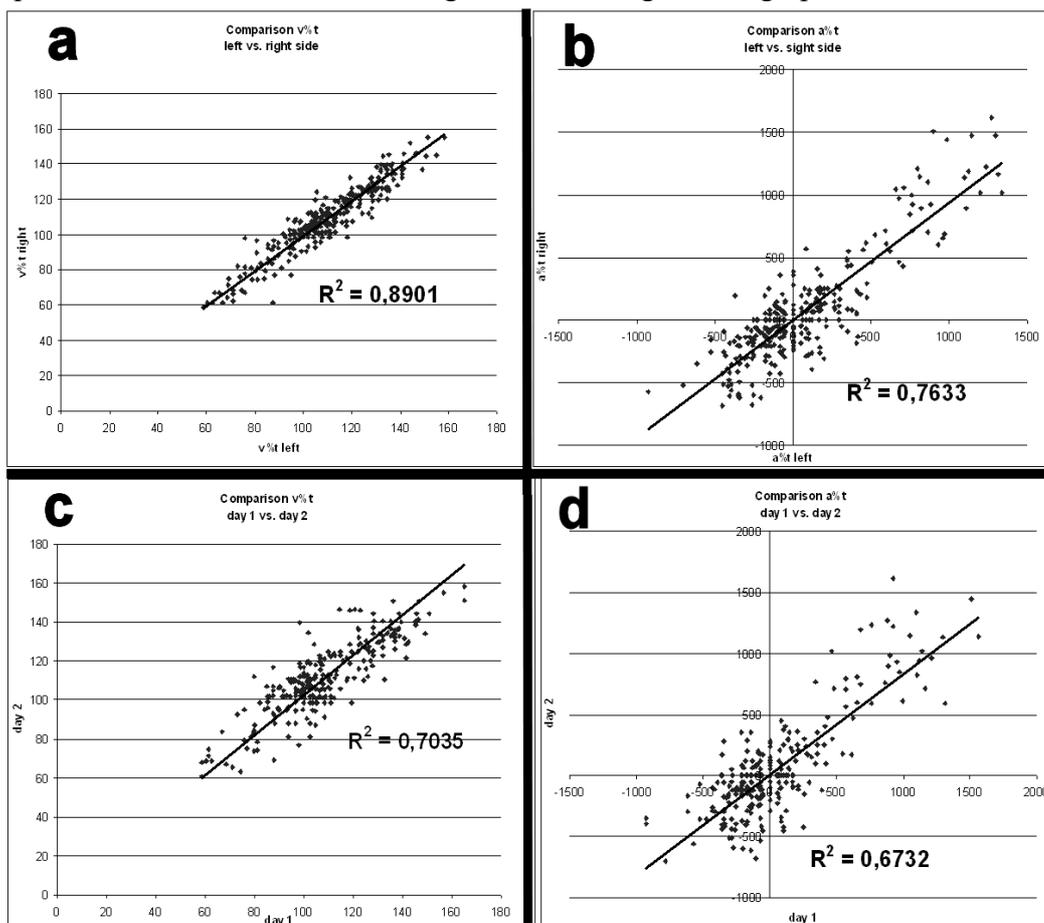
5.3 Einfluss von Störfaktoren

In Bezug auf Carotidistensibilität und -compliance, CO₂-Anteil der Ausatemluft, NCR sowie systolischen Blutdruck zogen wir einen Vergleich zwischen den Probanden der Validierungs- sowie der Patientenstudie.

6. Ergebnisse

6.1 Validierungsstudie

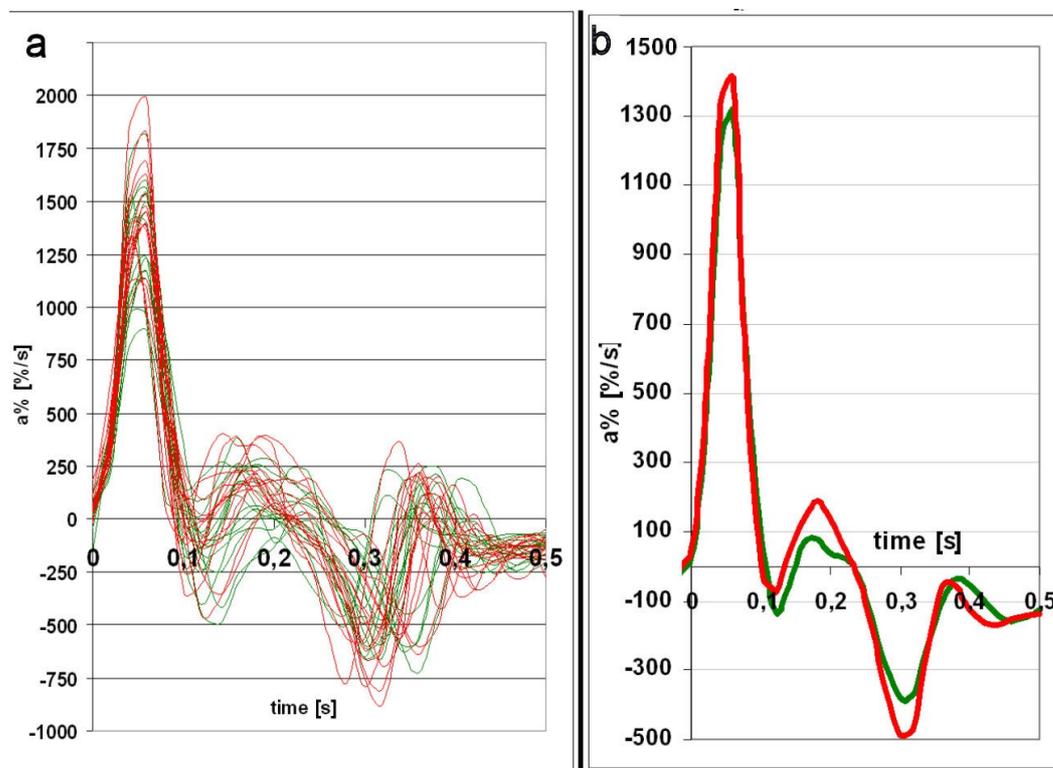
Die Werte für v_t und a_t korrelierten hoch signifikant zwischen linker und rechter ACM (v : $R^2= 0,89$, $p<0.0001$; a : $R^2=0.763$, $p<0.0001$, Abbildungen 3 a and b), Der Korrelationskoeffizient was ebenso hoch signifikant für an unterschiedlichen Tagen an der gleichen Arterie abgeleitete Flusspektren (v : $R^2=0.703$, $p<0.0001$, a : $R^2= 0.67$, $p<0.0001$, Abbildungen 3 c and d). Die Ergebnisse der TCD-Profile a^* korrelierten ebenfalls signifikant zwischen den abgeleiteten Seiten und den Zeitpunkten der Untersuchung (a^* : $R^2=0.69$, $p<0.01$). Hierdurch lässt sich nachweisen, dass die von uns gewählte Untersuchungsmethode ein hohes Maß an Verlässlichkeit und Reproduzierbarkeit bietet. Abbildung 3 stellt die Ergebnisse graphisch dar.



6.2 Patientenstudie

Der Pulsatilitäts-Index (PI) betrug 0.82 ± 0.1 bei Probanden mit ZM und 0.81 ± 0.15 in der Kontrollgruppe. Der Resistance-index (RI) betrug 0.55 ± 0.05 in der ZM-Gruppe und 0.55 ± 0.06 in der Kontrollgruppe. Folglich bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Jedoch zeigte sich der TCD-Profiling-Koeffizient (TPC) signifikant in der Gruppe der Probanden mit ZM gegenüber der Kontrollgruppe erhöht (2132; IQR: 1960-2343 %/s vs. 1935; IQR: 1782-2050 %/s, $p=0.01$).

Die Abbildung 4b zeigt, dass die maximale Differenz der abgeleiteten Flussspektren zwischen beiden Gruppen sich – wie vermutet – jeweils zum Zeitpunkt der maximalen positiven bzw. negativen Beschleunigung ($a_{\max+}$ and $a_{\max-}$) bestand. Darüberhinaus zeigt die Abbildung 4a alle individuellen Flussspektren der Probanden mit ZM (rot) und der Kontrollgruppe (grün). Die Ergebnisse der TCD korrelieren signifikant positiv mit den Magnetresonanztomographie-basiert diagnostizierten zerebralen Mikroangiopathien ($n=15$, $R=0.5759$, $p<0.05$).



