

Aus dem Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie

des Fachbereichs Medizin

der Johann Wolfgang Goethe-Universität

Frankfurt am Main

Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. med. H. Steinmetz

**Validität der Bestimmung der cerebralen Autoregulation
mittels transcranieller Doppler-Sonographie unter
Verwendung des Ultraschallkontrastmittels Levovist[®]**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Johann Wolfgang Goethe-Universität

Frankfurt am Main

vorgelegt von

Nina Thölen

Krefeld

Frankfurt am Main, 2009

Dekan: Prof. Dr. Josef M. Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. Matthias Sitzer

Korreferent: Prof. Dr. Ralf Brandes

Tag der mündlichen Prüfung: 13.04.2010

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ABP	arterieller Blutdruck
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
cAR	cerebrale Autoregulation
CBF	cerebraler Blutfluss
CBFV	cerebrale Blutflussgeschwindigkeit
CPP	cerebraler Perfusionsdruck
CVR	cerebraler Gefäßwiderstand
FFT	Fast Fourier Transformation
gSF	gutes Schallfenster
HMV	Herzminutenvolumen
ICC	Intraclass Correlation Coefficient
ICP	intracranieller Druck
MAP	arterieller Mitteldruck
Mx	Kreuzkorrelationskoeffizient
paCO ₂	arterieller CO ₂ Partialdruck
paO ₂	arterieller O ₂ Partialdruck
PI	Pulsatilitätsindex
PD	Phasendifferenz
PRF	Pulsrepetitionsfrequenz
RI	Resistance Index
SAB	Subarachnoidalblutung
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
sSF	schlechtes Schallfenster
TCD	Transcranielle Doppler-Sonographie
TGC	Time Gain Compensation
TI	Thermischer Index
VMR	Vasomotorenreaktivität

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Cerebrale Regulationsmechanismen.....	1
1.2	Cerebrale Erkrankungen mit Bezug zur cerebralen Autoregulation.....	1
1.3	Methoden der Autoregulationsmessung.....	2
1.4	Einschränkungen der transcraniellen Doppler-Sonographie.....	2
1.5	Studienziele.....	3
2	Grundlagen.....	4
2.1	Cerebrale Durchblutung und Energiegewinnung.....	4
2.2	Cerebrale Regulationsmechanismen.....	5
2.2.1	Blutdruck-adaptierte Autoregulation.....	6
2.2.2	Metabolische Vasoreaktivität.....	7
2.2.2.1	CO ₂ -Vasoreaktivität.....	7
2.2.2.2	O ₂ -Vasoreaktivität.....	8
2.2.2.3	Lokal-chemische Vasoreaktivität.....	9
2.2.3	Neurovasculäre Kopplung.....	9
2.3	Grundlagen des Ultraschalls.....	10
2.3.1	Wichtige Kenngrößen.....	10
2.3.2	Ultraschallerzeugung.....	11
2.3.3	Ultraschallausbreitung in biologischen Geweben.....	11
2.3.3.1	Schallreflexion.....	11
2.3.3.2	Schallstreuung.....	12
2.3.3.3	Schallabsorption.....	13
2.3.3.4	Thermischer Index.....	13
2.3.3.5	Time Gain Compensation.....	13
2.3.4	Transducertypen.....	14

2.4	Doppler-Verfahren.....	14
2.4.1	Gepulste Doppler-Technik.....	15
2.4.2	Doppler-Frequenzspektrum.....	17
2.4.3	Messparameter der Spektrumanalyse.....	18
2.5	Transcranielle Doppler-Sonographie.....	19
2.5.1	Unterschiede zur extracraniellen Doppler-Untersuchung.....	19
2.5.2	Zugangswege.....	20
2.5.3	Das transtemporale Schallfenster.....	21
2.5.4	Das schlechte Schallfenster.....	21
2.5.5	Modell zum schlechten Schallfenster.....	22
2.5.6	Arteria cerebri media.....	23
2.6	Messung der Autoregulation.....	24
2.6.1	Spontane Blutdruckschwankungen.....	24
2.6.2	High-Pass-Filter-Modell.....	25
2.6.3	Phasendifferenz.....	26
2.6.4	Metronomische Atmung.....	27
2.6.5	Kreuzkorrelationskoeffizienten.....	27
3	Material und Methoden.....	29
3.1	Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien.....	29
3.2	Rechtliche Aspekte.....	30
3.3	Prüfmedikation.....	30
3.4	Studienablauf.....	31
3.5	Unerwünschte Ereignisse.....	34
3.6	Auswertung.....	35
3.6.1	Qualität des Ultraschallsignals.....	35
3.6.1.1	Objektive Erfassung der Hüllkurvenartefakte.....	36
3.6.1.2	Expert Rating.....	37
3.6.1.3	Messung der Energie des Ultraschallspektrums.....	37
3.6.2	Hämodynamische Parameter.....	38
3.6.3	Autoregulationsparameter.....	38
3.7	Statistik.....	39

4	Ergebnisse.....	41
4.1	Studienpopulation.....	41
4.2	Unerwünschte Ereignisse.....	42
4.3	Qualität des Doppler-Signals.....	42
4.3.1	Mittlere Energie.....	42
4.3.2	Hüllkurvenartefakte.....	43
4.3.3	Schallfenster.....	44
4.4	Hämodynamische Parameter.....	45
4.4.1	Flussgeschwindigkeiten.....	45
4.4.2	Pulsatilitätsindex.....	46
4.5	Autoregulationsparameter.....	46
4.5.1	Phasendifferenz.....	47
4.5.2	Kreuzkorrelationskoeffizient M_x	47
5	Diskussion.....	48
5.1	Qualität des Doppler-Signals.....	48
5.2	Flussgeschwindigkeiten.....	49
5.3	Pulsatilitätsindex.....	51
5.4	Phasendifferenz.....	52
5.5	Kreuzkorrelationskoeffizient M_x	54
6	Zusammenfassung.....	57
7	Summary.....	59
8	Literaturverzeichnis.....	61
9	Erklärung zur Selbstständigkeit.....	68
10	Danksagung.....	69

1 Einleitung

1.1 Cerebrale Regulationsmechanismen

Die Fähigkeit des Gehirns, seine Blutversorgung weitestgehend unabhängig von äußeren Faktoren - wie zum Beispiel von Blutdruckschwankungen oder pH-Wert Änderungen - auf einem konstanten Level zu halten, gehört zu den Grundvoraussetzungen für eine optimale Hirnleistung.

Um dies zu ermöglichen gibt es eine Vielzahl von Regulationsmechanismen, die den cerebralen Blutfluss (CBF) beeinflussen. Zu den bisher am besten erforschten gehören die Blutdruck-adaptierte Autoregulation, die metabolische Vasoreaktivität und die neurovasculäre Kopplung.

Obwohl diese Mechanismen bereits das Ziel von vielen Studien geworden sind, liegt noch immer kein vollständiges Verständnis vor. Ein Einfluss der cerebralen Autoregulation (cAR) auf die Manifestation verschiedener cerebrovasculärer Erkrankungen scheint aber zu bestehen.

1.2 Cerebrale Erkrankungen mit Bezug zur cerebralen Autoregulation

Stenosen oder Verschlüsse hirnversorgender Arterien, wie etwa der A. carotis interna (ACI), können durch Minderung des cerebralen Blutflusses unter Umständen dauerhaft zu einer Erschöpfung der Regulationsmechanismen mit maximaler Dilatation der intracerebralen Widerstandsgefäße führen. Der daraus resultierende Verlust weiterer regulatorischer Möglichkeiten führt zu einer signifikanten Erhöhung des Risikos für einen ischämischen Schlaganfall [Ringelstein et al. 1988, Pindzola et al. 2001, Rohrberg und Brodhun 2001]. Weiterhin kann auch ein Schlaganfall, ausgelöst durch andere Ursachen, zu einer eventuell irreversiblen Einschränkung der Regulationsmöglichkeiten führen [Novak et al. 2003]. Auch die cerebrale Mikroangiopathie geht mit einer Minderung der Autoregulationskapazität einher [Bakker et al. 1999]. Diese Einschränkung der cerebralen Autoregulation beruht auf einer sklerotischen Verdickung der Gefäßwände besonders der cerebralen Arteriolen. Sie kann unter anderem zu multiplen lakunären Infarkten speziell im tiefen Marklager der Hemisphären und im Bereich der Stammganglien führen. Die Ergebnisse verschiedener Studien weisen darauf hin, dass mit zunehmender Einschränkung der Vasomotorenreaktivität die Anzahl der Infarkte ansteigt [Bakker et al. 1999; Molina et al. 1999, Panczel et al. 1999]. Zum einen, da bei steigender Einschränkung der Fähigkeit zur Konstriktion Blutdruckspitzen ungebremst

bereits vorgeschädigte Arteriolen rupturieren können [Sitzer 2003] und zum anderen, da durch die eingeschränkte Dilatationsfähigkeit hypotensive Ereignisse, ausgelöst etwa durch kardiale Arrhythmie oder orthostatische Dysregulation, zur ischämischen Hypoperfusion führen können [Terborg et al. 2000].

Der Messung der cerebralen Autoregulation kommt daher im klinischen Alltag eine prognostisch wichtige Stellung zu.

1.3 Methoden der Autoregulationsmessung

Es stehen verschiedene nicht-invasive Untersuchungen zur Verfügung, mit denen die cerebrale Perfusion gemessen werden kann. Zu diesen Methoden gehört unter anderem die craniale Kernspintomographie (cMRT), die PET und die SPECT, sowie die transcranielle Doppler-Sonographie (TCD). Die individuelle cerebrale Autoregulationsfähigkeit kann im Rahmen dieser Untersuchungen durch Verwendung verschiedener vasogener Stimuli (z.B. CO₂-Tests, funktionelle Stimulation einzelner Hirnareale, mechanische oder medikamentöse Auslösung von Blutdruckschwankungen) ermittelt werden [Enevoldsen und Jensen 1978, Aaslid et al. 1989, Strebel et al. 1995].

Eine mit geringem Geräteaufwand, ohne Strahlenbelastung für den Patienten und gleichzeitig kostengünstige Untersuchungsmethode ist die transcranielle Doppler-Sonographie. Diese ermöglicht eine nicht-invasive Messung der cerebralen Blutflussgeschwindigkeiten (CBFV) in den großen basalen Hirnarterien mit hoher zeitlicher Auflösung. Da die Änderung der CBFV proportional zur Änderung des cerebralen Blutflusses (CBF) ist [Larsen et al. 1994, Diehl et al. 1995, Diehl et al. 1998], sind die schnellen und geringamplitudigen Reaktionen, welche die cerebrale Autoregulation ausmachen, sehr gut zu erfassen.

1.4 Einschränkungen der transcraniellen Doppler-Sonographie

Die Validität der Ergebnisse der TCD hängt unter anderem entscheidend von der Qualität des Schallfensters der zu untersuchenden Person ab. Besonders ältere Frauen besitzen häufig ein schlechtes Schallfenster (> 66 Jahre über 45%), welches die Durchführung der Untersuchung durch eine Abschwächung des Ultraschallsignals erschwert [Rohrberg und Brodhun 2001, Hansberg et al. 2002]. Diese Abschwächung kann zur Verfälschung der

gemessenen Parameter führen [Lorenz et al. 2007], was bei der Bestimmung der cAR zu sowohl falsch physiologischen als auch falsch pathologischen Ergebnissen führen kann. Zur Verstärkung des Ultraschallsignals bei Patienten mit schlechtem Schallfenster wird aus diesem Grund im klinischen Alltag bereits Ultraschallkontrastmittel verwendet. Allerdings wird kontrovers diskutiert, ob eine Verfälschung der mit Ultraschallkontrastmittel gemessenen Strömungsgeschwindigkeiten, auf welchen die anschließende Berechnung der cAR beruht, vorliegt [Forsberg et al. 1994, Fürst et al. 1995, Melany et al. 1999].

1.5 Studienziele

Die vorliegende Studie wird an Probanden mit gutem Schallfenster durchgeführt. Unter nativen Messbedingungen, bei künstlicher Verschlechterung des Schallfensters, sowie während einer Dauerinfusion des Ultraschallkontrastmittels Levovist® wird mittels transcranieller Doppler-Sonographie die Flussgeschwindigkeit in der A. cerebri media (ACM) gemessen. Anschließend erfolgt die Berechnung verschiedener Parameter der cerebralen Autoregulation.

Die Ziele der Studie sind herauszustellen

1. in welchem Umfang die künstliche Verschlechterung des Schallfensters eine Verfälschung der erhobenen Messwerte bewirkt, sowie
2. ob eine Korrektur der Verfälschung der erhobenen Werte durch die konstante Infusion eines Ultraschallkontrastmittels möglich ist.

2 Grundlagen

2.1 Cerebrale Durchblutung und Energiegewinnung

Das durchschnittliche Herzminutenvolumen (HMV) eines Menschen beträgt 5l/min. Die Verteilung dieses Blutvolumens im Körper erfolgt gewichtet je nach Bedarf und Funktionszustand des betreffenden Organs (so ist z.B. der Skelettmuskel nur bei körperlicher Arbeit stark durchblutet, die Nieren hingegen auf konstant hohem Level).

Das Gehirn erhält in körperlicher Ruhe etwa 15% des HMV, was einer Durchblutung von 700 - 900ml/min entspricht. Innerhalb des Gehirns ist die graue Substanz gut dreimal stärker durchblutet als die weiße Substanz.

Die Erklärung für diese ausgeprägte Blutversorgung liegt im hohen Sauerstoff- und Energiebedarf des Gehirns. Das Hirn als Hypoxie-empfindlichstes Organ des menschlichen Körpers verbraucht etwa 20% des gesamten dem Körper zur Verfügung stehenden Sauerstoffs bei einem Anteil von nur 2 - 3% des gesamten Körpergewichts. Dabei bleibt der Sauerstoffverbrauch weitestgehend konstant beim Wechsel zwischen Funktionszuständen wie geistiger Aktivität und Schlaf. Abhängig ist der Sauerstoffverbrauch hingegen vom Lebensalter. So verbraucht das Gehirn eines 6-jährigen Kindes im Mittel doppelt so viel Sauerstoff wie das Gehirn eines 70-jährigen Mannes [Poeck und Hacke 2006].

Die Energie, die das Gehirn zur Aufrechterhaltung seiner Funktionen benötigt, erhält es vorwiegend aus der Verstoffwechslung von Glucose. So findet etwa 25% des gesamten Glucoseverbrauchs des Körpers im ZNS statt.

Der Stoffwechsel des Gehirns lässt sich unterteilen in Struktur- und Funktionsstoffwechsel. Der Strukturstoffwechsel benötigt ca. 40% des Energiebedarfs des Gehirns und dient der Aufrechterhaltung der Zellstruktur. Der Funktionsstoffwechsel umfasst alle höheren neuronalen Funktionen, welche die Zelle für eine aktive Tätigkeit benötigt und macht etwa 60% des Energiebedarfs aus. Bei einem Energiemangel kommt es zum zunächst reversiblen Erliegen des Funktionsstoffwechsels. Erst bei weiterem Energiedefizit, also bei einer Abnahme des zerebralen Metabolismus von über 60%, kommt es mit Störung des Strukturstoffwechsels zur irreversiblen Schädigung des Hirngewebes [Hillmann 2002].

Um die Entstehung eines Defizits im Energiebedarf der Neuronen und Neuroglia durch unzureichende Sauerstoffversorgung oder unzureichende Nährstoffzufuhr weitestgehend zu vermeiden, ist es notwendig, das energiezuführende System, also den CBF, konstant zu halten. Dies ist durch Veränderung verschiedener Parameter, die auf den CBF Einfluss haben, möglich.

Der CBF ist analog dem Ohm'schen Gesetz für Strömungen zu berechnen:

$$I = U / R$$

[I = Stromstärke; U = Spannung; R = Widerstand]

analog:

$$CBF = CPP / CVR$$

[CBF = cerebraler Blutfluss; CPP = cerebraler Perfusionsdruck; CVR = cerebraler Gefäßwiderstand]

Der cerebrale Perfusionsdruck (CPP) ergibt sich aus dem intracraniellen Druck (ICP) und dem arteriellen Mitteldruck (MAP):

$$CPP = MAP - ICP$$

Der cerebrale Gefäßwiderstand (CVR) wird durch das Gesetz von Hagen-Poiseulle beschrieben:

$$CVR = l \times \mu \times 8 / r^4$$

[CVR = cerebraler Gefäßwiderstand; l = Länge des Gefäßes; μ = Blutviskosität; r^4 = Gefäßradius]

Es gibt also zwei große Systeme, die den cerebralen Blutfluss beeinflussen, zum einen der cerebrale Perfusionsdruck und zum anderen der cerebrale Gefäßwiderstand. Die Möglichkeiten der cerebralen Autoregulation, diese beiden Stellschrauben des CBF zu nutzen, werden in den folgenden Kapiteln näher erläutert.