6.3 Einfluss von Störfaktoren

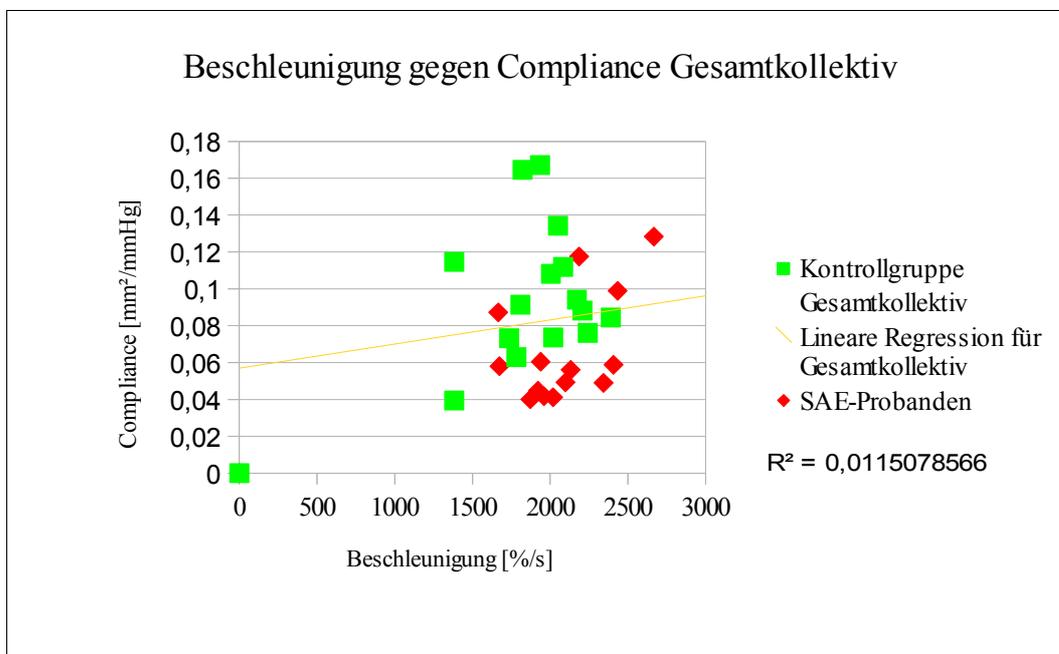
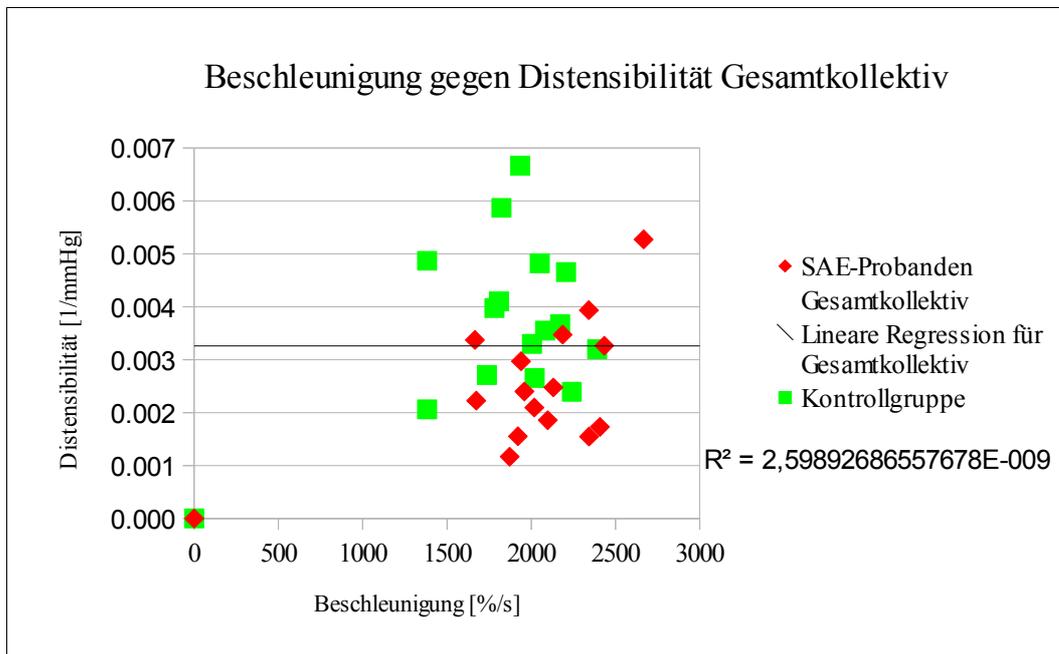
Herzfrequenz und CO₂-Anteil der Ausatemluft unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Ebenso zeigte sich das NCR als nicht signifikant. Es waren jedoch hinsichtlich systolischem Blutdruck, Carotisdienstensibilität und -compliance signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen festzustellen. Details hierzu stellt Tabelle 1 dar.

	ZM	Kontrollgruppe	p
Alter	65 (60-66.5)	62 (52.5-65.5)	n.s.
männliche	4	7	n.s.
aHT	6	6	n.s.
Raucher	2	3	n.s.
BDsys [mmHg]	144 (134-148)	132 (126.5-147)	0.04
BDdia [mmHg]	84 (81-88)	79 (77.5-85.5)	n.s.
PP [mmHg]	59 (55.5-63.5)	54 (47-58.5)	n.s.
HR [min ⁻¹]	64 (60-67)	68 (58.5-74.5)	n.s.
Distensibilität [10 ⁻² mmHg ⁻¹]	0.240 (0.179-0.332)	0.367 (0.295-0.474)	0.008
Compliance [mm ² / mmHg]	0.058 (0.049-0.087)	0.091 (0.075-0.113)	0.02
CO ₂ basal [mmHg]	51 (49-54)	50 (47-53)	n.s.
CO ₂ steady state [mmHg]	59 (58-60)	60 (59-60)	n.s.
NCR	49 (42-66)	53 (41-71)	n.s.
a* [%/s ²]	2132 (1960-2343)	1935 (1782-2050)	0.

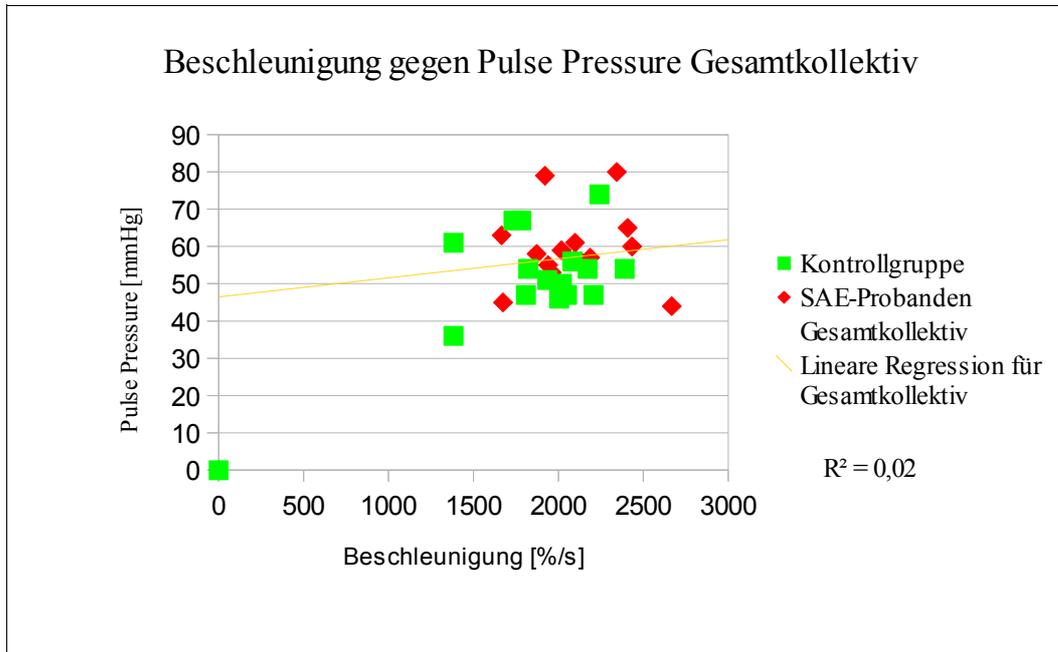
BDsys – systolischer Blutdruck, BDdia – diastolischer Blutdruck, PP – pulse pressure (Pulsdruck), HR – heart rate (Herzfrequenz), NCR – normalized CO₂ reactivity (normierte CO₂-Reaktivität), a* - Summe der absoluten negativen Beschleunigung

Betrachtet man den Einfluss von Compliance und Distensibilität der vorgeschalteten Gefäße sowie des Blutdrucks auf die abgeleiteten Beschleunigungswerte, so findet sich kein signifikanter Einfluss der genannten Größen auf die intrakraniellen Beschleunigungswerte.

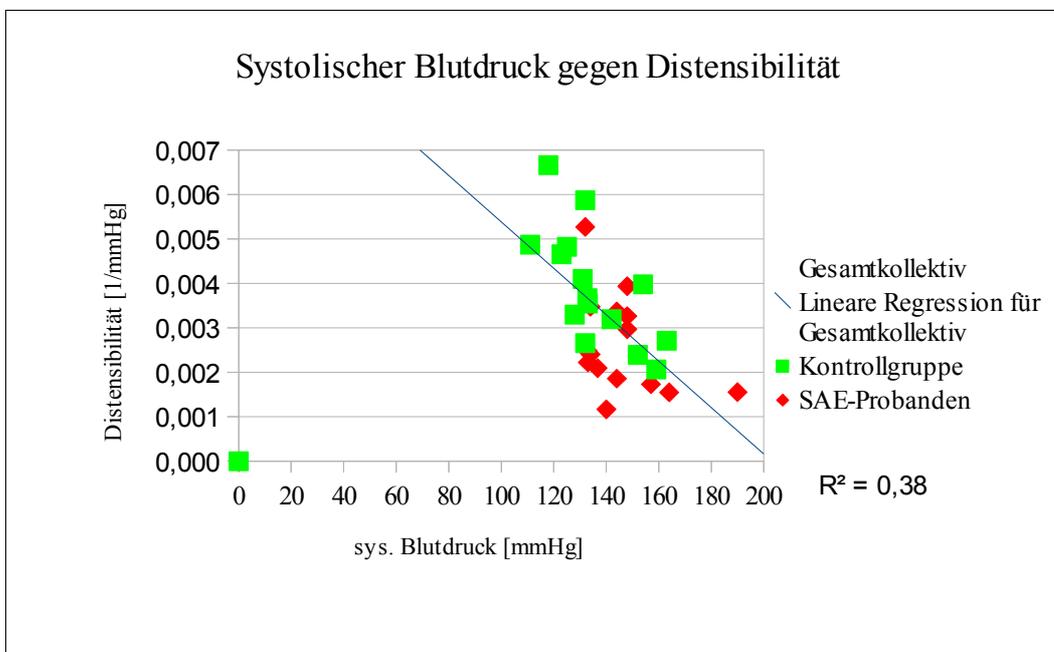
6. Ergebnisse



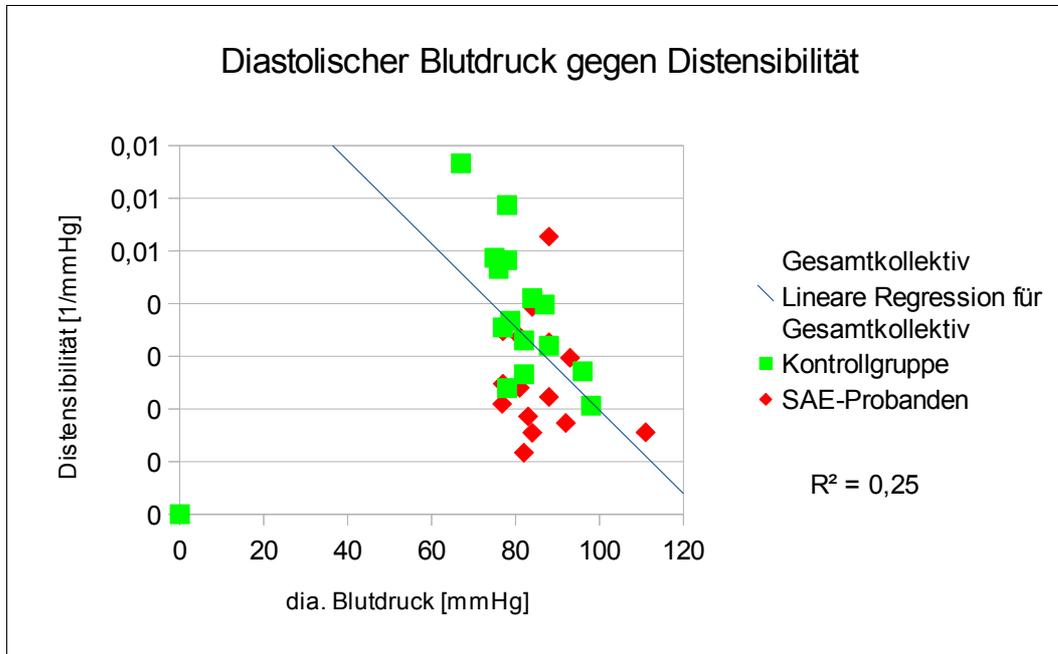
6. Ergebnisse



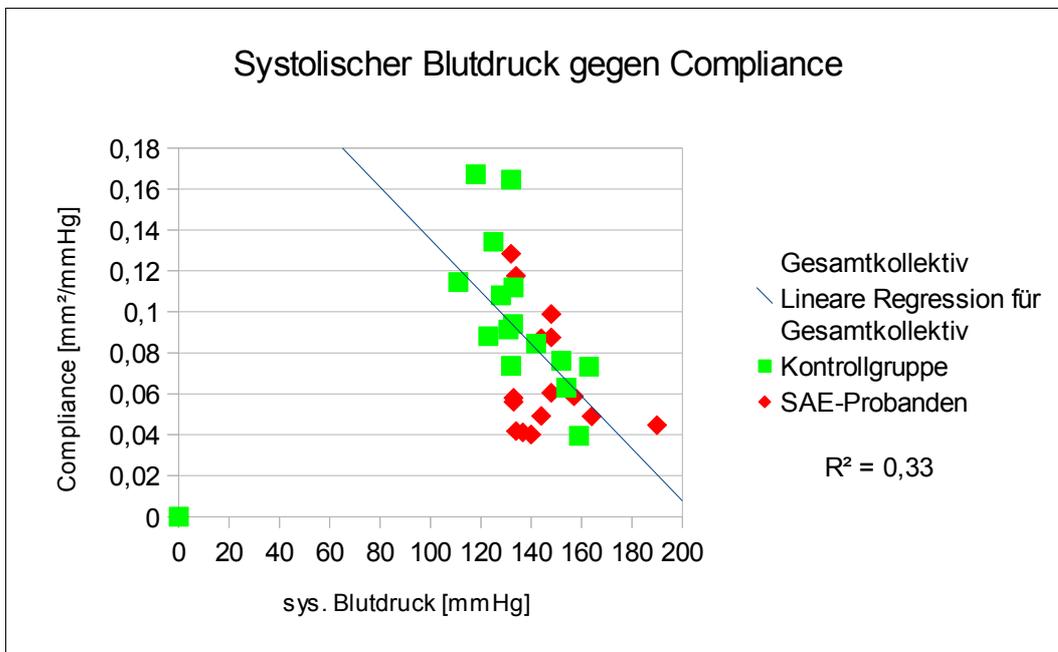
Sehr wohl besteht jedoch eine direkte Wechselwirkung von Blutdruck, Compliance und Distensibilität untereinander. So zeigt sich sowohl bei systolischem als auch bei diastolischem Blutdruck eine direkter Zusammenhang zur Distensibilität.



6. Ergebnisse



Auch zwischen Blutdruck und Compliance findet sich – erwartungsgemäß – ein direkter Zusammenhang.



6. Ergebnisse

Die folgende Tabelle fasst noch mal die Korrelationskoeffizienten und ihre Beziehungen zueinander zusammen:

	a*	Compliance	Distensibilität	PP
BDsys	0.03	-0.62 §	-0.66 §	0.9 *
PP	0.03	0.49 +	-0.54 §	
Distensibilität	-0.04	0.88 *		
Compliance	0.14			

PP – pulse pressure, BDsys – systolischer Blutdruck

+ - $p < 0.05$, § - $p < 0.01$, * - $p < 0.001$

7. Diskussion

Unser Ziel war es, einen Algorithmus einer neuen, ultraschallbasierten Screeningmethode zur Erfassung und Quantifizierung der zerebralen Mikroangiopathie zu entwickeln. Bisher waren verschiedene anders geartete Versuche wie z.B. die Untersuchung von PI und RI nicht geeignet, um zwischen Probanden mit ZM und Gesunden zu unterscheiden (Teborg et al. 2000). Insbesondere zeigten sich Unterschiede erst in weit fortgeschrittenen Erkrankungsstadien (Lee et al. 2000). Der hier vorgelegte Ansatz nutzt die besonderen Vorteile und Eigenschaften des Doppler-Ultraschall, welche bisher nicht genutzt wurden.

Da PI und RI sich aus absoluten Flussgeschwindigkeiten ableiten, unterliegen sie in sehr hohem Maße dem Einfluss von Auswurfleistung des Herzen und der Herzfrequenz und sind daher als statische Parameter nicht sicher reproduzierbar. Die Bestimmung der reaktiven vasodilatatorischen Aktivität durch Änderung der CO₂-Konzentration ist ebenfalls unzuverlässig, da letztgenannte zu vielen Störfaktoren unterliegt (s. Hintergrund). Darüberhinaus sind die zugrundeliegenden Mechanismen noch nicht vollständig erforscht (Faraci et al. 1998). Es ist zwar anzunehmen, dass bei Patienten mit ZM die CO₂-Reaktion abgemildert ist, jedoch ist es ausgesprochen schwierig, einen pathologischen Grenzwert für die Untersuchungen festzulegen, da selbst bei vollkommen Gesunden die Werte einer extrem großen Varianz unterliegen. Wir konnten in unserer Studie nachweisen, dass sich die reaktive vasodilatatorische Aktivität nicht eignet, zwischen gesunden Probanden und solchen mit asymptomatischer ZM zu unterscheiden.