2.2 Cerebrale Regulationsmechanismen

Unter dem Oberbegriff der cerebralen Regulationsmechanismen fasst man mehrere Funktionen des Körpers zusammen. Allen gemeinsam ist das Ziel, die Durchblutung des Gehirns weitestgehend unabhängig von äußeren Faktoren wie Blutdruckschwankungen oder pH-Wert Änderungen konstant zu halten. Dadurch wird in physiologischen Grenzen eine ausgewogene Energieversorgung mit den wichtigsten Substraten des Gehirns, Sauerstoff und Glucose, sichergestellt.

Die Mechanismen der Autoregulation lassen sich unterteilen in:

-
- Blutdruckadaptierte Autoregulation
 - Metabolische Vasoreaktivität:
 - CO₂-Vasoreaktivität
 - O₂-Vasoreaktivität
 - Lokal-chemische-Vasoreaktivität
 - Neurogene Autoregulation.

Diese Aufteilung dient allerdings nur der besseren Übersichtlichkeit, da allein das Zusammenwirken aller Faktoren eine optimale Kontrolle des CBF möglich macht.

2.2.1 Blutdruck-adaptierte Autoregulation

Die Blutdruck-adaptierte Autoregulation ist der Regulationsmechanismus, den man im engeren Sinne als cerebrale Autoregulation bezeichnet [Ringelstein et al. 1988]. Die cAR beruht auf dem „Bayliss-Effekt“, welcher nicht nur im Gehirn sondern auch in peripheren Geweben zu beobachten ist. Der Bayliss-Effekt beschreibt die Reaktion der Gefäßmuskulatur, insbesondere der Arteriolen (Widerstandsgefäße), auf Änderungen des Blutdrucks. Bei Blutdruckanstieg kommt es zu einer Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur, ein Blutdruckabfall führt zur Relaxation der glatten Muskelfasern mit Gefäßdilatation. Da nach dem Gesetz von Hagen-Poiseulle (s.o.) dem Gefäßradius ein großer Anteil in der Regulation des cerebralen Widerstandes und damit des CBF zukommt, wird in einem weiten Bereich die konstante Blutversorgung des Gehirns unabhängig von systemischen Blutdruckschwankungen ermöglicht. Erst bei arteriellen Mitteldruckwerten die nicht zwischen 60 - 150mmHg liegen, folgt die Gefäßweite dem Blutdruck druckpassiv, was bei steigendem Blutdruck eine pathologische Gefäßdilatation zur Folge haben kann [Immink et al. 2004]. Eine daraus entstehende Hyperperfusion kann zu Schäden in der Blut-Hirn-Schranke bis hin zum Hirnödem führen [Paulson 2002]. Nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma konnte nachgewiesen werden, dass eine solche druckpassive Weitung der cerebralen Gefäße unter bestimmten Umständen bereits innerhalb des physiologischen Autoregulationsbereiches stattfinden kann. Diese Einschränkung der Autoregulation kann bis zur vollständigen Vasoparalyse reichen [Vajramani et al. 1999].

Sinkender arterieller Druck bewirkt physiologisch eine Dilatation cerebraler Gefäße, was eine Erhöhung des CBF zur Folge hat. Ab einem mittleren arteriellem Druck < 50mmHg ist in der Regel die maximale Gefäßdilatation erreicht. In diesem Fall kann die Sauerstoff-Extraktionsrate aus dem Blut gesteigert werden [Paulson 2002], wodurch die normale Zellfunktion bis zu einer Erniedrigung des CBF auf etwa 25ml/min/100g (weniger als die

Hälfte des normalen CBF) erhalten bleiben kann. So wird auch nach maximaler Dilatation der intracerebralen Arteriolen ein weiterer Blutdruckabfall um 40 - 50% ohne neurologische Ausfälle vom Gehirn toleriert [Widder und Görtler, S.22]. Allerdings ist in Studien nachgewiesen worden, dass mit steigender Sauerstoff-Extraktionsrate das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall signifikant ansteigt. Diese Risikoerhöhung resultiert aus der vollständigen Ausschöpfung der Kompensationsmechanismen, welche eine weitere Verminderung des CBF, etwa ausgelöst durch eine neu auftretende Stenose der Karotiden, nicht mehr ausgleichen können [Pindzola et al. 2001, Diehl et al. 1995].

Der genannte arterielle Mitteldruckbereich von 60 - 150mmHg stellt nicht die absolute Grenze des Autoregulationsbereiches dar. Bei Patienten mit arterieller Hypertonie etwa ist der Autoregulationsbereich nach oben verschoben, was im schlimmsten Fall bei einer rapiden medikamentösen Blutdrucksenkung zur cerebralen Minderperfusion führen kann [Novac et al. 2003; Chesnut et al. 1993; Castellani et al. 2006].

2.2.2 Metabolische Vasoreaktivität

2.2.2.1 CO₂-Vasoreaktivität

Der arterielle CO₂-Partialdruck (paCO₂) beeinflusst vor allem die Weite der intracerebralen Arteriolen [Paulson 2002]. Vernachlässigbar gering oder gar nicht ändert sich bei schwankendem paCO₂ die Weite der großen intracerebralen Gefäße, wie der A. cerebri media [Ringelstein et al. 1988].

Steigt der paCO₂ an, so kommt es zu einer Weitstellung der cerebralen Widerstandsgefäße, sinkt er ab, resultiert eine Engstellung. Da der Durchmesser der großen intracerebralen Gefäße konstant bleibt, führt die Senkung des paCO₂ zur Verlangsamung des Blutflusses in den großen Gefäßen, die Erhöhung des paCO₂ entgegengesetzt bewirkt eine Erhöhung der Flussgeschwindigkeit.

Im physiologischen Bereich von etwa 25 - 60mmHg paCO₂ gibt es einen nahezu linearen Zusammenhang zwischen CBF und paCO₂-Konzentration (siehe Abb. 1). Aus einer paCO₂-Veränderung von 1mmHg resultiert also eine Durchblutungserhöhung beziehungsweise Durchblutungserniedrigung von jeweils 3 - 4% [Michenfelder und Theye 1969]. Außerhalb des physiologischen Bereichs findet bei Hypo- bzw. Hyperkapnie keine weitere Änderung der Gefäßweite statt. Graphisch dargestellt [siehe Abb. 1] resultiert eine hyperbolische S-Kurve [Rohrberg und Brodhun 2001].

Durch Faktoren wie zum Beispiel arterielle Hypertonie oder ein vorgeschaltetes Strömungshindernis in den extracraniellen Gefäßen, kann es zur Änderung des Bereiches kommen, in dem sich die Gefäßweite mit dem paCO₂ ändert. Diese Einschränkung der

Vasomotorenreaktivität (VMR) hat unter Umständen zur Folge, dass bereits bei geringeren paCO_2 -Werten keine reaktive Vasodilatation mehr möglich ist. In der Abbildung entspricht dies einer Linksverschiebung der Kurve.

Verschiedene Testverfahren (CO_2 -Rückatmung, Einatmen eines O_2/CO_2 -Gemisches, Hyperventilation, Acetazolamid-Test) werden genutzt um eine eingeschränkte VMR zu detektieren. Alle beruhen auf der kontinuierlichen Messung von Strömungsgeschwindigkeiten großer intracerebraler Arterien (meist der ACM) während einer temporären Erniedrigung (Hyperventilationstest) bzw. Erhöhung des CO_2 -Partialdruckes im Blut [Widder und Görtler, S.159f]. Die gemessenen Geschwindigkeiten und die daraus zu errechnende VMR werden im Seitenvergleich der Gefäße und als Absolutwert einer Seite beurteilt. Unter hyperkapnischen Bedingungen ist eine Steigerung der Flussgeschwindigkeit der ACM um bis zu 50% möglich [Ringelstein et al. 1988].

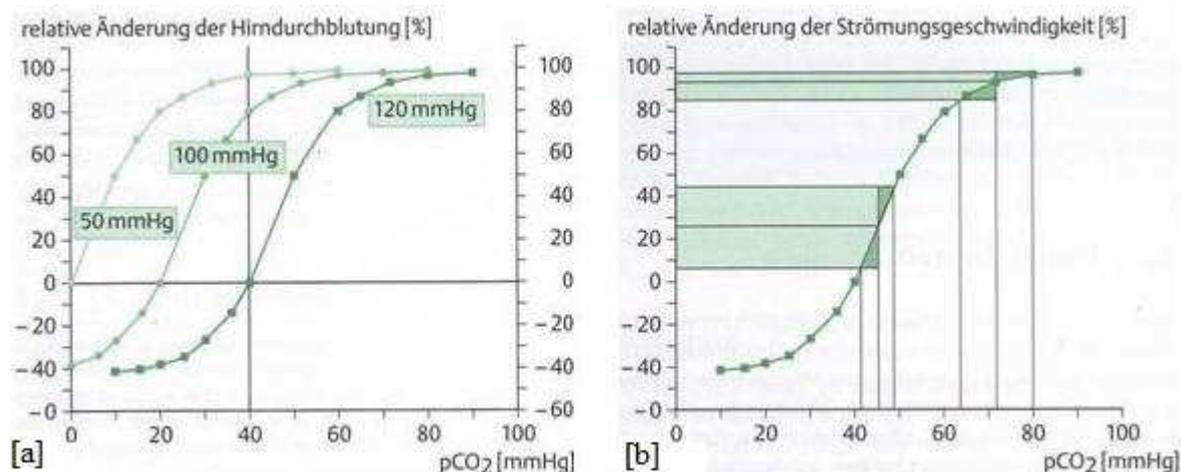


Abb. 1 CO_2 -Reaktivität

[a] Abhängigkeit der CO_2 -Reaktivität vom cerebralen Perfusionsdruck

[b] Bestimmung der CO_2 -Reaktivität im normierten CO_2 -Test

[Nach `Ultraschall in der Neurologie` ; Kaps, von Reutern und Stolz 2005]

2.2.2.2 O_2 -Vasoreaktivität

Der arterielle Sauerstoffpartialdruck (paO_2) hat einen geringeren Einfluss auf die Regulation des CBF als der paCO_2 . Eine Hypoxämie von unter 40 - 50 mmHg paO_2 führt allerdings zu einer messbaren Vasodilatation und damit zu einer Steigerung des CBF [Hilz et al. 2000]. Eine Hyperoxie hingegen, etwa durch das Einatmen von normobarem 100%-igen Sauerstoff, führt zu einer Vasokonstriktion [Rostrup et al. 1995].

2.2.2.3 Lokal-chemische Vasoreaktivität

Die lokal-chemische oder auch lokal-metabolische Vasoreaktivität kommt durch eine Reihe von Faktoren zustande. Eine wichtige Rolle spielt das Gefäßendothel, welches sowohl konstringierende (endothelium-derived contracting factors, EDCFs) als auch dilatierende (endothelium derived relaxing factors, EDRFs) Faktoren freisetzt. Zu den EDCFs zählen unter anderem Metabolite der Arachidonsäure (Thromboxan A₂, Isoprostane, Leukotriene), Endothelin und freie Sauerstoffradikale, die konzentrationsabhängig konstringierend oder dilatierend wirksam sind. Ein hochpotentes EDRF ist das Stickstoffmonoxid (NO); weiterhin wirken Metabolite der Arachidonsäure (z.B. Prostacyclin, Prostaglandin D₂ + E₂) dilatierend.

Sauerstoff ist ein weiterer Vermittler der lokal-chemischen Vasoreaktivität. O₂-Mangel führt über einen erhöhten anaeroben Stoffwechsel zum vermehrten Anfall von Lactat und Adenosin, welche zu einer Vasodilatation führen [Kroppenstedt 2003].

Auch eine Konzentrationsänderung des perivaskulären Kaliumspiegels wirkt sich auf die Gefäßweite aus. Eine Konzentrationszunahme des Kaliums bewirkt innerhalb physiologischer Grenzen eine Gefäßweitstellung mit erhöhtem CBF [Paulson 2002].

2.2.3 Neurovasculäre Kopplung

Auch Sympathikus und Parasympathikus beeinflussen die Autoregulation. Eine Aktivierung des Sympathikus (Mediatoren: Noradrenalin, Neuropeptid Y) beeinflusst weniger die kleinen Widerstandsgefäße als vielmehr die großen intracraniellen Arterien. Die Rolle des Sympathikus liegt daher eher in einer Hebung bzw. Senkung des Autoregulationsbereiches und nicht so sehr in einer Feinregulierung des CBF. Bei starker Sympathikusaktivierung, etwa bei schwerer körperlicher Arbeit, wird der Autoregulationsbereich zu höheren Blutdruckwerten verschoben, was wahrscheinlich einen physiologischen Schutz vor hypertensiven Schäden darstellt. Bei einem ausgeprägten Schock allerdings kann dieser Schutzmechanismus eine Hypoperfusion des Gehirns zur Folge haben, da eine ausgeprägte sympathische Aktivierung zusammen mit einer Hypotension vorliegt. Der verschobene Autoregulationsbereich begünstigt in diesem Fall ein Sauerstoffdefizit [Paulson et al. 1990].

Weitere Vermittler der neurovasculären Kopplung sind der Trigeminus-Nerv (Vasodilatation) sowie das zentrale aminerge System (Mediatoren: Noradrenalin, Serotonin). Letzteres stellt ein vom arteriellen Blutdruck weitgehend unabhängiges System dar, dessen Ausgangspunkt der Hirnstamm ist. Seine Funktion ist bisher noch nicht endgültig geklärt [Haubrich et al. 2003].

Eine wichtige Funktion der neurovasculären Kopplung ist die Anpassung der Durchblutung einzelner Hirnareale an ihren jeweiligen Funktionszustand. So konnte bei Stimulation der Sehrinde durch visuelle Reize in verschiedenen Studien eine deutliche Steigerung des Blutflusses in der A. cerebri posterior nachgewiesen werden [Phelps et al. 1981; Mora et al. 1989; Becker et al. 1996; Panczel et al. 1999]. Im klinischen Alltag eignen sich visuelle Stimulationstests zur Detektion einer Reihe von Erkrankungen, die entweder mit einer gestörten Autoregulation einher gehen (z.B. Stenosen der hirnversorgenden Gefäße) oder bei unbeeinträchtigter Autoregulation auf eine neuronale Schädigung im Sehzentrum hinweisen (z.B. Posteriorinfarkt) [Becker et al. 1996; Diehl und Berlitz S.59 ff].

2.3 Grundlagen der Ultraschalltechnik

Ultraschallwellen bestehen aus periodischen longitudinalen Druckwellen, die sich im Körper mit einer Frequenz von $> 16\text{kHz}$ ausbreiten. Diese Frequenz kann vom menschlichen Ohr nicht mehr wahrgenommen werden. In der klinischen Diagnostik werden in der Regel Frequenzen zwischen 1 - 20MHz verwendet.

2.3.1 Wichtige Kenngrößen

Zum Verständnis des Ultraschalls sind einige Kenngrößen wichtig:

- Wellenlänge λ (λ): Abstand zwischen zwei benachbarten gleichphasischen Schwingungszuständen von Wellen [Einheit: Meter]
- Frequenz (f): Häufigkeit von Schwingungen pro Zeiteinheit [Einheit: Hertz; $1\text{Hz} = 1\text{sec}^{-1}$]
- Schallgeschwindigkeit (c): Geschwindigkeit, mit der sich Schallwellen in einem Medium ausbreiten; abhängig von den Eigenschaften des Mediums, im Körper durchschnittlich 1540m/sec [Einheit: Meter/Sekunde]
→ Zusammenhang: $\lambda = c/f$
- Periode (T): Schwingungsdauer; Zeit bis zum Erreichen des gleichen Bewegungszustandes und der gleichen Wellenphase [Einheit: Sekunde]; $T = 1/f$
- Akustische Energie: mechanische Energie, die von einer Welle transportiert wird [Einheit: Joule]
- Akustische Leistung: pro Zeiteinheit transportierte Energie [Einheit: Watt]

-
- Akustische Intensität (I): akustische Energie, die senkrecht zur Schallausbreitungsrichtung pro Flächeneinheit transportiert wird [Einheit: Watt/m²]
 - Akustische Impedanz (Z): Widerstand, welcher der Ausbreitung von Schallwellen vom Trägermedium entgegen gesetzt wird

2.3.2 Ultraschallerzeugung

Die Erzeugung von Ultraschallwellen beruht auf der Verwendung von piezoelektrischen Materialien. Bei Anlegen einer Wechselspannung verformen sich diese im Bereich von μm . In Ultraschallsonden werden meist polykristalline Keramikscheiben mit einer Dicke von 0.2 - 2mm und einem Durchmesser von 1 - 19mm verwendet. Man bezeichnet sie auch als Transducer. Diese Transducer sind in der Lage, sowohl durch Anlegen einer Wechselspannung Ultraschallwellen zu erzeugen als auch ankommende Schallwellen zu empfangen und in eine elektrische Spannung umzuwandeln.