Unser hier getroffener Ansatz nutzt statt der statischer Größen (PI, RI) den TCD-Profiling-Koeffizient als Summe verschiedener, über mehrere Messzyklen gemittelter, absoluter Flussbeschleunigungen. Eben diese gemittelten Flussspektren geben gute

7. Diskussion

Einblicke in die Elastizität sowohl der großen Hirnarterien als auch vor allem der kleinen Arteriolen in der Mikrozirkulation.

Mithilfe dieser Arbeit ist es gelungen nachzuweisen, dass mittels TCD reproduzierbare Ergebnisse sowohl bei Kranken als auch Gesunden erzielt werden können. Ebenso konnte gezeigt werden, dass als Störfaktoren vermutete Größen wie Blutdruck und die Distensibilität der Carotiden keinen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse des TCD haben. Gleichwohl konnten wir nachweisen, dass zwischen Compliance, Distensibilität und Blutdruck untereinander sehr wohl ein signifikanter Zusammenhang besteht.

Wichtig ist jedoch festzustellen, dass bei unseren Probanden keine relevanten Einschränkungen der linksventikulären Funktion, keine höhergradigen Herzrhythmusstörungen und keine höhergradigen Stenosen der hirnversorgenden Arterien vorlagen. Der Einfluss dieser Größen kann daher durch die vorgestellte Untersuchungstechnik nicht abgeschätzt werden.

Wir halten es für unabdingbar, dass sowohl eine Stenose der vorgeschalteten Arterien als auch eine deutlich reduzierte Ejektionsfraktion des Herzens ausgeschlossen werden. Grund ist, dass beides einen großen Einfluss auf die mittels des TCD gewonnenen Werte haben würde – so ist im Rahmen der Herzinsuffizienz die Perfusion des Gehirns nachweislich verringert (Erdmann E. 2000; Sievert MK. 2002).

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen haben jedoch auch die Grenzen des TCD aufgezeigt. So müssen Patienten die mittels TCD untersucht werden sollen, über entsprechende Schallfenster verfügen, da ansonsten eine dopplersonographische Ableitung der Flussspektren der ACMS nicht möglich ist. Es ist davon auszugehen, dass etwa bei 20 % der Patienten keine ausreichenden Schallfenster vorhanden sind. Die Erfahrung zeigt, dass mit zunehmendem Alter und insbesondere bei weiblichem Geschlecht die Zahl der nicht untersuchbaren Patienten zunimmt

7. Diskussion

(Boespflug und Pfeng, 1992). Da das TCD als Screeningmethode insbesondere ältere Menschen adressiert, ist dies ein relevanter Nachteil dieser Untersuchungsmethode.

Es bleibt festzustellen, dass verglichen mit der Verfügbarkeit und den Kosten einer Magnetresonanztomographie des Kopfes das TCD nach wie vor eine ernsthafte Alternative darstellen kann. TCD ist verhältnismäßig einfach durchzuführen, nicht sonderlich zeitintensiv und günstig in der Durchführung. Daher halten wir das TCD für eine gute Screeningmethode zur Früherkennung der ZM, insbesondere da der TCD-Profiling-Koeffizient und die jeweils erfüllten MR-Kriterien für die ZM in hohem Maße korrelieren.

In der Zukunft sollte das TCD-Profiling noch weiter untersucht werden. So wäre es interessant, zu untersuchen, ob die mittels TCD-Profiling erhobenen Daten neben der hohen Korrelation zu aus FLAIR-Sequenzen gewonnenen ZM-Beurteilungskriterien, auch eine ebenso hohe Korrelation zu Daten zeigen, die aus anders gewichteten MR-tomographischen Bildern der weißen Hirnsubstanz gewonnen wurden.

Während man bereits im Rahmen der Untersuchung der zerebralen Reservekapazität zeigen konnte, dass eine medikamentöse Behandlung diese erhöhen kann (Faraci et al. 1998), so sollte geprüft werden, ob sich bei entsprechender medikamentöser Behandlung auch die mittels TCD-Profiling gewonnenen Werte verbessern. Insbesondere wären hier medikamentöse Ansätze zu prüfen, die bereits heute z.B. in der Therapie der pAVK Anwendung finden, als da wären: die Plaquestabilisierung mittels HMG-CoA-Reduktase-Hemmern, die Verringerung der intimalen Inflammation mittels ACE-Hemmer, die Gefäßweitstellung mittels Kalziumantagonist sowie die Thrombozytenadhäsionshemmung mittels Acetylsalicylsäure.

Es gibt Grund zur Vermutung, dass mittels TCD-profiling zwischen Menschen mit und ohne ZM unterschieden werden kann. Inwieweit die Zusammenhänge möglicher Weise quantitativ mit anderen Befunden (NPU, MRT) korrelieren muss in weiteren Studien untersucht werden.

7. Diskussion

Darüber hinaus konnten wir belegen, dass die TCD einen zuverlässigen Blick auf die Mikrozirkulation des Gehirns, weitgehend unbeeinflusst von Störfaktoren, gestattet. Das TCD-Profilung sollte noch eingehender untersucht werden, aber schon heute erscheint es so, als gelänge mit dieser Methode ein wertvoller Beitrag für das Screening und dadurch die Behandlung der zerebralen Mikroangiopathie.

8. Abbildungen und Tabellen

Abbildung 1:

- a) Rohdaten-Hüllkurvendarstellung der abgeleiteten Flussspektren. Einheit: cm/s.
- b) Hüllkurvendarstellung nach Normalisierung, Einheit ist nun %. c) Hüllkurve aus b) mit relativer Änderung pro Zeit, also als Ausdruck der Beschleunigung, Einheit %/s. Rechts sind die links stehenden Originalkurven vergrößert.

Abbildung 2:

- a) Mittlere Durchschnittsgeschwindigkeit eines Patienten. b) Durchschnittliches Beschleunigungsprofil eines Patienten. Beide Darstellungen beinhalten die Standardabweichung In b) ist die Berechnung des TCD-profiling-Koeffizienten (TPC) abgebildet.

Abbildung 3:

- a) Korrelation zwischen den relativen Geschwindigkeiten für jeden Zeitpunkt t zwischen rechter und linker Seite. b) Korrelation zwischen den relativen Beschleunigungen für jeden Zeitpunkt t zwischen rechter und linker Seite. c) Korrelation zwischen den relativen Geschwindigkeiten für jeden Zeitpunkt t zwischen erstem und zweitem Tag. d) Korrelation zwischen den relativen Beschleunigungen für jeden Zeitpunkt t zwischen erstem und zweitem Tag.

Abbildung 4:

- a) TCD-Profile (Beschleunigungsprofile) alle Probanden. Grün – Kontrolle, rot – Probanden mit einer ZM. b) Gemittelte TCD-Profile (Beschleunigungsprofile) der Probanden mit ZM (rot) im Vergleich mit denen der Kontrollgruppe (grün).

8. Abbildungen und Tabellen

Abbildung 5:

a) Beschleunigung gegen Distensibilität Gesamtkollektiv. (Seite 30) b) Beschleunigung gegen Compliance Gesamtkollektiv. (Seite 30) c) Beschleunigung gegen Pulse Pressure Gesamtkollektiv. (Seite 31)

Abbildung 6:

a) Systolischer Blutdruck gegen Distensibilität. (Seite 31) b) Diastolischer Blutdruck gegen Distensibilität. (Seite 32)