2.3.3 Ultraschallausbreitung in biologischen Geweben

Die Ausbreitung von Ultraschallwellen im Körper ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Die als Dämpfung bezeichnete Abschwächung von Ultraschallsignalen mit zunehmender Eindringtiefe ist neben Reflexions- und Streuverlusten durch Reibungsverluste (Absorption) bedingt.

2.3.3.1 Schallreflexion

Schallreflexion tritt immer dann auf, wenn eine Welle auf die Grenzfläche zweier Gewebe mit unterschiedlichen Schallwiderständen (Impedanzen) trifft. Je nach Größe des Impedanzsprunges wird ein Teil oder die gesamte Schallwelle an der Grenzfläche reflektiert. Der verbleibende Rest der Schallwelle läuft gebrochen im Gewebe weiter [siehe Abb. 2]. Da bei der Reflexion von Schallwellen wie bei der Lichtreflexion das physikalische Gesetz ‚Einfallswinkel ist gleich Ausfallswinkel‘ gilt, sind nur die Wellen in der Ultraschalldiagnostik relevant, die senkrecht auf das reflektierende Gewebe treffen. Alle anderen erreichen die Ultraschallsonde nach der Reflexion nicht mehr. Da aber die

wenigsten Wellen senkrecht auf ein Gewebe auftreffen, ist die Schallstreuung ein wichtigerer Mechanismus in der Ultraschalldiagnostik als die Schallreflexion.

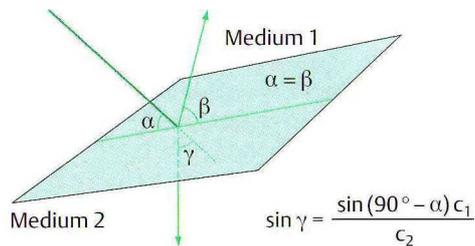


Abb. 2 Schallreflexion

[Nach `Ultraschall in der Neurologie` ; Kaps, von Reutern und Stolz 2005]

2.3.3.2 Schallstreuung

Zur Streuung der Schallwellen kommt es immer dann, wenn die Wellenlänge des auftreffenden Schalls größer ist als das Gewebe, auf das die Welle trifft. Die diffuse Rückstreuung besitzt deutlich weniger Energie als eine reflektierte Schallwelle. Schallstreuung kommt nicht nur an Organgrenzen vor, sondern auch im Verlauf der Schallwelle im Gewebe. Es entstehen so multiple Schallechos, die sich verstärken oder auslöschen können, so dass den Transducer ein Überlagerungsmuster (Interferenzmuster) erreicht. Dies macht das typische Ultraschallbinnenmuster eines Organs aus.

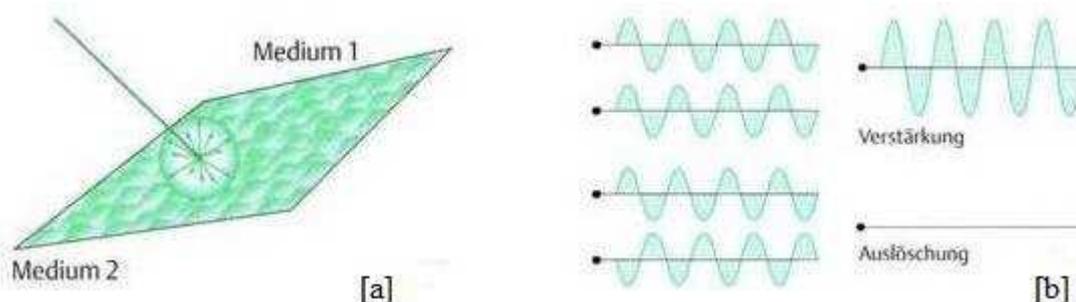


Abb. 3 Schallstreuung

- [a] Diffuse Streuung des Ultraschalls, wenn die Unebenheiten der Grenzfläche im Bereich der Wellenlänge liegen
- [b] Überlagerung diffus gestreuter Ultraschallwellen führt zur Verstärkung oder Auslöschung

[Nach `Ultraschall in der Neurologie` ; Kaps, von Reutern und Stolz 2005]

2.3.3.3 Schallabsorption

Zur Absorption kommt es, da die im Gewebe verlaufenden Ultraschallwellen die Gewebeteilchen in Schwingungen versetzen. Die entstehende Schwingungsenergie der Teilchen wird teilweise den Ultraschallwellen selber wieder zugeführt, teilweise wird sie aber auch in Wärmeenergie umgewandelt (Relaxationsprozesse). Die höchste Absorption findet bei hohen Ultraschallfrequenzen zwischen 2 - 5MHz statt [Lemor 2001]. Mit steigender Absorption vergrößert sich auch die im Gewebe entstehende Wärmeenergie. Ein Maß für die entstehende Wärme, die neben der Ultraschallfrequenz auch von der Fokussierung des Ultraschallstrahls und von dem Gewebe welches er durchläuft abhängig ist, ist der Thermische Index (TI).

2.3.3.4 Der Thermische Index

Der TI wurde entwickelt, um eine möglicherweise schädigende Wärmeentwicklung durch die Ultraschalluntersuchung quantifizieren zu können. Um die unterschiedlichen Absorptionseigenschaften der Gewebe im menschlichen Körper ausreichend berücksichtigen zu können, werden verschiedene Indices gebraucht. Im Fall der TCD, bei der die Schädelkalotte an der Oberfläche liegt, verwendet man den sogenannten TIC [Koch 2001].

2.3.3.5 Time Gain Compensation

Die sich aus Schallreflexion, Schallstreuung und Schallabsorption ergebende Dämpfung des Ultraschallsignals nimmt mit steigender Eindringtiefe des Schallstrahls exponentiell zu. Ein technischer Ausgleich der Dämpfung ist die laufzeitabhängige Verstärkung (Time Gain Compensation, TGC) des Echos. Die TGC verstärkt ein eingehendes Signal mit zunehmender Laufzeitlänge. Dadurch wird die auf dem Monitor sichtbare Kurve des Doppler-Signals mit kräftigeren Farben dargestellt. Nachteil dieser Methode ist, dass gleichzeitig auch die Rauschartefakte zunehmen, da diese Signale ebenfalls verstärkt dargestellt werden.

2.3.4 Transducertypen

Man unterscheidet Transducer mit kontinuierlicher Schallemission (continuous wave, cw) von Transducern mit gepulster Schallemission (pulsed wave, pw). Beim technisch einfacheren cw-Verfahren befinden sich im Schallkopf zwei piezoelektrische Platten, von denen die eine ohne Unterbrechung Schallwellen aussendet und die andere rücklaufende Echos empfängt. Dieses Verfahren ermöglicht nicht die Unterscheidung von Signalen nach ihrer Eindringtiefe und wird nur noch selten verwendet.

Beim meist eingesetzten pw-Verfahren wird nur eine piezoelektrische Platte verwendet, die abwechselnd als Sender und Empfänger dient. Die Erfassung der Laufzeit zwischen Sendung und Empfang ermöglicht, dank der relativ konstanten Schallausbreitungsgeschwindigkeit im Weichteilgewebe des menschlichen Körpers, die Berechnung der Tiefe, aus der das Echo stammt.

Die periodisch ausgesandten Folgen von Ultraschallwellen werden als Pulse bezeichnet. Die Pulsrepetitionsfrequenz (PRF) entspricht der Taktgeberfrequenz in kHz.

Man unterscheidet Ruhezeit und Pulsdauer (PD). In der PD wird das auszusendende Wellenpaket generiert. Sie wird berechnet aus der Anzahl der Perioden in einem Puls [n] und der Frequenz [f]:

$$PD = n / f$$

Eine kurze PD ermöglicht eine hohe Auflösung und wird etwa in der Schnittbilddiagnostik verwendet. Bei der Doppler-Untersuchung muss eine lange PD angewendet werden. Von der Länge der PD ist auch die so genannte Bandbreite der Ultraschallfrequenzanteile abhängig. Die Bandbreite ist eine Bezeichnung für den Aufbau eines Ultraschallimpulses. Jeder Impuls setzt sich aus mehreren Sinuseinzelschwingungen verschiedener Frequenzen zusammen. Diese Einzelschwingungen liegen um die so genannte Zentralfrequenz (Sendefrequenz in MHz) herum. Je kürzer ein Impuls ist, umso mehr Sinuseinzelschwingungen ist er zusammengesetzt und umso größer ist die Bandbreite. Die Zerlegung eines Impulses in die einzelnen Anteile nennt man Fourier-Analyse.

2.4 Doppler-Verfahren

Grundlage dieses Untersuchungsverfahrens ist der Doppler-Effekt, der im Jahre 1842 erstmals von dem Physiker Christian Doppler beschrieben wurde.

Der Doppler-Effekt ist die Frequenzverschiebung einer Wellenfront (z.B. Licht, Schall), die bei einer Bewegung zwischen Sender und Empfänger auftritt. Bei Bewegung auf den

Empfänger zu verkürzt sich die Wellenlänge, die Frequenz nimmt zu. Bei Bewegung vom Empfänger weg verhält es sich umgekehrt. Ist die Bewegung des Senders deutlich langsamer als die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Wellenfront gilt die Doppler-Gleichung:

$$\Delta f = 2 \cdot [f_0 \cdot v \cdot \cos \alpha / c]$$

[Δf = Frequenzverschiebung; f_0 = Sendefrequenz; v = Geschwindigkeit des Schallsenders; $\cos \alpha$ = Winkel, unter dem der Schall zur Bewegungsrichtung ausgesendet wird; c = Schallausbreitungsgeschwindigkeit]

Im klinischen Alltag ermöglicht die Erfassung der Frequenzverschiebung zwischen ausgesendeter und reflektierter Frequenz durch das Doppler-Gerät die Geschwindigkeitsberechnung von Blutströmungen. Die Frequenzdifferenz liegt meist im akustisch hörbaren Bereich bis 16kHz und wird über Lautsprecher hörbar gemacht. Bei der Berechnung von Strömungsgeschwindigkeiten spielt, wie aus der Doppler-Gleichung hervorgeht, der Winkel des Schallstrahls zum Blutgefäß eine wichtige Rolle. Eine exakte Messung der Geschwindigkeit ist nur dann möglich, wenn das Gefäß in die gleiche Richtung verläuft wie das ausgesendete Ultraschallsignal. Der Beschallungswinkel sollte also im Idealfall $\alpha = 0^\circ$ ($\cos \alpha = 1$) sein. Steht die Ultraschallsonde senkrecht zum Gefäß ($\alpha = 90^\circ$; $\cos \alpha = 0$), so ist theoretisch keine Strömung messbar. In der Praxis bedeutet das, dass große Beschallungswinkel hohe Fehler in der Berechnung von Strömungsgeschwindigkeiten verursachen, sofern keine Winkelkorrektur des Gefäßverlaufs vorgenommen wird. Dies ist mit Hilfe der Duplexsonographie, die den Strömungsverlauf der Gefäße darstellt, möglich.

2.4.1 Gepulste Doppler-Technik

Da bei der transcraniellen Doppler-Sonographie nur mit dem pw- und nicht mit dem cw-Doppler gearbeitet wird, soll im Folgenden auf seine Besonderheiten eingegangen werden.

Bei der gepulsten Doppler-Sonographie ist eine tiefenselektive Messung des Ultraschallsignals möglich. Das sogenannte Messvolumen (Sample Volume) wird durch eine Torschaltung im Messgerät festgelegt. Diese Torschaltung wertet nur Signale aus, die in einem bestimmten Zeitraum eintreffen. Da die Laufzeit des Ultraschalls im Gewebe proportional zur Gewebetiefe ist, wird mit diesem Verfahren nur ein definierter Tiefenabschnitt gemessen. Die Größe dieses Abschnitts hängt von der Empfindlichkeitseinstellung des Doppler-Gerätes ab (Sendeleistung (power),

Verstärkung, Schwellenwert des Frequenzanalysators). Je größer die Empfindlichkeit ist, desto größer ist auch das Messvolumen und umgekehrt. Die Tiefenangabe der Doppler-Geräte bezieht sich bei einer Messung immer auf den Punkt mit der höchsten Empfindlichkeit, ist aber nicht als streng abgegrenzt zu verstehen. Bei jeder Messung gehen auch Signale des umliegenden Gewebes mit ein.

Ein Problem der gepulsten Doppler-Sonographie ist, dass die Rekonstruktion des zu messenden Signals nicht aus einem kontinuierlichen Echo, sondern aus vielen einzelnen Abtastpunkten erfolgt. Zur korrekten Frequenzmessung muss ein Minimum aus Abtastpunkten vorhanden sein. Nach dem Nyquist-Theorem darf die Doppler-Frequenz nicht mehr als die Hälfte der Pulsrepetitionsfrequenz betragen:

$$\text{Nyquist-Limit} = 0.5 \text{ PRF}$$

Wird dieses Limit überschritten, tritt der sogenannte Alias-Effekt auf. Bei diesem werden in der Darstellung auf dem Monitor die oberen Frequenzspitzen abgeschnitten und inkorrekt mit scheinbar entgegengesetzter Strömungsrichtung wieder dargestellt [siehe Abb. 4].

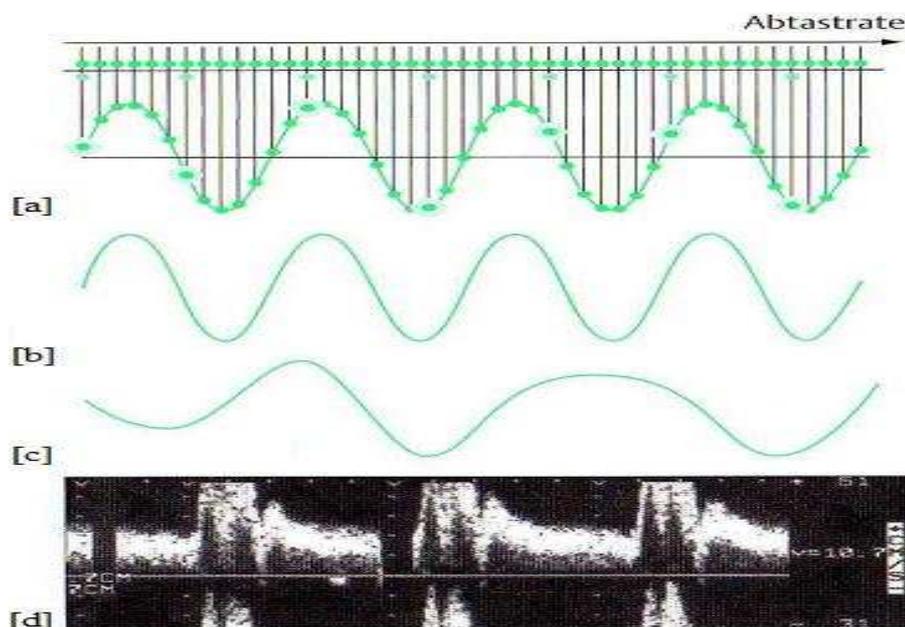


Abb. 4 Alias-Phänomen

- [a] Abtastung eines Signals mit hoher oder niedriger PRF
- [b] Hohe PRF = korrekte Messung
- [c] Niedrige PRF = inkorrekte Messung
- [d] Darstellung des Alias-Effekts im Frequenzzeitpektrum

[Nach `Ultraschall in der Neurologie` ; Kaps, von Reutern und Stolz 2005]

2.4.2 Doppler-Frequenzspektrum

Die Spektrumanalyse in Doppler-Geräten ermöglicht die Darstellung von in jedem Doppler-Signal vorkommenden Frequenzgemischen. Diese entstehen, da in laminaren Strömungen, die in der Regel in Blutgefäßen vorhanden sind, an der Gefäßwand langsamere Strömungsgeschwindigkeiten vorherrschen als in der Gefäßmitte. Grundlage der Spektrumanalyse ist die Schnelle Fourier-Transformation (Fast Fourier Transformation, FFT), die basierend auf der Fourier - Analyse komplexe Signale in Sinus- und Cosinusfunktionen zerlegt (s.o.).

Es gibt zwei Möglichkeiten, das Doppler-Spektrum darzustellen [siehe Abb. 5]. Die im klinischen Alltag meist verwendete Methode ist das Frequenzzeitspektrum (Spectral Wave Form), seltener wird das Frequenzdichtespektrum (Power Spectrum) verwendet.

Das Frequenzzeitspektrum zeigt in Echtzeit den Verlauf der Frequenzen ähnlich einer Pulskurve. Es werden zur Schallsonde hin und von der Schallsonde weg verlaufende Signale gleichzeitig ober- bzw. unterhalb der Nulllinie abgebildet. Die Häufigkeit der auftretenden Frequenzkomponenten lässt sich, je nach Gerät, mittels einer Farbkodierung oder der Punktdichte bestimmen. Das Frequenzzeitspektrum ermöglicht die Messung der Absolutwerte der Frequenzen in kHz, die abhängig von der Sendefrequenz sind (siehe Doppler-Gleichung).

Das Frequenzdichtespektrum zeigt die Verteilung aller Doppler-Frequenzen zu einem definierten Zeitraum des Herzzyklus an. Zur Festlegung des Intervalls wird ein Triggersignal, etwa von einem EKG, benötigt. Nachteilig bei dieser Darstellung ist, dass keine kontinuierliche Ableitung erfolgt und pulsatile Änderungen nicht zu erfassen sind. Allerdings ermöglicht das Frequenzdichtespektrum eine Quantifizierung der Bandbreite, die im Frequenzzeitspektrum nur qualitativ abgebildet ist.

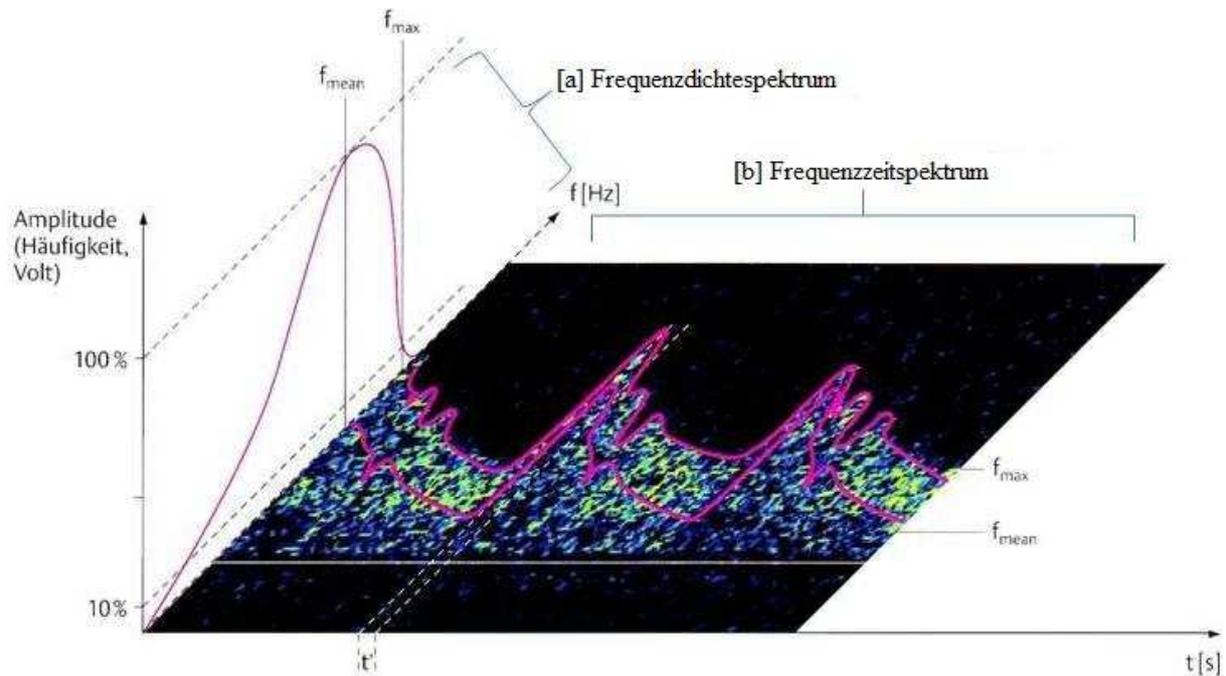


Abb. 5 Beziehung zwischen Frequenzzeit- und Frequenzdichtespektrum

f_{\max} = Maximalfrequenz (aus der Hüllkurve abgeleitet)

f_{mean} = Mittlere Frequenz

[a] Auftragung der Zeit t [s] auf der x-Achse, der Frequenz f [Hz] auf der y-Achse und der Amplitude [entspricht der Häufigkeit der Reflexion] auf der z-Achse (= Punktdichte).

[b] Auftragung der Frequenzverteilung im definierten Zeitabschnitt t'

[Nach `Ultraschall in der Neurologie` ; Kaps, von Reutern und Stolz 2005]

2.4.3 Messparameter der Spektrumanalyse

Die im Folgenden genannten Parameter beziehen sich auf die Analyse des im klinischen Gebrauch verwendeten Frequenzspektrums.

- Systolische Maximalfrequenz (Peakfrequenz): höchster Punkt des Spektrums, lässt sich anhand der Hüllkurve zuverlässig bestimmen
- Enddiastolische Maximalfrequenz: lässt sich ebenfalls aus der Hüllkurve ablesen
- Intensivgewichtete Mittlere Frequenz (Mean-Wert): Mittelwertbildung nach der Häufigkeit der Frequenzen; gibt am ehesten den tatsächlichen Blutfluss im Gefäß wieder und eignet sich daher gut zur Volumenflussmessung und zur Beurteilung relativer Blutflussänderungen

-
- Varianz: zeigt Änderungen des Frequenzspektrums (Bandbreite), z.B. aufgrund von Strömungshindernissen an; lässt sich am Besten anhand des Frequenzdichtespektrums bestimmen
 - Pulsatilitätsindex: der systolisch-diastolische Kurvenverlauf wird als Pulsatilität bezeichnet; zur Messung der Pulsatilität gibt es verschiedene Ansätze:
 - Resistance-Index (RI): berechnet sich aus systolischem und diastolischem Maximalwert: $(V_{\text{systol.}} - V_{\text{diastol.}}) / V_{\text{systol.}}$
 - Pulsatilitätsindex (PI) nach Gosling und King: berechnet sich aus systolischem und diastolischem Maximalwert und dem Mean-Wert: $(V_{\text{systol.}} - V_{\text{diastol.}}) / V_{\text{mean}}$
 - Ein einfacher Richtwert der Pulsatilität ist der diastolische Strömungsanteil, der in hirnersorgenden Gefäßen $> \frac{1}{3}$ des systolischen Wertes betragen sollte. Änderungen in der Pulsatilität können etwa auf Stenosen hinweisen.

2.5 Transcranielle Doppler-Sonographie

2.5.1 Unterschiede zur extracraniellen Doppler-Untersuchung

Bei der transcraniellen Doppler-Sonographie sind einige Besonderheiten im Vergleich zur extracraniellen Doppler-Sonographie zu beachten.

Da eine Vielzahl von Gefäßen auf relativ engem Raum im Gehirn verlaufen, ist der Einsatz eines pw-Dopplers zur Unterscheidung der einzelnen Gefäße notwendig. Trotzdem werden häufig mehrere Arterien mit zum Teil gegenläufigen Strömungsrichtungen auf einmal registriert. Definitionsgemäß wird eine Strömung zur Sonde hin oberhalb und eine Strömung von der Sonde weg unterhalb der Nulllinie abgebildet (im Gegensatz zur Darstellung in der extracraniellen Doppler-Sonographie).

2.5.2 Zugangswege

Es stehen drei Zugangswege, sogenannte Schallfenster, (transtemporal, transnuchal und transorbital) für die TCD zur Verfügung. Nur an diesen Schallfenstern ist die Doppler-Sonographie der Hirngefäße möglich, da diese genügend Signalenergie des Ultraschalls passieren lassen.

Das Schallfenster wird je nach zu untersuchendem Gefäß ausgewählt. Transtemporal lassen sich die A. cerebri media (ACM), anterior (ACA) und posterior (ACP), die A. communicans anterior (AcomA) und posterior (AcomP), sowie die A. carotis interna (ACI) darstellen, transnuchal die A. vertebralis (AV) und A. basilaris (AB) und transorbital die A. ophthalmica (AO) und A. carotis interna [siehe Abb. 6].

Da die Messung der Autoregulation in der Regel an der ACM durchgeführt wird, beschränkt sich die folgende detaillierte Erläuterung auf den transtemporalen Zugangsweg.

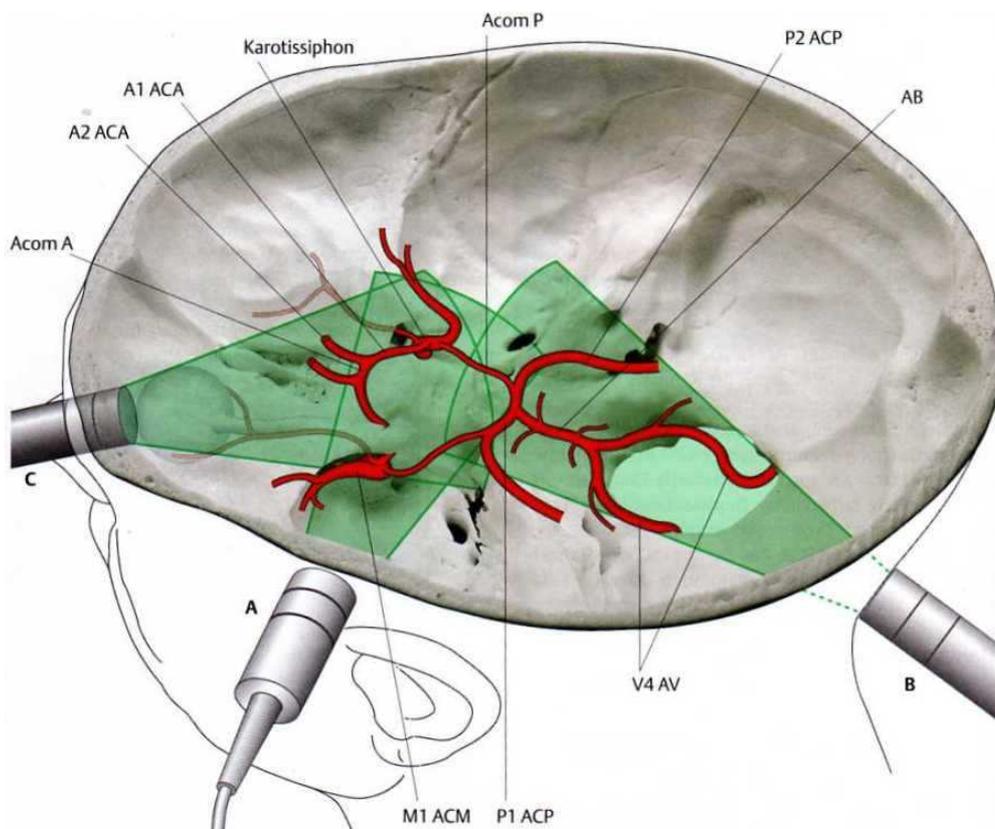


Abb. 6 Schallfenster

A = transtemporal; B = transnuchal; C = transorbital

[Nach `Ultraschall in der Neurologie` ; Kaps, von Reutern und Stolz 2005]

2.5.3 Das transtemporale Schallfenster

Im Os temporale werden drei Schallfenster unterschieden (vorderes, mittleres, hinteres), durch welche die transtemporale Untersuchung der ACM möglich ist. Das direkt vor dem oberen Ansatz der Ohrmuschel lokalisierte mittlere Schallfenster eignet sich in der Regel am besten für die TCD. Allerdings macht auch das über dem Ohr liegende hintere Schallfenster besonders bei älteren Frauen eine Untersuchung eventuell erst möglich [Widder und Görtler, S.127]. Das vordere Schallfenster wird zur Untersuchung der ACM in der Regel nicht verwendet.

Das größte Untersuchungshindernis der TCD ist die Schädelkalotte [Marinoni et al. 1997, Postert et al. 1997]. Selbst am Os temporale, dem dünnsten Schädelknochen, durchdringen lediglich 20% der ausgestrahlten Schallwellen die Kalotte. Der Grund für diesen massiven Signalverlust ist der dreischichtige Aufbau des Knochens. Dieser führt zur Abschwächung des Signals durch Reflexion, Streuung und Absorption [Marinoni et al.1997]. Außen und innen ist jeweils eine Compacta-Schicht (Tabula interna et externa), die vor allem zur Reflexion der Schallwellen beiträgt. Die mittlere Schicht ist die Spongiosa, in der die Schallwellen diffus gestreut werden. Da das Ultraschallsignal die Kalotte sowohl auf dem Hin- als auch auf dem Rückweg passieren muss, ist eine hohe Sendeleistung (akustische Intensität 75 - 100mW/cm²) mit niedriger Frequenz (1 - 2MHz) Voraussetzung für eine valide Untersuchung.

2.5.4 Das schlechte Schallfenster

Die Qualität des transtemporalen Schallfensters kann nach Widder und Görtler [S.128] in vier Klassen eingeteilt werden:

- Klasse 1: gutes Schallfenster, Strömungsspektrum vollständig ableitbar
- Klasse 2: mäßiges Schallfenster, Strömungsspektrum erschwert ableitbar, aber diagnostisch verwertbar
- Klasse 3: schlechtes Schallfenster, Strömungsspektrum unvollständig ableitbar
- Klasse 4: fehlendes Schallfenster, Strömungsspektrum nicht ableitbar.

Die Anzahl der Patienten, bei denen eine transcranielle Untersuchung nicht, nur insuffizient oder nur einseitig möglich ist, variiert nach Alter, Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit. Insgesamt ist in knapp 10% der Fälle, nach Studien von Rohrberg und Brodhun 2001 sowie Marinoni et al. 1997, eine Untersuchung der ACM über das transtemporale Schallfenster auch unter Beachtung optimaler Geräteeinstellungen nicht

möglich. Eine Studie von Hashimoto et al. 1992 gibt sogar an, dass die TCD in der japanischen Bevölkerung bei etwa 30% nicht adäquat durchführbar ist. Mit steigendem Alter verschlechtert sich die Qualität des Schallfensters zunehmend [Hashimoto et al. 1992, Marinoni et al. 1997]. Besonders bei älteren Frauen (> 75 J.) ist in bis zu 50% keine suffiziente Untersuchung möglich [Widder und Görtler, S.127]. Eine mögliche Erklärung sind Umbauvorgänge des Knochens im Rahmen einer Osteoporose, die bei Frauen in höherem Alter deutlich häufiger auftreten als bei Männern [Marinoni et al. 1997]. Bei einer Untersuchung der Knochendicke der Temporalschuppe an Leichen zeigte sich, dass die Temporalschuppe der weiblichen Leichen im Durchschnitt dicker war als die Temporalschuppe der männlichen Leichen [Halsey 1990]. Dieses Ergebnis wird durch die Studie von Jarquin-Valdivia et al. 2004 ergänzt. In dieser geht eine Temporalschuppe mit einer Dicke von mehr als 5mm zu einem hohen Prozentsatz mit einem schlechtem Schallfenster (sSF) einher, wohingegen eine Temporalschuppe von nur ca. 2.5mm Dicke häufig bei Patienten mit gutem Schallfenster (gSF) zu finden ist [Jarquin-Valdivia et al. 2004].

2.5.5 Modell zum schlechten Schallfenster

Um die Auswirkungen eines schlechten Schallfensters auf die zu untersuchenden Parameter festzustellen, ist ein Vergleich zwischen Messergebnissen bei gutem und Messergebnissen bei schlechtem Schallfenster nötig. Beim Vergleich zweier Studienpopulationen (eine mit gSF und eine mit sSF) besteht allerdings eine hohe Variabilität der individuellen Flussgeschwindigkeiten sowie der Autoregulationskapazität der Probanden, was einen direkten Vergleich erschwert und zu hohen Fallzahlen führt. Ein Modell zur künstlichen Verschlechterung eines guten Schallfensters in ein schlechtes Schallfenster minimiert diese Variabilität, da ein Vergleich der Auswirkungen der verschiedenen Schallfensterqualitäten anhand einer Person möglich wird.

Ein Modell zur künstlichen Verschlechterung der Signalqualität liefert Lorenz et al. 2007. In diesem wird durch die Einlage einer 10µm dicken Aluminiumfolie zwischen Ultraschallsonde und Haut eine stabile Signalverschlechterung erzielt, welche der eines schlechten Schallfensters entspricht [siehe Abb. 7].