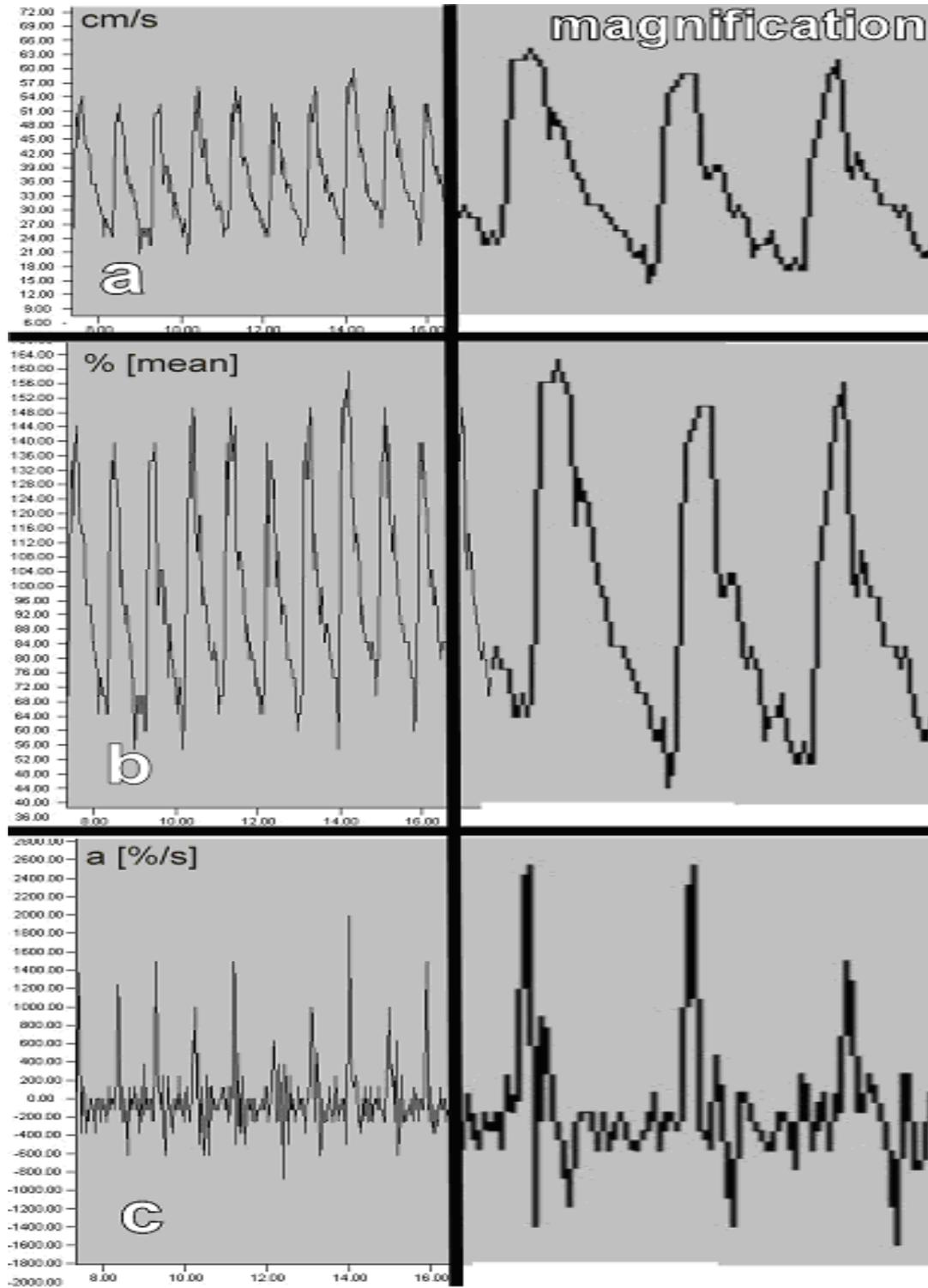
Abbildung 7:

a) Systolischer Blutdruck gegen Compliance. (Seite 32) b) Diastolischer Blutdruck gegen Compliance. (Seite 33)

Abbildung 8:

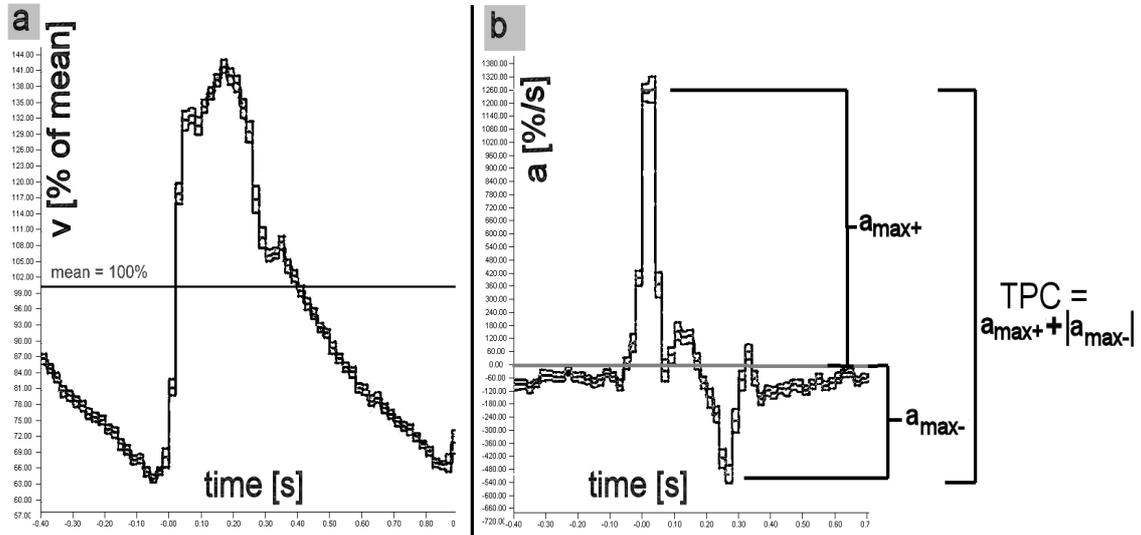
Distensibilität gegen Compliance. (Seite 33)