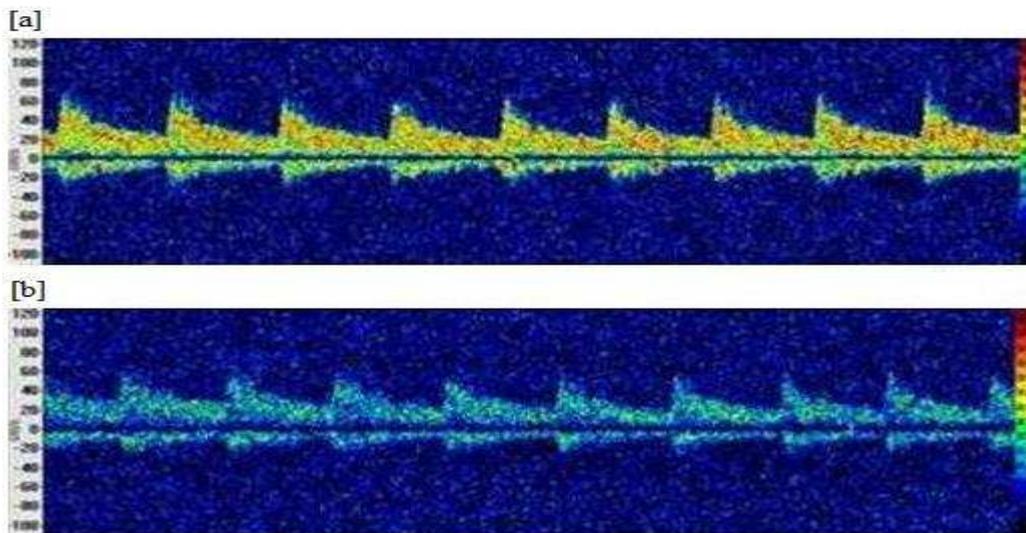


Abb. 7 Schallfensterqualität in 50mm Beschallungstiefe

- [a] Gutes Schallfenster
- [b] Schlechtes Schallfenster

[Aus Lorenz et al. 2007]

2.5.6 Arteria cerebri media

Die A. cerebri media beginnt in einer Tiefe von 60 - 65mm (Übergang aus der A. carotis interna) und lässt sich am einfachsten in einer Tiefe von 50 - 55mm (M1-Segment, Hauptstamm) identifizieren. In einer Tiefe von 35 - 40mm (M2 - Segment) endet der zuverlässig zu untersuchende Bereich, da sich der Beschallungswinkel auf bis zu 90° vergrößert. Im Bereich des Mediahauptstammes ist der Beschallungswinkel hingegen mit 0 - 30° so konstant niedrig, dass eine Aussage über die Fließgeschwindigkeit ohne zusätzliche Winkelkorrektur möglich ist [Widder und Görtler, S. 131]. Die Strömungsrichtung der ACM ist im Hauptstamm zur Sonde hin, weiter distal sind auch bidirektionale Signale durch abgehende Äste möglich.

2.6 Messung der Autoregulation

Zur Bestimmung der cerebralen Autoregulation werden schnelle, geringamplitudige Veränderungen des cerebralen Blutflusses mit Hilfe der transcraniellen Doppler-Sonographie gemessen. Dabei macht man sich zunutze, dass die in der Doppler-Sonographie gemessenen Änderungen der cerebralen Blutflussgeschwindigkeiten (CBFV) direkt proportional zu Änderungen des CBF sind [Larsen et al. 1994]. Bereits in der Einleitung wurden verschiedene Testmethoden zur Beeinflussung des CBF dargestellt. Zu ihnen gehören die Leg-Cuff-Methode, das Valsalva-Manöver sowie die Kipptisch-Untersuchung, welche über eine dynamische Veränderung des systemischen arteriellen Blutdrucks eine Änderung auch des CBF bewirken. Weitere Testmethoden beruhen auf der Veränderung der Gefäßweite durch Änderung des Blut-pH-Wertes, ausgelöst z.B. durch Hyperventilation oder medikamentös durch die Gabe von Azetazolamid [Hilz et al. 2000]. Nachteile dieser Untersuchungsmethoden sind, dass sie unangenehm für die Patienten sein können (Leg-Cuff-Methode) und die aktive Mitarbeit des Patienten notwendig ist (Valsalva-Manöver), was zu Ungenauigkeiten in den Ergebnissen führen kann.

Eine gute Alternative ist aus diesen Gründen die Messung regelmäßiger und spontan sowohl im systemischen arteriellen Blutdruck als auch im CBF auftretender Oszillation der Blutflussgeschwindigkeit. Diese sollen im Folgenden näher erläutert werden.

2.6.1 Spontane Blutdruckschwankungen

Im arteriellen Blutdruck gibt es regelmäßige Schwankungen in verschiedenen Frequenzbereichen. Diese Oszillationen sind ebenfalls im CBF messbar. Man unterscheidet

- niederfrequente Oszillationen (0,5-3/min oder $< 0,5\text{Hz}$) , B-Wellen
- mittelfrequente Oszillationen (3-9/min oder $0,05\text{-}0,15\text{Hz}$), M (Mayer)-Wellen und
- hochfrequente Oszillationen (12/min oder $> 15\text{Hz}$), R (respiratory)-Wellen.

Der Generator der B-Wellen ist vermutlich ein serotoninerg/monoaminerges System im Hirnstamm, welches unter anderem die glatte Muskulatur kleiner Hirnarterien aktiviert und eine Vasokonstriktion dieser Gefäße auslöst [Haubrich et al. 2003]. Sowohl bei den M- als auch bei den R-Wellen geht man davon aus, dass die Oszillationen des CBF direkt von Oszillationen des ABP abhängig sind. Während M-Wellen durch den Einfluss des

sympathischen Systems auf den ABP entstehen, beruhen R-Wellen auf dem Einfluss atmungsabhängiger intrathorakaler Druckschwankungen und den daraus folgenden Veränderungen des ABP. Die Änderungen der M- und R-Wellen beeinflussen beide über den Baroreflexmechanismus auch die Herzfrequenz [Diehl et al. 1998].

Zur Beschreibung der Abhängigkeit der M- und R-Wellen zwischen ABP und CBF wird das sogenannte High-Pass-Filter-Modell angewendet.

2.6.2 High-Pass-Filter-Modell

Das High-Pass-Filter-Modell setzt sich aus einem oder mehreren Eingangssignalen, einem Ausgangssignal und einem Filter zusammen. Der Filter, der zwischen Eingangs- und Ausgangssignal geschaltet ist, reguliert wie viel vom Eingangssignal an das Ausgangssignal weitergegeben wird.

Im Blutkreislauf entspricht der ABP dem Eingangssignal, die CBFV dem Ausgangssignal und die cerebralen Widerstandsgefäße dem Filter. Der Filter gibt abhängig von der Frequenz der Oszillationen des ABP mehr oder weniger der Schwankungen an die CBFV weiter. Je niedriger die Frequenz der Oszillationen ist, desto mehr schwächt der Filter die Oszillationen ab und umgekehrt. Dies bedeutet, dass zum Beispiel M-Wellen des ABP weniger ausgeprägt an die CBFV weitergegeben werden als R-Wellen. Die Filterleistung der cerebralen Widerstandsgefäße kann folglich als Ausdruck der cerebralen Autoregulation angesehen werden.

Mit Hilfe des High-Pass-Filter-Modells lässt sich daher die cerebrale Autoregulation quantifizieren. Zu diesem Zweck wird die Phasendifferenz (PD) berechnet.

2.6.3 Phasendifferenz

Die Phasendifferenz [PD°] wird zwischen Eingangss- und Ausgangssignal bestimmt.

PD = „Phase CBFV“ minus „Phase ABP“; die Grenzen einer Phase sind dabei beliebig wählbar [siehe Abb. 8].

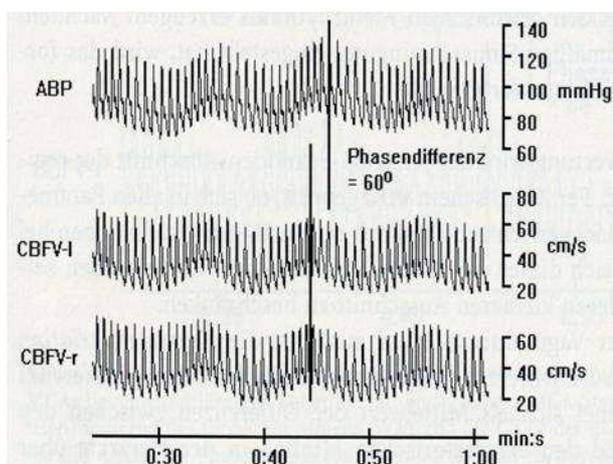


Abb. 8 Darstellung der Phasendifferenz

[Aus `Funktionelle Doppler-Sonographie in der Neurologie` ; Diehl und Berlit, S. 55]

Da die zeitliche Verzögerung zwischen dem ABP und der CBFV vernachlässigbar gering ist, hängt die PD von der Filtereigenschaft der cerebralen Widerstandsgefäße ab. Diese geben, wie oben erläutert, in Abhängigkeit von der Frequenz Oszillationen des ABP an die CBFV weiter. Dabei kommt es zu verschiedenen für die jeweilige Frequenz typischen Werten der PD. Diese liegen zwischen 0° bei hohen Frequenzen und bis zu 90° bei niedrigen Frequenzen.

Mit der Bestimmung der PD im Frequenzbereich der M- oder R-Wellen liegt also eine reproduzierbare Methode zur Autoregulationsmessung vor. Diese erlaubt ohne medikamentöse oder mechanische Beeinflussung des ABP eine zuverlässige Aussage über das Ausmaß der Autoregulation [Diehl et al. 1998, Zhang et al. 1998].

Bei funktionierender cAR beträgt die PD, gemessen in der ACM bei metronomischer Atmung (siehe unten), im Durchschnitt zwischen 30° - 70° [Diehl et al. 1995]. Eine PD von 70° entspricht der zeitlichen Verzögerung einer Oszillation zwischen ABP und CBFV von etwa 2 Sekunden [Lewis et al. 2008]. Bei Messwerten unter 30° spricht man von einer pathologischen Veränderung der Autoregulationskapazität [Diehl et al. 1995]. Auch Seitendifferenzen der PD erlauben eine Aussage über eventuelle pathologische Veränderungen in den Gefäßen. Eine Seitendifferenz von mehr als 13.6° gilt als

pathologisch und kann zum Beispiel auf eine einseitige Carotisstenose hinweisen [Diehl und Berlit, S. 58f].

2.6.4 Metronomische Atmung

Die metronomische Atmung ist ein verlangsamter Atemrhythmus mit 6 Zyklen pro Minute, bei dem folglich alle 5 Sekunden ein- bzw. ausgeatmet wird. Das Atemvolumen bleibt dabei gering um eine Hyperventilation, welche die Fließgeschwindigkeit in den cerebralen Gefäßen durch veränderten $p\text{CO}_2$ beeinflussen könnte, zu vermeiden [Reinhard et al. 2003]. Eine eventuell vermutete Hyperventilation kann detektiert werden, wenn nach Beendigung der metronomischen Atmung die Kurve der CBFV ansteigt.

Klinische Anwendung fand die metronomische Atmung ursprünglich zur Testung vagusabhängiger Veränderungen des Herzschlages. Da die Atemexkursion aber, wie wir vom Prinzip der R-Wellen wissen, auch zu regelmäßigen Oszillationen im ABP führt, kann die metronomische Atmung auch zur Messung der cAR eingesetzt werden. Die durch die Atmung erzeugten Oszillationen in der Frequenz von 6/min (0.1Hz) werden, ebenso wie die spontanen Oszillationen der M- und R-Wellen, über den High-Pass-Filter kontrolliert. Besonders bei Patienten deren spontane Oszillationen nur schwach ausgeprägt sind lässt sich auf diese Weise die PD zuverlässig bestimmen [Diehl et al. 1995, Diehl et al. 1998, Reinhard et al. 2002].

2.6.5 Kreuzkorrelations-Koeffizienten

Weitere Parameter zur Bestimmung der Autoregulation sind die Kreuzkorrelations-Koeffizienten M_x , S_x und D_x .

Diese Koeffizienten drücken den Zusammenhang zwischen der mittleren (M_x), der systolischen (S_x) oder der diastolischen (D_x) CBFV und dem zerebralen Perfusionsdruck (CPP) bzw. dem ABP aus.

Bei Patienten oder Probanden, bei denen eine invasive Messung des CPP nicht indiziert ist, wird der ABP als Messparameter verwendet. In verschiedenen Studien wurde eine hohe Korrelation zwischen Messungen unter Verwendung des CPP und Messungen mit dem ABP nachgewiesen, so dass die nicht-invasive Bestimmung der Kreuzkorrelations-Koeffizienten keine Nachteile gegenüber der invasiven aufweist [Piechnik et al. 1999; Lavinio et al. 2007].

Mx, Sx und Dx können zwischen 1 und -1 liegen, wobei eine Korrelation von 1 eine nicht vorhandene Autoregulation bedeutet und eine Korrelation von 0 eine funktionierende cAR [Reinhard et al. 2003]. Der in der Literatur beschriebene Wert für Mx, der die Grenze zu einer pathologischen Autoregulation darstellt, liegt bei > 0.3 [siehe Abb. 9] [Lang et.al. 2008; Soehle et al. 2004].

Mx und Dx korrelieren, wie in einer Studie von Reinhard et al. 2003c nachgewiesen werden konnte, positiv mit der Phasendifferenz.

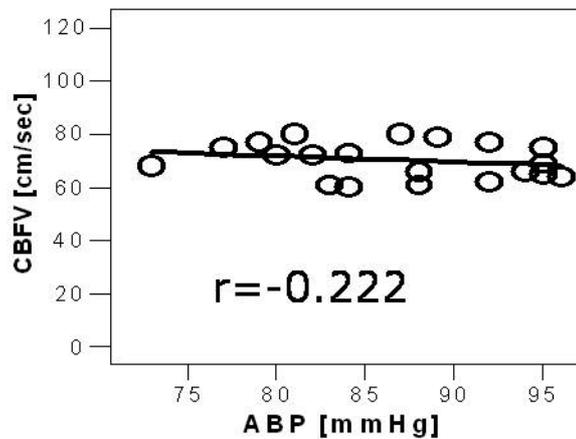


Abb. 9 Der Kreuzkorrelations-Koeffizient bei funktionierender cAR

[nach Lorenz et al. 2007]

3 Material und Methoden

3.1 Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien der vorliegenden Studie waren:

- Lebensalter 18 - 80 Jahre
- Gutes transtemporales Schallfenster (Definition nach Widder und Görtler: Klasse 1).
- Informed consent.

Die Ausschlusskriterien der Studie resultierten im wesentlichen aus den Anwendungsbeschränkungen des verwendeten Ultraschallkontrastmittels Levovist® (Bayer Schering Pharma, früher Schering, Berlin, Deutschland). Diese sind:

- Störung des Galaktosestoffwechsels (Galaktosämie)
- Überempfindlichkeit gegen Galaktose oder Palmitinsäure
- Schwere Herzinsuffizienz (NYHA III-IV)
- Myokardinfarkt in den letzten sechs Monaten
- Schwere Lungenerkrankungen, insbesondere schwere obstruktive Lungenerkrankungen
- Schwangerschaft oder fehlender Empfängnischutz bei Frauen im gebärfähigen Alter
- Stillzeit

Weiterhin wurden von der Studie nicht geschäftsfähige Patienten, Patienten für die die Studienteilnahme ein Risiko darstellte (z.B. psychiatrisch erkrankte Patienten) und Patienten, die bereits an einer anderen Studie teilnahmen, ausgeschlossen.

Die Patienten wurden ausführlich über den Studienhintergrund, das Studienziel, den Studienablauf, das verwendete Kontrastmittel, mögliche Begleiterscheinungen und Risiken sowie eventuelle Vorteile durch die Studienteilnahme und die Patientenversicherung aufgeklärt.

Den Studienteilnehmern stand ausreichend Bedenkzeit zur Verfügung, weiterhin hatten sie das Recht, zu jedem Zeitpunkt der Studie ihr Einverständnis zur Studienteilnahme ohne Angabe von Gründen zurückzuziehen. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig.

Die Patientenaufklärung und -einwilligung sowie die Erklärung zum Datenschutz finden sich im Anhang.

3.2 Rechtliche Aspekte

Die vorliegende Studie ist eine Arzneimittelstudie der Phase IV nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005. Die Studie wurde als Investigator Sponsored Trial (IST) im Sinne der Good Clinical Practice (GCP) durchgeführt.

Sponsor im Sinne des AMG ist Prof. Dr. M. Sitzer, Oberarzt der Neurologischen Klinik der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main. Die Studie lief unter der Supervision durch die Prüfärzte Dr. M. Lorenz (Hauptprüfer), Dr. M. Humpich, Dr. W. Rölz und Dr. F. Dvorak, alle Assistenzärzte der Neurologischen Klinik der J.W.G-Universität Frankfurt am Main.

Die Studie wurde unter dem Namen „Messung der zerebralen Autoregulation mit und ohne Verwendung von Ultraschall-Kontrastmittel“ beim zuständigen Regierungspräsidium (RP Darmstadt) und beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) angemeldet und bei EudraCT registriert (TCD-CAR-USCM-001).

3.3 Prüfmedikation

Das Ultraschallkontrastmittel Levovist[®] wurde als Prüfmedikation verwendet. Es wird aus einem Pulver, bestehend aus Galaktose und Palmitinsäure (1g Pulver enthält 999mg Galaktose und 1mg Palmitinsäure) sowie Wasser für Injektionszwecke unmittelbar vor jeder Anwendung hergestellt. Bei der Auflösung des Pulvers im Wasser entstehen kleinste Gasbläschen, die durch ihren extrem geringen Durchmesser (im Mittel 2-3µm) die Lungenkapillaren passieren können und so in den arteriellen Kreislauf gelangen. Diese Mikrobbläschen sind an eine Galaktosesuspension angelagert und werden zusätzlich durch Palmitinsäure stabilisiert. Dies führt zu einer verhältnismäßig langen Lebensdauer (einigen Minuten) der Mikrobbläschen, im Vergleich zu „normalen“ Sauerstoffbläschen (wenigen Sekunden).

Die galaktose-stabilisierten Mikrobbläschen besitzen eine höhere akustische Impedanz als die unter nativen Umständen die Ultraschallwellen reflektierenden Erythrozyten. Die dadurch erhöhte Echogenität des Blutes führt zur Verstärkung des Ultraschallsignals [Otis et al. 1995] Weiterhin beginnen die Mikrobbläschen, wenn ein Ultraschallpuls auf sie trifft, zu vibrieren, indem sie abwechselnd kontrahieren und dilatieren. Diese Vibration, die besonders im Frequenzbereich eines Ultraschallimpulses von 2 - 10MHz ausgelöst wird, führt wiederum zur Signalverstärkung [Cosgrove 2006].

Diese Effekte des Ultraschallkontrastmittels machen bei zuvor nicht suffizient ableitbarem Schallfenster eine Untersuchung in bis zu 80% der Fälle möglich [Droste et al. 2000].

3.4 Studienablauf

Die Untersuchung wurde in den Räumen der Neurologischen Klinik der J.W.G.-Universität Frankfurt am Main durchgeführt. Der Zeitaufwand für einen Probanden betrug 60 - 90 Minuten und beschränkte sich auf eine Sitzung, die in jeweils drei Messabschnitte unterteilt war. Vor der ersten Messung unterzeichnete jeder Proband eine Einverständniserklärung und eine Erklärung zum Datenschutz (siehe Anhang).

Es wurden zwei 2MHz transcranielle Dopplersonden (DWL[®]-Sonden, DWL-Multidop L2, Sipplingen Deutschland) mit Hilfe eines Fixationsgestells (Lam Fixation, DWL Sipplingen Deutschland) am Kopf befestigt. Zur Darstellung der rechten und linken A. cerebri media wurde das mittlere transtemporale Schallfenster als Zugangsweg gewählt und die Ultraschalltiefe auf 50mm eingestellt. Zur Ankopplung der Ultraschallsonden wurde ausreichend Ultraschallgel verwendet. Die weiteren Einstellungen des Dopplers betragen 205mW Leistung, TIC-Index von 3.5 sowie 10mm Messvolumen. Dies entspricht einer Signalenergie von 570mW/cm².

Zur gleichzeitigen kontinuierlichen Ableitung des arteriellen Blutdrucks wurde der Portapres[®] Fingerplethysmograph (TNO-TPD Biomedical Instrumentation, Amsterdam, Niederlande) verwendet. Mit diesem System ist keine genaue Messung der Absolutwerte des systolischen, des diastolischen und des arteriellen Mitteldruckes möglich. Dies würde nur eine invasive arterielle Blutdruckmessung zulassen. Die Messgenauigkeit ist aber zur Feststellung relativer Blutdruckschwankungen für die Beurteilung der cAR, ausreichend [Diehl et al 1998; Lavinio et al. 2007]. Der Fingerplethysmograph wurde am linken Mittelfinger befestigt. Zur zusätzlichen Blutdruckkontrolle wurde am rechten Oberarm eine Blutdruckmanschette befestigt, mit der zu festgelegten Zeitpunkten (s.u.) der Blutdruck kontrolliert wurde [siehe Abb. 10].

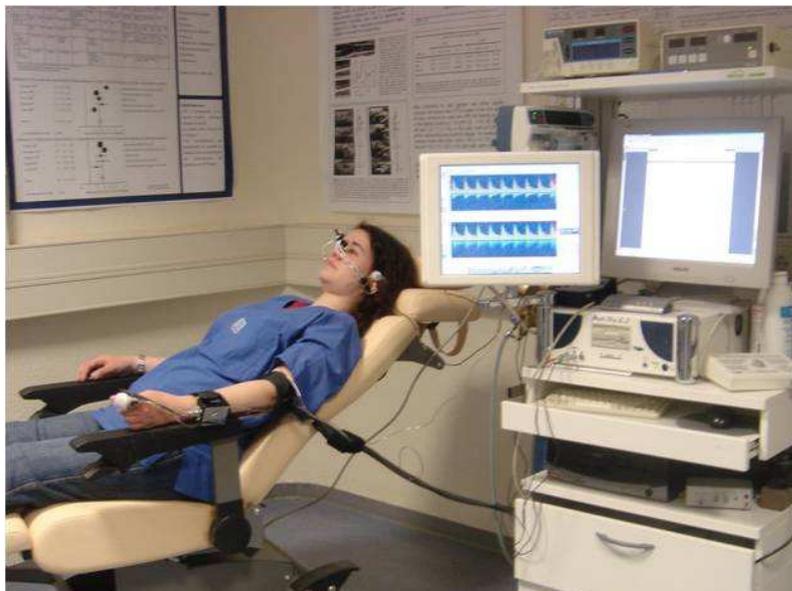


Abb. 10 Versuchsaufbau

Um während der Messung einen zügigen Ablauf zu gewährleisten, wurde vor Messbeginn zur späteren Kontrastmittelapplikation eine Venenverweilkanüle in eine Vene des linken Unterarms oder in die linke Cubitalvene gelegt und deren Durchgängigkeit mit 0.9%-iger NaCl-Lösung getestet. Das Kontrastmittel wurde den Probanden mit einem Perfusor (Asena[®] GH, Alaris medical systems, Dublin, Ohio, USA) über etwa 15 Minuten zugeführt. Es wurden 5g Pulver in 40ml Wasser für Injektionszwecke aufgelöst. Dies entspricht zwei Einzelpackungen Levovist[®] bestehend aus jeweils 2.5g Pulver und 20ml Wasser für Injektionszwecke. Das gelöste Kontrastmittel wurde anschließend in einer 50ml-Braun-Perfusorspritze aufgezogen. Bei einer Flussrate von 2.6ml/min entspricht dies einer Konzentration von 300mg/min. Diese Flussrate zeigte bereits bei früheren Untersuchungen eine stabile Signalverstärkung [Otis et al 1995, Uggowitz et al. 1999, Rohrberg et al. 2001].

Alle Geräte befanden sich auf einem Rollwagen, welcher ebenso wie der verwendete Perfusor durch die Dr. Paul und Cilli Weill-Stiftung, sowie von der Heinrich und Fritz Riese-Stiftung zur Verfügung gestellt wurden.

Während der gesamten Messung befand sich der Proband in halbliegender Position.

Die Gesamtmessung war unterteilt in drei Abschnitte mit jeweils einer 10-minütigen Ruhemessung und einer 3-minütigen Messung unter metronomischer Atmung. Zwischen jedem Abschnitt wurden die Einstellungen des Dopplers überprüft und maximiert und das Portapres[®] System autokalibriert. Vor und nach jeder Messung wurde der Blutdruck mit der Blutdruckmanschette am rechten Arm kontrolliert.

Während der Ruhemessung wurde der Proband aufgefordert, möglichst ruhig im Stuhl zu liegen und nicht zu sprechen, um das aufgezeichnete Doppler-Signal nicht durch

Artefakte zu verfälschen. Während der metronomischen Atmung wurde dem Probanden ein Atemrhythmus vorgegeben, in dem er alle fünf Sekunden (6 Atemzyklen/min) zum Ein- bzw. Ausatmen aufgefordert wurde. Dieser Atemrhythmus wurde mit dem Probanden vor der Messung eingeübt, bis dieser sicher ohne Hyperventilation beherrscht wurde.

Der erste Messabschnitt wurde ohne Aluminiumfolie und Kontrastmittel bei nativem Schallfenster durchgeführt.

Vor dem zweiten Abschnitt wurde das Schallfenster auf beiden Seiten künstlich verschlechtert. Dazu wurde mindestens eine Lage 10µm dicker Aluminiumfolie zwischen die Ultraschallsonden und die Haut geschoben, ohne die Position der Sonden dabei zu verändern. Zur akustischen Kopplung wurden die Aluminiumfolien zuvor mit Ultraschallgel befeuchtet. Die Verschlechterung des Schallfensters wurde über die Hüllkurve des Doppler-Spektrums kontrolliert. Die während der ersten Messung durchgehende Kurve sollte nach der künstlichen Verschlechterung mehrere Einbrüche pro 10 Sekunden aufweisen.

Im dritten Messabschnitt wurde das künstlich verschlechterte Schallfenster belassen. Zusätzlich bekam der Patient das Ultraschallkontrastmittel Levovist®, wie oben beschrieben, zugeführt. Mit der Aufzeichnung der Doppler-Signale wurde nach Beginn der Infusion 1 Minute gewartet, um einen steady state mit ausreichender Anflutung im arteriellen System sicherzustellen.

Die Ultraschallspektren und die kontinuierlich gemessenen arteriellen Blutdruckwerte wurden digital aufgezeichnet und zur nachfolgenden Analyse gespeichert.

Eine Übersicht über den Messablauf bietet die Flowchart [siehe Abb. 11].

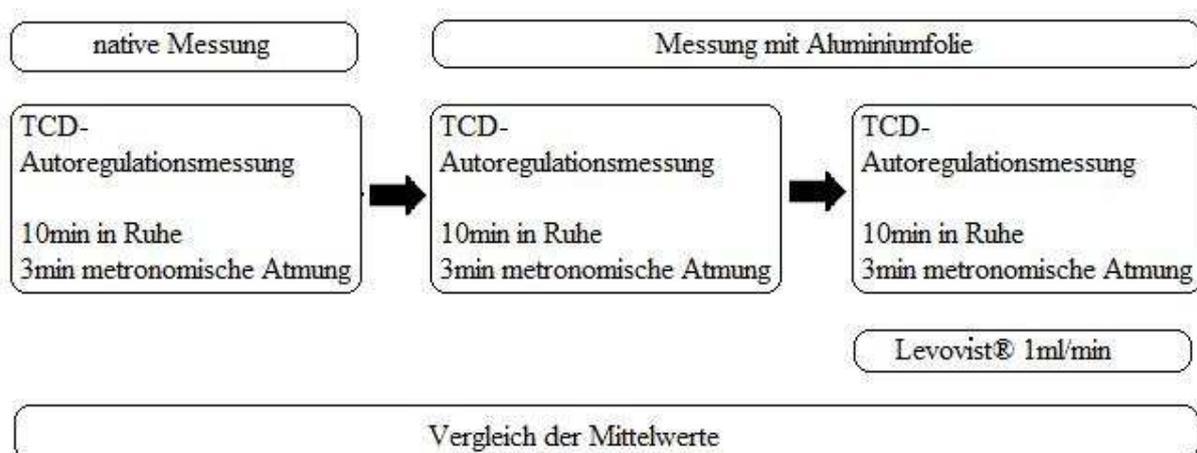


Abb. 11 Flowchart

3.5 Unerwünschte Ereignisse

Allgemein ist als unerwünschtes Ereignis (Adverse Event, AE) jedes unerwünschte medizinische Vorkommnis definiert, welches bei einem Probanden nach der Applikation eines medizinischen Produktes auftritt. Das AE muss dabei nicht notwendigerweise in direkter kausaler Beziehung zu der Behandlung stehen, sondern es ist ausreichend, wenn der ungünstige oder ungewollte Befund in zeitlichem Zusammenhang mit der Behandlung steht.

Weiterhin sind schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Serious Adverse Events, SAE) definiert. Diese unerwünschten medizinischen Ereignisse sind Vorkommnisse, die

- zum Tode führen,
- lebensbedrohlich sind,
- eine Hospitalisierung erfordern oder verlängern,
- zu einer bleibenden, oder erheblichen Behinderung oder Erwerbsunfähigkeit führen,
- sowie jede angeborene Anomalie und jeder Geburtsdefekt, welche im Zusammenhang mit dem pharmazeutischen Produkt auftreten.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden einige unerwünschte Ereignisse als „erwartete unerwünschte Ereignisse“ definiert. Diese beruhen auf den bereits bekannten Erfahrungen speziell mit dem Ultraschallkontrastmittel Levovist[®], welche der aktuellen Fachinformation entnommen wurden und auf bekannten Reaktionen, die in zeitlichem Zusammenhang mit jeder intravenösen Reaktion stehen können:

- vorübergehendes Wärme- oder Kältegefühl an der Injektionsstelle
- geringe Schmerzen an der Injektionsstelle
- vorübergehende leichte Übelkeit und Schwindel
- vorübergehende leichte Kopfschmerzen
- transiente Hauterscheinungen
- Symptome eines Paravasats, sofern diese nicht erheblich sind,
- eine leichtgradige unkomplizierte Thrombophlebitis.

Alle anderen unerwünschten Ereignisse galten als unerwartet.

Nicht schwerwiegende AEs werden im Rahmen der normalen Studiendokumentation dokumentiert. SAEs werden dem Sponsor innerhalb von 24 Stunden nach Kenntnis mitgeteilt und führen zum sofortigen Abbruch der Studie.

3.6 Auswertung

Die gespeicherten Daten wurden nach verschiedenen Gesichtspunkten ausgewertet.

3.6.1 Qualität des Ultraschallsignals

Das Ultraschallsignal wurde auf die Qualität der Hüllkurve und auf die Energie des Spektrums hin ausgewertet. Die Einstellungen des Ultraschallgerätes (Gain, Power und Messvolumen) wurden konstant auf maximalen Werten gehalten um eine Vergleichbarkeit der Messungen zu erreichen. So wurde die Quantifizierung der Verschlechterung bzw. der Verbesserung des transtemporalen Schallfensters durch Aluminiumfolie bzw. durch das Kontrastmittel Levovist[®] ermöglicht. Zur Auswertung wurden verschiedene Methoden verwendet:

- Beurteilung der Frequenz der Hüllkurveneinbrüche mittels Auswertungssoftware,
- manuelle Beurteilung der Hüllkurvenqualität,
- Beurteilung der Energie des Ultraschallspektrums.

Das Frequenzzeitspektrum einer Dopplermessung kann mit der Monitoringsoftware des TCD-Gerätes (MF monitoring software, Version 8.27c, DWL, Sipplingen, Deutschland) dargestellt werden. Bei einem Gefäß mit guter Signalqualität ist das dargestellte Spektrum von einer ununterbrochenen Hüllkurve umschlossen. Bei sinkender Signalqualität, etwa durch manuelle Verschlechterung des transtemporalen Schallfensters, kann die Hüllkurve vereinzelt, oder bei sehr schlechter Signalqualität vollständig, versagen. An solchen Stellen unzureichender Signalqualität bricht die Hüllkurve ein und erzeugt Artefakte, die niedrige Hüllkurvenwerte vortäuschen [siehe Abb. 12].