8.1 Abbildung 1

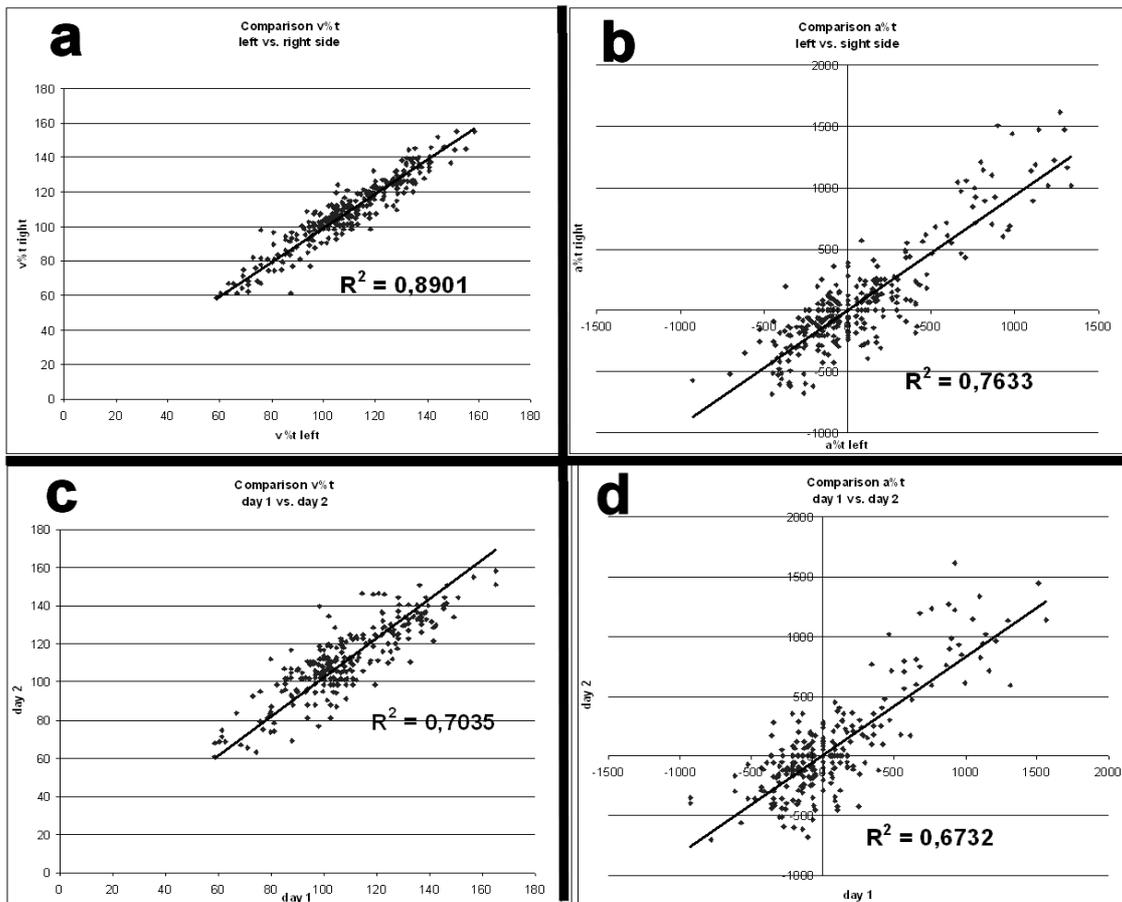


8. Abbildungen und Tabellen

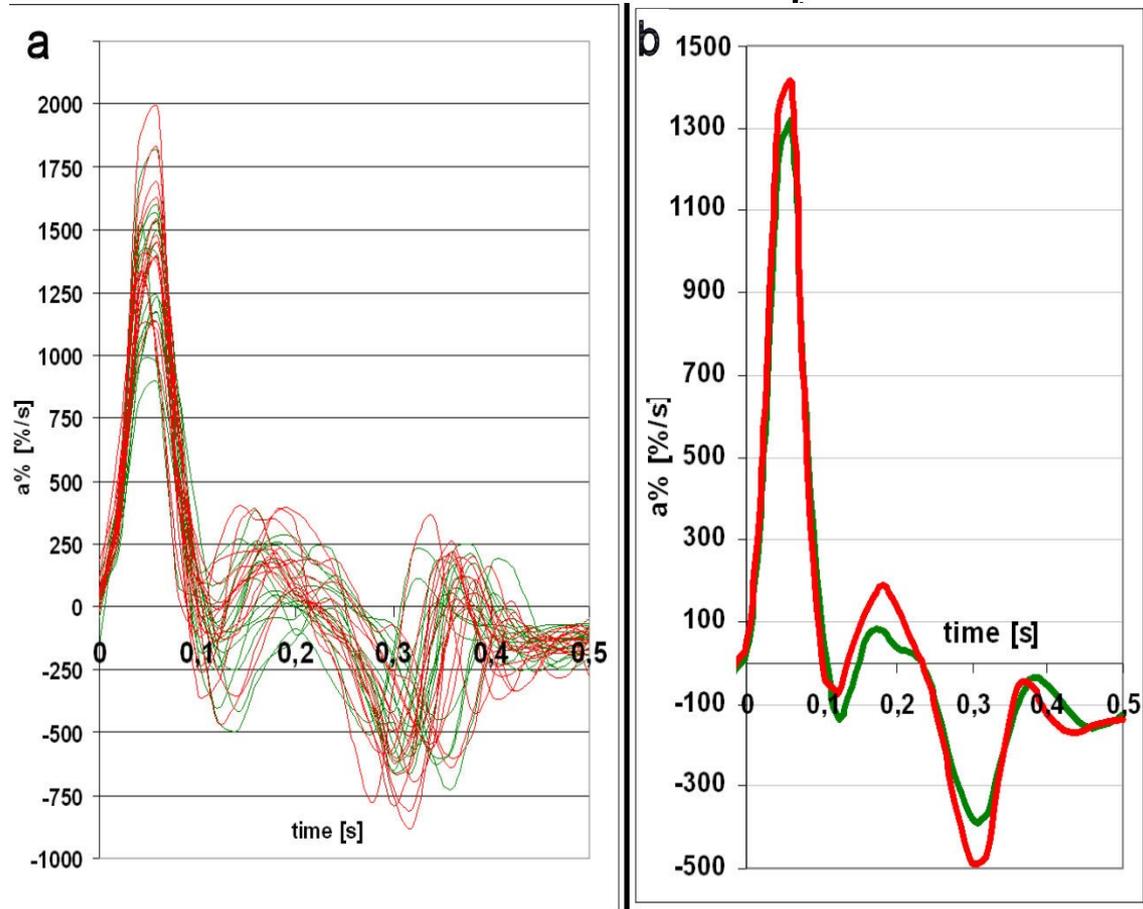
8.2 Abbildung 2



8.3 Abbildung 3



8.4 Abbildung 4



8.9.1 Tabelle 1: Probanden mit und ohne zerebrale Mikroangiopathie

	ZM	Kontrollgruppe	p
Alter	65 (60-66.5)	62 (52.5-65.5)	n.s.
männliche	4	7	n.s.
aHT	6	6	n.s.
Raucher	2	3	n.s.
BDsys [mmHg]	144 (134-148)	132 (126.5-147)	0.04
BDdia [mmHg]	84 (81-88)	79 (77.5-85.5)	n.s.
PP [mmHg]	59 (55.5-63.5)	54 (47-58.5)	n.s.
HR [min ⁻¹]	64 (60-67)	68 (58.5-74.5)	n.s.
Distensibilität [10 ⁻² mmHg ⁻¹]	0.240 (0.179-0.332)	0.367 (0.295-0.474)	0.008
Compliance [mm ² / mmHg]	0.058 (0.049-0.087)	0.091 (0.075-0.113)	0.02
CO ₂ basal [mmHg]	51 (49-54)	50 (47-53)	n.s.
CO ₂ steady state [mmHg]	59 (58-60)	60 (59-60)	n.s.
NCR	49 (42-66)	53 (41-71)	n.s.
a* [%/s ²]	2132 (1960-2343)	1935 (1782-2050)	0.01

BDsys – systolischer Blutdruck, BDdia – diastolischer Blutdruck, PP – pulse pressure (Pulsdruck), HR – heart rate (Herzfrequenz), NCR – normalized CO₂ reactivity (normierte CO₂-Reaktivität), a* - Summe der absoluten negativen Beschleunigung

8.9.2 Tabelle 2: Korrelationskoeffizienten

	a*	Compliance	Distensibility	PP
BDsys	0.03	-0.62 §	-0.66 §	0.9 *
PP	0.03	0.49 +	-0.54 §	
Distensibility	-0.04	0.88 *		
Compliance	0.14			

PP – pulse pressure, BDsys – systolischer Blutdruck

+ - p <0.05, § - p <0.01, * - p <0.001

Anhänge

Informationsbogen für Probanden Seite 1 & Seite 2

Klinik und Poliklinik für Neurologie Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. B. Ringelstein	 Universitätsklinikum Münster
Universitätsklinikum Münster • Klinik und Poliklinik für Neurologie D-48129 Münster	D-48129 Münster, 29. September 2006
	Hausadresse: Albert-Schweitzer-Straße 33 D-48149 Münster Vermittlung: (02 51) 83 - 48001
	Sekretariat: (0251) 83-48196 Durchwahl: (02 51) 83-49897 Fax: (02 51) 83-45059

Informationsbogen für Patienten

Nicht invasive Erfassung von Veränderungen der Mikrozirkulation des Gehirns mittels transkranieller Dopplersonographie

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer,

Bei Ihnen wurde eine sog. Zerebrale Mikroangiopathie als Ursache ihrer Beschwerden diagnostiziert. Dies ist eine Erkrankung der kleinsten Arterien im Gehirn, die häufig über viele Jahre unerkannt verläuft. Die Erkrankung kann zu Schlaganfällen oder als Spätfolge zu einer Demenz führen.

Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung dieser Mikrogefäßkrankheit sind (1) ein erhöhter Blutdruck, (2) eine Zuckerkrankheit und (3) fortgeschrittenes Lebensalter. Dabei kann die Reaktionsfähigkeit der kleinen Hirngefäße beeinträchtigt sein. Diese Reaktionsfähigkeit kann mittels Ultraschall gemessen werden. Die Diagnose einer Zerebralen Mikroangiopathie kann bisher nur mittels Kernspintomographie, wie sie bei Ihnen bereits durchgeführt wurde, gestellt werden. Die geplanten Untersuchungen, die bei Ihnen zusätzlich durchgeführt werden sollen, haben zum Ziel, die Zerebrale Mikroangiopathie auch mit einfachen Ultraschallmethoden zu erkennen und die Wirkung von Behandlungsmaßnahmen auf diese Weise genau verfolgen zu können. Im Rahmen dieser Studie möchten wir bei Ihnen folgende Untersuchungen durchführen.

1. Eine diagnostische Ultraschalluntersuchung der extra- und intrakraniellen Hirngefäße wurde bereits durchgeführt. Diese Untersuchung hatte zum Ziel zu klären, ob Ihre Arterien Wandverdickungen oder Verengungen aufweisen. Zusätzlich möchten wir die Elastizität der Gefäße genauer messen. Diese Untersuchung unterscheidet sich nicht von den Ultraschalluntersuchungen, die bei uns tagtäglich routinemäßig durchgeführt werden, und die nach dem Stand der Wissenschaft risikolos sind. Dieser Teil der Untersuchung dauert ca. 15 Minuten.
2. Die Weitenregulation der Hirngefäße nach Veränderungen der Kohlensäurekonzentration im Blut wird mittels transkranieller Dopplersonographie bestimmt. Die transkranielle Dopplersonographie ist ein Verfahren, bei dem Ultraschall durch den

Das Universitätsklinikum Münster ist zu erreichen mit den Buslinien Nr. 3, 4, 5, 11, 12, 14, 20, 34, R63, R64, 563 und 564.
Aufgrund der Parkplatzsituation raten wir von der Anreise mit dem Pkw ab.

Schädelknochen zur Messung der Blutflußgeschwindigkeiten geschickt wird. Die Messmethode ist ebenfalls Standard in der neurologischen Gefäßuntersuchung. Zur Veränderung des Kohlensäuregehaltes in ihrem Blut wird ihnen eine Inhalationsmaske in die Hand gegeben, die sie selbst vor ihr Gesicht halten. Über die Maske wird Ihnen zu 95% Sauerstoff und nur zu 5% Kohlendioxid zugeführt. In der normalen Raumluft befinden sich im Gegensatz dazu 20% Sauerstoff und praktisch kein Kohlendioxid. Durch den hohen Sauerstoffanteil ist eine Mangelversorgung mit Sauerstoff sicher ausgeschlossen. Durch den erhöhten Anteil an Kohlendioxid könnte es trotzdem zu Beginn der Untersuchung zu einem Luftnotgefühl kommen, das mit Abnehmen der Maske sofort wieder nachläßt. Während der Untersuchung wird der Kohlendioxidanteil in der Atemluft gemessen und aufgezeichnet. Auch wird während der Untersuchung die Blutflussgeschwindigkeit in den Hirnarterien gemessen. Dieser Teil der Untersuchung dauert ca. 30 Minuten.