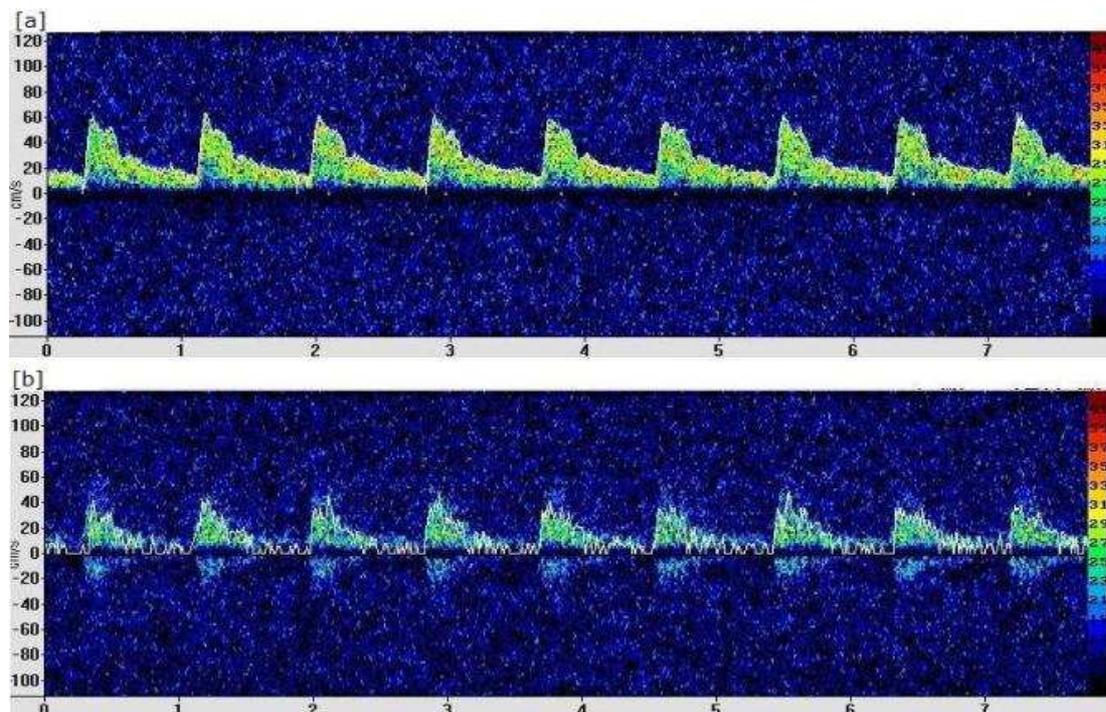


Abb. 12 Qualität der Hüllkurve

[a] Gutes Schallfenster: Hüllkurve nicht unterbrochen

[b] Schlechtes Schallfenster: Hüllkurve mit massiven Einbrüchen

[Eigene Daten]

3.6.1.1 Objektive Erfassung der Hüllkurvenartefakte

Zur objektiven Erfassung der Hüllkurvenartefakte wurde die Frequenz der Hüllkurveneinbrüche ermittelt. Zu diesem Zweck wurde ein spezielles Softwareprogramm verwendet (TCDQ V1.9, geschrieben von Stephan Theiss). Bei einer Auflösung der TCD-Hüllkurve von 100 Messungen/sec erkennt dieses Programm nach festgelegten Kriterien Einbrüche in der Hüllkurve. Anschließend berechnet das Programm für jede Messung separat den Mittelwert der Hüllkurveneinbrüche für ein jeweils 10-sekündiges Messintervall.

Eine detaillierte Beschreibung der Berechnungsgrundlagen findet sich im Anhang.

3.6.1.2 Expert Rating

Bei so schlechter Signalqualität, dass die Hüllkurve des Doppler-Spektrums vollständig versagte, also nicht mehr entlang des Spektrums sondern entlang der Nulllinie verlief, war eine Auswertung mit dem oben beschriebenen Programm nicht möglich. Um eine Beurteilung trotzdem zu ermöglichen wurde die Signalqualität mit einem anderen Programm bewertet. Dieses war ebenfalls in die TCDQ-Software (s.o.) integriert.

Mit diesem Programm wurden aus jeder Messung zehn regelmäßig verteilte Abschnitte von jeweils 10 Sekunden Länge herausgegriffen. Diese wurden von zwei unabhängigen, TCD-erfahrenen Untersuchern (N.L. oder N.T.) bewertet („Expert Rating“). Die Qualität der Hüllkurve wurde in folgende Kategorien eingeteilt:

- (1) ununterbrochene Hüllkurve,
- (2) diastolische Hüllkurveneinbrüche <2/10sec,
- (3) diastolische Hüllkurveneinbrüche 2-5/10sec,
- (4) diastolische Hüllkurveneinbrüche >5/10sec,
- (5) systolische Hüllkurveneinbrüche,
- (6) systolische Hüllkurve nicht umschrieben,
- (9) Auswertung nicht möglich.

Aus allen Bewertungen einer Messung wurde der Mittelwert gebildet. Lediglich Hüllkurven mit der Beurteilungskategorie (9) wurden aus der Mittelwertbildung ausgeschlossen.

Zur Kontrolle der Reliabilität zwischen unterschiedlichen Bewertern wurden 203 Messabschnitte von beiden Untersuchern, unabhängig voneinander, beurteilt. Der ICC (Intraclass Correlation Coefficient) betrug 0.85 [0.81-0.88].

3.6.1.3 Messung der mittleren Energie des Ultraschallspektrums

Weiterhin wurde die Energie des Ultraschallspektrums bestimmt. Dies war nicht direkt über das Eingangssignal des Dopplers möglich, sondern nur mit Hilfe eines weiteren Programms (ein MATLAB® - Programm, geschrieben von Matthias Lorenz). Zu diesem Zweck wurde zunächst vor jeder 10-minütigen Messung das Standbild eines Spektrums, welches 3-5 Herzzyklen umfassen sollte, aufgezeichnet. In der Darstellung der Monitoring Software entspricht jeder Punkt des Spektrums je nach seiner Farbkodierung einer genau festgelegten Energie (logarhythmische Skala [dB]). Das Standbild wurde als Bilddatei in eine geeignete Auswertungssoftware übertragen, in der die Spektren wieder entsprechend ihrer Energiewerte der Monitoring Software konvertiert wurden.

Um bei der Energieberechnung das stetig bestehende Hintergrundrauschen nicht mit einzuschließen, war eine valide Hüllkurve des Spektrums zur Abgrenzung nötig. Da diese aber besonders bei Messungen unter schlechten Schallbedingungen häufig nicht den Verlauf des Spektrums exakt wiedergab, wurde die Hüllkurve durch manuelle Eingabe nachgezeichnet. Dies ermöglichte die genaue Abgrenzung des Flusssignals des abgeleiteten Gefäßes vom ebenfalls aufgezeichneten Hintergrundrauschen.

Durch anschließende Delogarhythmierung der Dezibel-Werte in Linear-Werte wurde die Bestimmung der durchschnittlichen Energie des Spektrums möglich.

Die Nachzeichnung des Spektrums von Hand bezog einen subjektiven Parameter in die Auswertung ein. Aus diesem Grund wurde zur Bewertung der Reproduzierbarkeit der nachgezeichneten Hüllkurve zwischen verschiedenen Auswertern der ICC der errechneten durchschnittlichen Energien der Spektren gebildet. Dieser Korrelationskoeffizient betrug 0.99 (95 % Konfidenzintervall [0.98-0.99]).

3.6.2 Hämodynamische Parameter

Für jede Messung wurde die durchschnittliche CBFV ermittelt, unterteilt in

- systolische Maximalgeschwindigkeit
- enddiastolische Maximalgeschwindigkeit
- mittlere Geschwindigkeit (Mean).

Weiterhin wurde der Pulsatilitätsindex nach Gosling (PI) [Gosling und King 1974] bestimmt. Die Berechnung dieser Größen wurde mit einem MATLAB® Programm (The MathWorks Inc., USA), geschrieben von Matthias Lorenz, durchgeführt.

3.6.3 Autoregulationsparameter

Zur Messung der Autoregulation wurden zwei Parameter verwendet, die Phasendifferenz und der Korrelationskoeffizient M_x .

Die PD ist, wie bereits in den Grundlagen dargestellt wurde, ein zuverlässiger Parameter zur Beurteilung der Autoregulation. Bei intakter Autoregulation sind hohe Werte zu erwarten.

Die Berechnung der PD erfolgte mit einem Software-Programm (Domolyse V1.5, geschrieben von Thomas Jaeschke). Mit diesem wurde die mittlere PD zwischen ABP und

CBFV der M - Welle (Frequenz 0.05-0.15Hz) bestimmt. Die Analyse erfolgte für alle 10-minütigen (Ruhemessung) und alle 3-minütigen (Messung während metronomischer Atmung) Intervalle.

Auch die Korrelationskoeffizienten M_x , S_x und D_x wurden bereits in den Grundlagen angesprochen. Die Auswertung des Korrelationskoeffizienten D_x war aufgrund der Messung der ACM bei schlechtem Schallfenster nicht möglich, da das schwache Signal nur eine unvollständige Datenerhebung gestattete. Eine hohe Korrelation zwischen M_x und S_x (Pearsons Korrelationskoeffizient 0.89) wurde in der Studie von Piechnik et al. 1999 gezeigt. Aufgrund der in einer Studie von Reinhard et al. 2003c belegten höheren Aussagekraft des Koeffizienten M_x vor S_x (beste Korrelation mit dem Stenosegrad einer ACI-Stenose), wurde für unsere Berechnungen der Parameter M_x verwendet.

Berechnet wird M_x , indem zunächst die mCBFV-Werte und die ABP-Werte in Intervalle von je 3 Sekunden Dauer eingeteilt werden und dann aus jedem 3-sekündigen Intervall der Mittelwert gebildet wird. Aus einem Abschnitt von je 1 Minute, also aus je 20 errechneten Mittelwerten für mCBFV und ABP, wird anschließend der Pearson-Korrelationskoeffizient gebildet. Dies wird für die gesamte 10-minütige Messung durchgeführt. Der Mittelwert aus den zehn erhaltenen Pearson-Korrelationskoeffizienten ist M_x [Reinhard et al. 2003c, Piechnik et al. 1999, Czosnyka et al. 1996]. Die Berechnung wurde mit einem MATLAB[®]-Programm (geschrieben von Matthias Lorenz) durchgeführt.

3.7 Statistik

Zur statistischen Auswertung wurden gängige statistische Tests verwendet.

Für die meisten der ermittelten Parameter wurden nicht-parametrische Tests verwendet. Mit einem globalen Test (Friedman-Test) wurde auf Unterschiede zwischen den drei Gruppen (nativ, mit Aluminiumfolie, mit Aluminiumfolie und Kontrastmittel) getestet. Konnte die Nullhypothese abgelehnt werden und es ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurde weiterführend der Wilcoxon-Test mit je drei paarweisen Tests durchgeführt. Dieses Vorgehen entspricht dem Prinzip a priori geordneter Hypothesen, beziehungsweise dem Abschlusstestprinzip (mit $n = 3$), beschrieben bei Marcus et al. 1976.

Der Chi-Quadrat-Test oder der Mann-Whitney-U-Test wurden zum Vergleich der drei voneinander unabhängigen Messabschnitte (nativ, mit Aluminiumfolie, mit Aluminiumfolie und Kontrastmittel) verwendet (Intergruppen-Vergleich). Innerhalb eines Messabschnitts wurde entweder der McNemar-Chi-Feldertest, oder der Wilcoxon-Test angewendet (Intragruppen-Vergleich für verbundene Stichproben).

Unterschiede in der Varianz wurden mit dem Levene-Test geprüft. Zur Kontrolle der Reproduzierbarkeit wurde der ICC (intra-class correlation coefficient) verwendet.

In jedem Messintervall wurden jeweils ein Wert für das rechte und ein Wert für das linke transtemporale Schallfenster erhoben. Da die gemessenen Werte der beiden Seiten statistisch nicht unabhängig voneinander sind, wurde ein Mittelwert aus diesen Werten gebildet.

Zur Berechnung der Autoregulationsparameter PD und Mx wurde nach Bestätigung der Normalverteilung mittels QQ-Plots ein ANOVA-Modell angewendet. Dieses Modell behandelt die Schallfensterseite als zufälligen Effekt, während die Einlage von Aluminiumfolie bzw. die Gabe von Kontrastmittel als fester Effekt verwendet wird.

Alle Berechnungen wurden mit der SPSS®- Software (Version 12.0, SPSS Inc., Cary, USA) durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Die Studienpopulation setzte sich aus dem stationären und ambulanten Patientengut der Neurologischen Klinik der J.W.Goethe-Universität Frankfurt am Main zusammen. Insgesamt nahmen 45 Patienten an der Studie teil, davon 29 Männer und 16 Frauen. Bezüglich des Geschlechts und der vorhandenen Erkrankungen wurde keine Vorauswahl getroffen. Das durchschnittliche Alter lag bei 53.8 +/- 12.2 Jahren [siehe Tab. 1].

Tab. 1 Studienpopulation

	Diagnose	n = 45
Alter		53.8 +/- 12.2
Geschlecht (männlich)		29 (64%)
	Neurovasculäre Erkrankung	21 (47%)
	Schlaganfall	11 (24%)
	Transient ischämische Attacke (TIA)	4 (9%)
	Subarachnoidalblutung (SAB)	2 (4%)
	Asymptomatische neurovasculäre Stenose	4 (9%)
	Andere neurovasculäre Erkrankungen	3 (7%)
	Epilepsie	3 (7%)
	Vestibuläre Erkrankungen	2 (4%)
	Autoimmun-entzündliche ZNS-Erkrankungen	2 (4%)
	Andere neurologische Erkrankungen	3 (7%)
	Psychiatrische Erkrankungen	5 (11%)
	Andere nicht-neurologische Erkrankungen	6 (13%)

4.2 Unerwünschte Ereignisse

Im Rahmen der Studie kam es zu keinen Adverse oder Serious Adverse Events. Alle Patienten konnten die Studie ohne arzneimittelbedingte Nebenwirkungen abschließen.

4.3 Qualität des Doppler-Signals

Die Qualität des Doppler-Signals wurde mittels verschiedener Methoden evaluiert. Eine deutliche Änderung der Parameter beim Einlegen der Aluminiumfolie und bei Zufuhr des Kontrastmittels war allen Methoden gemeinsam.

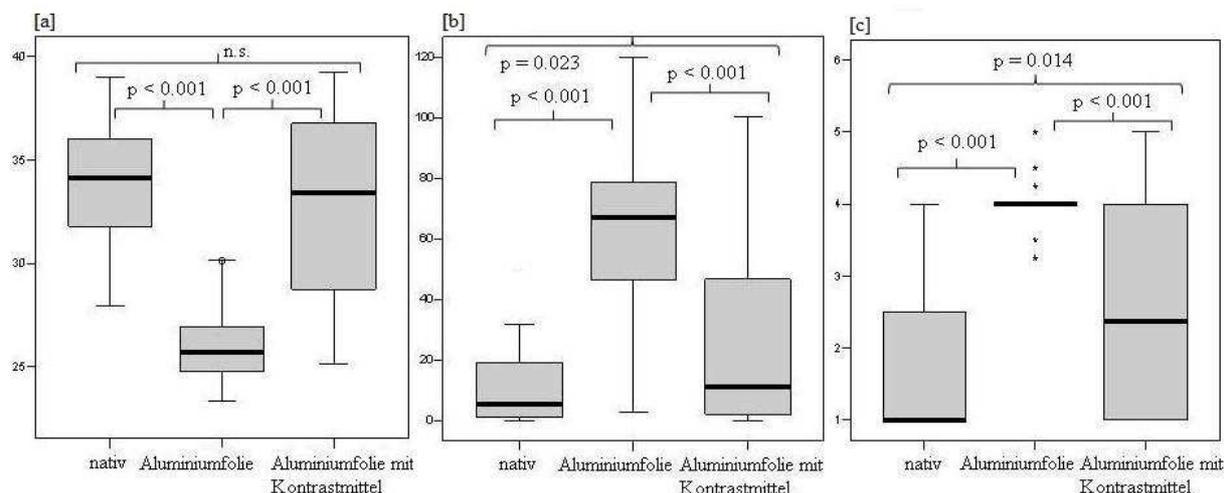


Abb. 13 Qualität des Doppler-Signals

[a] Mittlere Energie [dB]

[b] Automatische Auswertung [1/10sec]

[c] Manuelle Auswertung [1 - 6]

4.3.1 Mittlere Energie

Die mittlere Energie des Doppler-Spektrums betrug bei nativer Messung 33.9 ± 2.7 dB. Nach Einlage der Aluminiumfolie verringerte sich die ableitbare Energie im Mittel auf 26.3 ± 2.4 dB. Im Intergruppenvergleich ergab sich daraus ein signifikanter Unterschied mit $p < 0.001$. Bei Kontrastmittelgabe erhöhte sich die Signalenergie wiederum auf den mittleren Wert 33.0 ± 4.2 dB, der nahe dem Ausgangssignal lag. Der

Intergruppenvergleich zeigte daher keinen signifikanten Unterschied zwischen nativer Messung und Messung mit Kontrastmittel, der Unterschied zwischen der Messung mit Aluminiumfolie und der Messung mit Kontrastmittel war mit $p < 0.001$ dagegen signifikant [siehe Tab. 2 und Abb. 13].

4.3.2 Hüllkurvenartefakte

Die Qualität der Hüllkurve des Ultraschallspektrums wurde mit zwei verschiedenen Methoden beurteilt. Jedes hatten die Quantifizierung der Hüllkurveneinbrüche zum Ziel, einmal mit Hilfe einer automatischen Auswertungssoftware und einmal mittels manueller Auszählung („expert rating“).

Die Ergebnisse der beiden Programme spiegeln das gleiche Resultat wider. In der nativen Messung sind am wenigsten Hüllkurveneinbrüche feststellbar, in der Messung mit Aluminiumfolie steigt die Anzahl stark an. Im letzten Messabschnitt mit Kontrastmittel sinkt die Anzahl der Hüllkurveneinbrüche wieder ab, allerdings nicht bis auf das Ausgangsniveau der nativen Messung [siehe Tab. 2 und Abb. 13].