3. Die Funktion der Blutgefäße des Armes kann Hinweise auf die Funktionstüchtigkeit der Blutgefäße im Gehirn geben. Die Funktion kann ebenfalls mit Ultraschall überprüft werden. Hierzu ist es notwendig, eine Blutdruckmanschette an ihrem Unterarm für 5 Minuten so weit aufzupumpen, dass kein Blut mehr in die Hand fließen kann. Nach 5 Minuten wird der Manschettendruck wieder abgelassen und das Blut strömt wieder in die Hand. Dadurch kommt es anschließend zu einer verstärkten Durchblutung, der Arm wird dabei rot. In dieser Zeit messen wir ebenfalls für sie risikolos mit Ultraschall den Durchmesser der Oberarmarterie. Die Untersuchung wird an beiden Armen durchgeführt. Dieser Teil der Untersuchung dauert ca. 15 Minuten. Dieses Verfahren ist in der Kardiologie bereits gut erforscht und unschädlich. Während der Untersuchung kann es aber während der Minderdurchblutung des Armes zu Schmerzen im minderdurchbluteten Teil des Armes kommen.
4. Der sog. Arm-Knöchel Index vergleicht den Blutdruck an Armen und Beinen und liefert Hinweise auf das Vorliegen einer Verschlusskrankheit der Becken- oder Beinadern. Hierzu wird eine Blutdruckmanschette nacheinander an beiden Armen und Beinen aufgepumpt. Der Druck wird sofort anschließend wieder abgelassen. Mit einer Ultraschallsonde wird gemessen, bei welchem Manschettendruck Blut in den Arm- oder Fußknöchelarterien fließt. Die Methodik ist risikolos, sie unterscheidet sich nicht von einer gewöhnlichen Blutdruckmessung oder einer Ultraschalluntersuchung. Dieser Teil der Untersuchung dauert ca. 10 Minuten.

Wir möchten Sie darauf hinweisen, dass sämtliche Untersuchungsergebnisse in anonymisierter Form gespeichert und einer wissenschaftlichen Auswertung zugeführt werden. Die ärztliche Schweigepflicht und die Bestimmungen des Datenschutzes werden selbstverständlich gewahrt. Sollten sich aus unseren Untersuchungen für sie bedeutsame Befunde ergeben, werden wir Ihnen diese mitteilen und sie ausführlich beraten.

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Wenn Sie nicht teilnehmen möchten, werden Ihnen keinerlei Nachteile entstehen. Auch wenn Sie bereits eingewilligt haben, können Sie Ihre Zustimmung jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen, ohne dass Ihnen Nachteile entstehen.

Falls Sie noch Fragen haben oder weitere Erläuterungen wünschen, stehen wir Ihnen für ein ausführliches Gespräch gerne zur Verfügung.

Priv.-Doz. Dr. med. D. Nabavi
Leiter des Ultraschalllabors

Dr. med. M. Ritter
Wissenschaftlicher Assistent

Einverständniserklärung

Einverständniserklärung

über die freiwillige Teilnahme an einer Studie zur nicht invasiven Erfassung von Veränderungen der zerebralen Mikrozirkulation mittels transkranieller Dopplersonographie

Über die geplanten Ultraschalluntersuchungen hat mich Frau/Herr Dr. _____ in einem Aufklärungsgespräch ausführlich informiert. Dabei konnte ich alle mir wichtig erscheinenden Fragen, z.B. über spezielle Risiken und mögliche Komplikationen stellen.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Untersuchungsergebnisse gespeichert und einer wissenschaftlichen Auswertung zugeführt werden, wenn die ärztliche Schweigepflicht gewahrt wird.

Ich habe keine weiteren Fragen und fühle mich ausreichend informiert. Ich willige in die Teilnahme an der beschriebenen Studie zur Erfassung von Veränderungen der zerebralen Mikrozirkulation mittels transkranieller Dopplersonographie ein.

Münster, den

Name, Vorname des Patienten

Unterschrift

Münster, den

Name des aufklärenden Arztes

Unterschrift

Datenerfassungsbogen

2

vor	Anamnese	RR	DM	KHK	Herzinfarkt	Familie	GöÙe	Gewicht	Insult	HRST	COPO	PAVK
0	RR + HF im Liegen (Mittel dreier Messungen)	RR sys	RR dia	HF						Raucher	Zigd	py
5	ABI	RR sys A. dors ped. Re	RR sys A. tib. Post re	RR sys A. brach. Re.								
10	ABI	RR sys A. dors ped. LI	RR sys A. tib. Post li	RR sys A. brach. LI								
15	RR + HF im Liegen	RR sys	RR dia	HF								
20	Extrakranielle Duplexsonographie inkl. IMT und Doppler SCL re.	ACC sys	ACC dias	ACC sys prox	ACC dias prox	ACC sys dist	ACC dias dist	IMT ant	IMT lat	SCL Stenose		
25	Extrakranielle Duplexsonographie inkl. IMT und Doppler SCL li	ACC sys	ACC dias	ACC sys prox	ACC dias prox	ACC sys dist	ACC dias dist	IMT ant	IMT lat	SCL Stenose		
30	RR + HF im Liegen	RR sys	RR dia	HF								
35	CD re	d1 sys	d1 dias	d2 sys	d2 dias	d3 sys	d3 dias	d4 sys	d4 dias	d5 sys	d5 dias	
40	CD li	d1 sys	d1 dias	d2 sys	d2 dias	d3 sys	d3 dias	d4 sys	d4 dias	d5 sys	d5 dias	
45	RR + HF im Liegen	RR sys	RR dia	HF								
50	TCD / TCCD diagnostisch re	M1 sys	M1 dia	M2 sys	M2 dias	A1 sys	A1 dia	Siph sys	Siph dia			
55	TCD / TCCD diagnostisch li	M1 sys	M1 dia	M2 sys	M2 dias	A1 sys	A1 dia	Siph sys	Siph dia			
60	Inputmessung ACI re AVERAGE											
65	Inputmessung ACI li AVERAGE											
70	RR + HF im Liegen	RR sys	RR dia	HF								
75	TCD AVERAGE nativ											
80	TCD AVERAGE nativ + RR+HF im Liegen	RR sys	RR dia	HF								
85	TCD AVERAGE nativ											
90	RR + HF im Liegen	RR sys	RR dia	HF								
95	TCD AVERAGE CO2											
100	TCD AVERAGE CO2											
105	RR + HF im Liegen	RR sys	RR dia	HF								
110	TCD + ACI li nativ AVERAGE											
115	RR + HF im Liegen	RR sys	RR dia	HF								
120	FMD	Vdia	d1 sys	d1 dias	d2 sys	d2 dias	d3 sys	d3 dias	d4 sys	d4 dias	d5 sys	d5 dias
125	FMD	Vdia	d1 sys	d1 dias	d2 sys	d2 dias	d3 sys	d3 dias	d4 sys	d4 dias	d5 sys	d5 dias

CO2 Carbog. :

CO2 Baseline :

Messreihenfolge: (AUAnnummer):

0: 1: 2: 3: 4: 5:

Name:

Geb. Datum:

U-Datum:

Quellennachweis

Basile et al. 2006: Basile AM, Pantoni L, Pracucci G, Asplund K, Chabriat H, Erkinjuntti T, et al. Age, hypertension, and lacunar stroke are the major determinants of the severity of age-related white matter changes. The LADIS (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly) Study. *Cerebrovasc Dis* 2006;21(5-6):315-322.

Birns et al. 2009: Birns J, Jarosz J, Markus HS, Kalra L. Cerebrovascular reactivity and dynamic autoregulation in ischaemic subcortical white matter disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80: 1093-1098.

Boeger et al. 1997: Boeger RH et al. Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1997; 95: 2068-2074

Boespflug und Feng, 1992: Boespflug O, Chun Feng L: Le Doppler pulsé transcrânien. Problèmes posés par lesfenêtres temporales (834 patients). *Transcranial pulsed Doppler. Problems posed by the temporal window (834 patients). Journal des maladies vasculaires* 17(2) (1992) 112-115

Cooke JP. 2000: Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20: 2032-2037.

Deppe et al. 1997: Deppe M, Knecht S, Henningsen H, Ringelstein EB. AVERAGE: a Windows program for automated analysis of event related cerebral blood flow. *J Neurosci Methods*. 1997; 75: 147-154.

Erdmann E.; 2000: *Klinische Kardiologie Krankheiten des Herzens, des Kreislauf und der herznahen Gefäße* Springer-Verlag 2000 S. 584, 603

Faraci et al. 1998: Faraci FM, Heistad DD. Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels. *Physiol Rev.* 1998; 78: 53-97.

Feekes et al. 2005: Feekes JA, Hsu SW, Chaloupka JC, Cassell MD. Tertiary microvascular territories define lacunar infarcts in the basal ganglia. *Ann Neurol* 2005;58(1):18-30.

Feekes u. Cassell 2006: Feekes JA, Cassell MD. The vascular supply of the functional compartments of the human striatum. *Brain* 2006;129(Pt 8):2189- 2201.

Feron et al. 2001: Feron O, Kelly RA. The caveolar paradox: suppressing, inducing, and terminating eNOS signaling. *Circ Res* 2001; 88: 129–31

Fisher 1965: Fisher CM. Lacunes: Small, Deep Cerebral Infarcts. *Neurology* 1965;15:774-784.118

Fisher 1969: Fisher C.M.; The arterial lesions underlying lacunes; *Acta Neuropathol.* 1969;12(1):1-15

Fisher 1982: Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology* 1982;32(8):871-876.

Gimbrone et al. 1986: Gimbrone MA. Endothelial dysfunction and the pathogenesis of atherosclerosis. In: Fidge NH, Nestel PJ (eds). *Atherosclerosis VII, Proceedings of the 7th Int. Symp. On Atherosclerosis.* Amsterdam, Excerpta Medica, 1986; 367–9.

Hervé et al. 2005: Herve D, Mangin JF, Molko N, Bousser MG, Chabriat H. Shape and volume of lacunar infarcts: a 3D MRI study in cerebral autosomal 122 dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke* 2005;36(11):2384-2388.

Igarashi et al. 2001: Igarashi J, Michel T. More sweetness than light? A search for the causes of diabetic vasculopathy. *J Clin Invest* 2001; 108: 1425–7.

Jellinger 2005: Jellinger KA. Understanding the pathology of vascular cognitive impairment. *J Neurol Sci* 2005;229-230:57-63.

Jellinger 2007: Jellinger KA. The enigma of vascular cognitive disorder and vascular dementia. *Acta Neuropathol* 2007;113(4):349-388.

Knecht et al. 2008: Knecht S, Oelschläger C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, Heindel W, Breithardt G, Berger K, Ringelstein EB, Kirchhof P, Wersching H. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J*. 2008; .

Kollar et al. 2004: Kollar J, Schulte-Altdorneburg G, Sikula J, Fulesdi B, Ringelstein EB, Mehta V, Csiba L, Droste DW. Image quality of the temporal bone window examined by transcranial Doppler sonography and correlation with postmortem computed tomography measurements. *Cerebrovasc Dis*. 2004; 17: 61-65.

Labovitz et al. 2007: Labovitz DL, Boden-Albala B, Hauser WA, Sacco RL. Lacunar infarct or deep intracerebral hemorrhage: who gets which? The Northern Manhattan Study. *Neurology* 2007;68(8):606-608.

Launer et al. 2006: Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dufouil C, Fuhrer R, Giampaoli S, Nilsson LG, Pajak A, de Ridder M, van Dijk EJ, Sans S, Schmidt R, Hofman A. Regional variability in the prevalence of cerebral white matter lesions: an MRI study in 9 European countries (CASCADE). *Neuroepidemiology*. 2006; 26: 23-29.

Laurent et al. 2006: 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. Expert consensus document

on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006; 27: 2588-2605.

Lee et al. 2000: Lee KY, Sohn YH, Baik JS, Kim GW, Kim J. Arterial Pulsatility as an Index of Cerebral Microangiopathy in Diabetes. *Stroke.* 2000; 31: 1111-1115.

Leute et al. 2006: Leute A, Kirchhof P, Breithardt G, Goette A, Lewalter T, Meinertz T, Oeff M, Ravens U, Steinbeck G, Weiß T. German Competence Network on Atrial Fibrillation (AFNET). A Nationwide Cooperation for Better Research and Patient Care. *Med Klin.* 2006; 101: 662-666.

Lorenz et al. 2009: Lorenz MW, Loesel N, Thoelen N, Gonzalez M, Lienerth C, Dvorak F, Rolz W, Humpich M, Sitzer M. Effects of poor bone window on the assessment of cerebral autoregulation with transcranial Doppler sonography - a source of systematic bias and strategies to avoid it. *J Neurol Sci.* 2009; 283: 49-56.

Ludmer et al. 1986: Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046–51.

Marletta MA. 2001: Another activation switch for endothelial nitric oxide synthase: why does it have to be so complicated? *Trends Biochem Sci* 2001; 26: 519–21.

Moody et al. 1990: Moody DM, Bell MA, Challa VR. Features of the cerebral vascular pattern that predict vulnerability to perfusion or oxygenation deficiency: an anatomic study. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990;11(3):431-439.

Pantoni et al. 2005: Pantoni L, Basile AM, Pracucci G, Asplund K, Bogousslavsky J, Chabriat H, et al. Impact of age-related cerebral white matter changes on the transition to disability -- the LADIS study: rationale, design and methodology. *Neuroepidemiology* 2005;24(1-2):51-62.

Patton et al. 2005: Patton N, Aslam T, Macgillivray T, Pattie A, Deary IJ, Dhillon B. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J Anat.* 2005; 206: 319-348.

Razvi u. Bone 2006: Razvi SS, Bone I. Single gene disorders causing ischaemic stroke. *J Neurol* 2006;253(6):685-700.

Reiser et al. 2006: Reiser M, Kuhn F-P, Debus R, Radiologie 2. korrigierte Auflage, 2006, Thieme-Verlag, S 88 ff

Ringelstein et al. 2010: Ringelstein EB, Kleffner I, Dittrich R, Kuhlenbäumer G, Ritter MA, Hereditary and non-hereditary microangiopathies in the young. An up-date. *J Neurol Sci.* 2010 Dec 15;299(1-2):81-5

Ringelstein u. Kuhlenbäumer 2004: Ringelstein EB, Kuhlenbäumer G, Zerebrale Mikroangiopathien; *Klinische Neuroradiologie* 2004; 14(1): 64- 76

Ringelstein u. Nabavi 2005: Ringelstein EB, Nabavi DG. Cerebral small vessel diseases: cerebral microangiopathies. *Curr Opin Neurol* 2005;18(2):179-188.

Rösen P. 2002: Rösen P, Endotheliale Dysfunktion: ein Synonym für funktionelle Atherosklerose, *Journal of cardiology* 2002; 9, (12), 556-562

Ross und Glomset. 1976: Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med* 1976; 295: 369–77. sowie: Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts). *N Engl J Med* 1976; 295: 420–5.

Ruiz-Ortega et al. 2001: Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Esteban V, Suzuki Y, Mezzano S, Plaza JJ, Egido J: Role of the renin-angiotensin system in vascular diseases: expanding the field. *Hypertension* 38 (2001) 1382-1387

Schmidt HH et al. 1993: Schmidt HH, Lohmann SM, Walter U. The nitric oxide and cGMP signal transduction system: regulation and mechanism of action. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1178: 153–75.

Sievert MK. 2002: Zerebrovaskuläre Reservekapazität bei Patienten mit Herzinsuffizien;
<http://webdoc.sub.gwdg.de/ebook/m/2002/pub/medizin/02H080/prom.pdf>

Staessen et al. 2007: Staessen JA, Richart T, Birkenhager WH. Less atherosclerosis and lower blood pressure for a meaningful life perspective with more brain. *Hypertension* 2007;49(3):389-400.

Surdacki et al. 1999: Surdacki A et al. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33(4): 652-658.

Tatu et al. 1996: Tatu L, Moulin T, Bogousslavsky J, Duvernoy H. Arterial territories of human brain: brainstem and cerebellum. *Neurology* 1996;47(5):1125-1135.

Terborg et al. 2000: Terborg C, Gora F, Weiller C, Rother J. Reduced vasomotor reactivity in cerebral microangiopathy : a study with near-infrared spectroscopy and transcranial Doppler sonography. *Stroke*. 2000; 31: 924-929.

Valkonen et al. 2001: Valkonen VP et al. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet* 2001; 358(9299): 2127-2128.

Widder et al. 1986: Widder B, Paulat K, Hackspacher J, Mayr E. Transcranial Doppler CO₂ test for the detection of hemodynamically critical carotid artery stenoses and occlusions. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*. 1986; 236: 162-168.

Quellennachweis

Widder et al. 1987: Widder B, Friedrich JM, Paulat K et al. (1987) Bestimmung des Stenosierungsgrades bei Karotisstenosen: Ultraschall und i.v. DSA im Vergleich zum Operationsbefund. Ultraschall in Med; 8: 82-86

Danksagung

Ich danke Herrn PD Dr. med. Martin Ritter für die geduldige und fachlich wie menschlich gute Betreuung während der Erstellung meiner Doktorarbeit.

Ich danke meinen Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin erst ermöglicht haben und die immer im rechten Moment da waren.

Ich danke meiner Frau Christina für die liebevolle und tatkräftige Unterstützung auf der Zielgeraden der Fertigstellung.

Ich danke der medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster sowie der Klinik für Neurologie am Uniklinikum Münster für die Möglichkeit, diese Arbeit verfasst zu haben.

Johannes Püschel

Münster im Sommer 2012