Tab. 2 Qualität des Doppler-Signals

	Nativ		Aluminium- folie		Aluminium- folie und Kontrast- mittel	
	n	mean +/- SD	n	mean +/- SD	n	mean +/- SD
Mittlere Energie [dB] *###§§§	44	33.9 +/- 2.7	45	26.3 +/- 2.4	42	33.0 +/- 4.2
Hüllkurvenartefakte (automatische Auswertung) [1/10 sec] *###^§§§	43	10.4 +/- 12.9	41	63.7 +/- 26.8	41	26.5 +/- 31.3
Hüllkurvenartefakte (manuelle Auswertung) [1-6] *###^§§§	40	1.8 +/- 1.0	40	4.0 +/- 0.3	40	2.5 +/- 1.4

* Globaler Test (Friedman-Test) signifikant mit $p < 0.001$

Intergruppenvergleich nativ vs. Aluminiumfolie signifikant mit $p < 0.05$, ## mit $p < 0.01$, ### mit $p < 0.001$

^ Intergruppenvergleich nativ vs. Kontrastmittel signifikant mit $p < 0.05$, ^^ mit $p < 0.01$, ^^ mit $p < 0.001$

§ Intergruppenvergleich Aluminiumfolie vs. Kontrastmittel signifikant mit $p < 0.05$, §§ mit $p < 0.01$, §§§ mit $p < 0.001$

4.3.3 Schallfenster

Zur Berechnung der Autoregulationsparameter PD und Mx musste die Signalqualität der Ableitung der ACM über die gesamte Messung suffizient sein.

Bei nativer Messung war aus diesem Grund bei 9 der insgesamt 90 Schallfenster eine Berechnung der PD in Ruhe nicht möglich. Die Bestimmung der PD während metronomischer Atmung war bei 2 von 90 Ableitungen nicht möglich. Der Kreuzkorrelations-Koeffizient Mx konnte während der nativen Messung bei allen 90 Schallfenstern berechnet werden.

Mit Einlage der Aluminiumfolie verringerte sich die Anzahl der auswertbaren Schallfenster bei allen Parametern. Die Phasendifferenz in Ruhe konnte bei 10 anstelle von vorher 9 Schallfenstern nicht mehr berechnet werden (McNemar-Test $p = 1.000$), bei metronomischer Atmung erhöhte sich die Zahl insuffizienter Schallfenster von 2 auf 14 ($p < 0.001$). Der Kreuzkorrelations-Koeffizient war weiterhin für alle Messungen berechenbar.

Kontrastmittelgabe führte zu einer erneuten Änderung der Qualität der Schallfenster. Die Anzahl der insuffizienten Schallfenster, die eine Berechnung der PD in Ruhe nicht erlaubten, erniedrigte sich von 10 auf nur noch 6 von insgesamt 90 ($p = 0.388$). Während metronomischer Atmung erniedrigte sich die Anzahl von 14 auf 4 insuffiziente Schallfenster ($p = 0.013$).

Die Bestimmung von Mx wurde bei 4 Schallfenstern nicht mehr möglich ($p = 0.1336$) [siehe Tab. 3].

Tab. 3 Schallfenster

	Nativ		Aluminium- folie		Aluminium- folie und Kontrastmittel	
	n	Schall- fenster nicht auswertbar	n	Schall- fenster nicht auswertbar	n	Schall- fenster nicht auswertbar
Mittlere Energie [dB] ^{#§}	90	9	90	10	90	6
Hüllkurvenartefakte (automatische Auswertung) [1/10 sec] ##§§	90	2	90	14	90	4
Hüllkurvenartefakte (manuelle Auswertung) [1-6] ^{§§§}	90	0	90	0	90	4

[#] Intergruppenvergleich nativ vs. Aluminiumfolie $p=1.000$, ^{##} mit $p<0.001$

[§] Intergruppenvergleich Aluminiumfolie vs. Kontrastmittel $p=0.388$, ^{§§} mit $p=0.013$, ^{§§§} mit $p=0.1336$

4.4 Hämodynamische Parameter

4.4.1 Flussgeschwindigkeiten

Während der gesamten Messung wurden die systolischen, die enddiastolischen und die mittleren Flussgeschwindigkeiten der A. cerebri media (in cm/sec) aufgezeichnet. Alle gemessenen Geschwindigkeiten reduzierten sich bei Einlage der Aluminiumfolie im Vergleich zur nativen Messung und erhöhten sich wieder bei Kontrastmittelgabe.

Die in der ACM gemessene systolische Geschwindigkeit sank im Durchschnitt nach Einlage der Aluminiumfolie um 12cm/sec, die mittlere und die diastolische Geschwindigkeit sanken durchschnittlich um 18cm/sec. Im Intergruppenvergleich entspricht dies einem signifikanten Ergebnis mit $p < 0.001$. Mit Infusion des Kontrastmittels erhöhten sich die gemessenen Geschwindigkeiten signifikant (alle Messungen um ca. 12cm/sec). Der Intergruppenvergleich nativ - Kontrastmittel zeigte sich bei den Messungen der systolischen und der mittleren Geschwindigkeit mit $p = 0.990$ nicht signifikant [siehe Tab. 4].

Tab. 4 Hämodynamische Parameter

	Nativ		Aluminium- folie		Aluminium- folie und Kontrast- mittel	
	n	mean +/- SD	n	mean +/- SD	n	mean +/- SD
Systolische Geschwindigkeit der ACM [cm/sec] *###§§§	45	82.0 +/- 21.1	44	70.0 +/- 19.8	43	81.4 +/- 21.3
Diastolische Geschwindigkeit der ACM [cm/sec] *##^§§§	45	20.1 +/- 11.2	44	1.8 +/- 4.8	43	13.6 +/- 11.7
Mittlere Geschwindigkeit der ACM [cm/sec] *##^§§§	45	46.4 +/- 14.1	44	27.8 +/- 14.6	43	40.7 +/- 13.2
Pulsatilitätsindex ^(Gosling und King 1974) *##^§§§	45	1.41 +/- 0.31	44	4.30 +/- 4.17	43	1.84 +/- 0.69

* Globaler Test (Friedman-Test) signifikant mit $p < 0.001$

Intergruppenvergleich nativ vs. Aluminiumfolie signifikant mit $p < 0.05$, ## mit $p < 0.01$, ### mit $p < 0.001$

^ Intergruppenvergleich nativ vs. Kontrastmittel signifikant mit $p < 0.05$, ^^ mit $p < 0.01$, ^^ mit $p < 0.001$

§ Intergruppenvergleich Aluminiumfolie vs. Kontrastmittel signifikant mit $p < 0.05$, §§ mit $p < 0.01$, §§§ mit $p < 0.001$

4.4.2 Pulsatilitätsindex

Auch der Pulsatilitätsindex nach Gosling und King änderte sich zwischen den einzelnen Messabschnitten. Im Vergleich zur nativen Messung stieg er mit der Einlage der Aluminiumfolie stark an. Mit Kontrastmittelapplikation sank er fast wieder auf den Ausgangswert ab [siehe Tab. 4]. Der Intergruppenvergleich (s.o.) bestätigte in allen Konstellationen einen signifikanten Unterschied mit $p < 0.001$.

4.5 Autoregulationsparameter

Auch die Autoregulationsparameter unterlagen einer deutlichen Veränderung bei künstlicher Verschlechterung des Schallfensters und einer Verbesserung bei Kontrastmittelgabe.

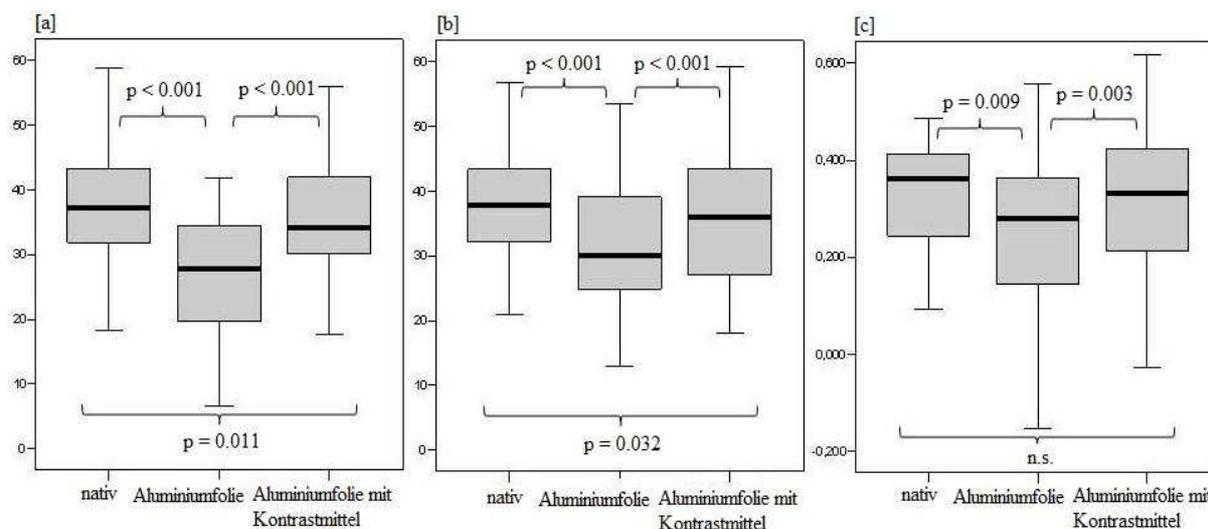


Abb. 14 Autoregulationsparameter

[a] Phasendifferenz in Ruhe [°]

[b] Phasendifferenz während metronomischer Atmung [°]

[c] Kreuzkorrelations-Koeffizient Mx

4.5.1 Phasendifferenz

Die Phasendifferenzmessung wurde unterteilt in eine Messung in Ruhe und eine Messung bei metronomischer Atmung. Bei beiden ist eine deutliche Verschlechterung der Werte nach Einlage der Aluminiumfolie abzulesen, die sich mit Gabe von Kontrastmittel wieder verbessert. Der Intergruppenvergleich nativ zu Kontrastmittel ist signifikant mit $p < 0.05$, die Intergruppenvergleiche nativ zu Aluminiumfolie und Aluminiumfolie zu Kontrastmittel sind signifikant mit $p < 0.001$ [siehe Tab. 5 und Abb. 14].

4.5.2 Kreuzkorrelations-Koeffizient Mx

Der Kreuzkorrelations-Koeffizient Mx zeigte ebenfalls eine erhebliche Abweichung zwischen den einzelnen Messungen. Zwischen der Messung nativ zu Aluminiumfolie und Aluminiumfolie zu Kontrastmittel bestand ein signifikanter Unterschied mit $p < 0.01$. Der Vergleich der nativen Messung zu der Messung mit Kontrastmittel zeigte als einziger keinen signifikanten Unterschied [siehe Tab. 5 und Abb. 14].

Tab. 5 Autoregulationsparameter

	Nativ		Aluminium- folie		Aluminium- folie und Kontrast- mittel	
	n	mean +/- SD	n	mean +/- SD	n	mean +/- SD
Phasendifferenz in Ruhe [°] ^{###^§§§}	41	38.2 +/- 10.0	42	27.9 +/- 12.5	43	37.2 +/- 12.3
Phasendifferenz während metronomischer Atmung [°] ^{###^§§§}	44	38.8 +/- 10.2	40	31.7 +/- 11.0	44	36.5 +/- 10.7
Kreuzkorrelations- koeffizient Mx ^{##§§}	45	0.308 +/- 0.170	45	0.254 +/- 0.162	43	0.323 +/- 0.163

* Globaler Test (Friedman-Test) signifikant mit $p < 0.001$

Intergruppenvergleich nativ vs. Aluminiumfolie signifikant mit $p < 0.05$, ## mit $p < 0.01$, ### mit $p < 0.001$

^ Intergruppenvergleich nativ vs. Kontrastmittel signifikant mit $p < 0.05$, ^^ mit $p < 0.01$, ^^ mit $p < 0.001$

§ Intergruppenvergleich Aluminiumfolie vs. Kontrastmittel signifikant mit $p < 0.05$, §§ mit $p < 0.01$, §§§ mit $p < 0.001$

5 Diskussion

5.1 Qualität des Doppler-Signals

Die ausreichende Qualität des Doppler-Signals ist eine grundsätzliche Voraussetzung in jeder Form der Doppler-Sonographie. Durch die besonderen Untersuchungsbedingungen der transcraniellen Doppler-Sonographie, bei der die Schädelkalotte als signalabschwächende Barriere überwunden werden muss, ist das Doppler-Signal besonders anfällig für Störungen. Wie im Weiteren dargestellt werden soll, haben diese Störungen eine Reihe von Konsequenzen, welche die Validität der Ergebnisse einer Doppler-Untersuchung herabsetzen können.

Eine Möglichkeit zur Verbesserung der Signalqualität ist die Infusion eines Ultraschallkontrastmittels. In unserer Studie wurde aus diesem Grund das Ultraschallkontrastmittel Levovist[®] mit besonderem Blick auf seine Validität bei der Bestimmung von Autoregulationsparametern bei Patienten mit schlechtem Schallfenster untersucht.

Die Qualität des empfangenen Doppler-Signals kann durch verschiedene Parameter bestimmt werden. In unserer Studie orientierten wir uns an der empfangenen Energie des Doppler-Signals, an der davon verursachten Anzahl der Hüllkurveneinbrüche und daran, ob die Berechnung der verschiedenen Autoregulationsparameter in den einzelnen Messabschnitten möglich war, also ob das Schallfenster suffizient für eine Auswertung war. Die Messungen erfolgten unter nativen Bedingungen, also bei gutem Schallfenster, bei künstlicher Verschlechterung des Schallfensters durch Einlage einer Aluminiumfolie und bei Infusion des Ultraschallkontrastmittels Levovist[®] bei bestehender künstlicher Schallfensterverschlechterung. In einer Studie von Lorenz et al. 2007 konnte dargestellt werden, dass das von uns verwendete Aluminiumfolienmodell ein natürliches schlechtes Schallfenster realistisch simuliert. Deshalb sind die Ergebnisse unserer Arbeit auf Patienten mit einem echten schlechten Schallfenster übertragbar.

Es zeigte sich, dass bei Einlage von Aluminiumfolie die Qualität des Doppler-Signals deutlich sank. Die empfangene Energie wurde verringert und die Anzahl der Hüllkurveneinbrüche ebenso wie die Anzahl der nicht-auswertbaren Schallfenster stieg an. Durch Infusion des Kontrastmittels konnte eine signifikante Verbesserung der Signalqualität erreicht werden. Dies zeigte sich in der Annäherung der gemessenen Werte bei Kontrastmittelinfusion an die ursprünglichen Werte, die während der nativen Messung registriert worden waren. Der Unterschied in der Signalenergie bei nativer Messung und der Messung mit Kontrastmittel war nicht signifikant.

Diese Ergebnisse stützen die Theorie, dass eine konstante Infusion von Ultraschallkontrastmittel eine valide Bestimmung von Doppler-sonographisch messbaren Parametern bei Patienten mit schlechtem Schallfenster erlaubt.

5.2 Flussgeschwindigkeiten

Während der Messungen wurden stetig die systolische, die enddiastolische und die mittlere Strömungsgeschwindigkeit in der ACM erfasst. Die gemessenen Geschwindigkeiten reduzierten sich durch Einlage der Aluminiumfolie zwischen Ultraschallsonde und Haut im Vergleich zur nativen Messung signifikant (systolische Maximalgeschwindigkeit 82.0 ± 21.1 cm/sec vs. 70.0 ± 19.8 cm/sec) und erhöhten sich wieder mit Kontrastmittelinfusion. Die systolische Flussgeschwindigkeit während Kontrastmittelgabe zeigte keinen signifikanten Unterschied zur unter nativen Bedingungen gemessenen systolischen Geschwindigkeit (81.4 ± 21.3 cm/sec vs. 82.0 ± 21.1 cm/sec).

Die Erniedrigung der Flussgeschwindigkeit bei Simulation des schlechten Schallfensters ist dadurch erklärbar, dass sich mit Einlage der Aluminiumfolie die Energie des empfangenen Doppler-Signals reduziert. Mit Erniedrigung der Energie sinkt der Unterschied zwischen dem empfangenen Signal des zu untersuchenden Gefäßes und dem stetig vorhandenem Hintergrundrauschen (signal-to-noise ratio). Wird dieser Unterschied zu gering, kann die Monitoringsoftware den Verlauf der Hüllkurve nicht mehr korrekt berechnen, und es kommt zunehmend zu Hüllkurvenartefakten mit Einbrüchen der Hüllkurve. Diese Einbrüche führen bei der Berechnung der Fließgeschwindigkeiten im Gefäß zu niedrigeren Geschwindigkeiten, da sie in die Mittelwertbildung der Software eingehen.

In der diastolischen Phase des Herzzyklus ist die Hüllkurve am anfälligsten für Artefakte, da die in der Diastole empfangene Energie niedriger ist als die empfangene Energie in der Systole. Aus diesem Grund führt die Einlage der Aluminiumfolie zu prozentual mehr Hüllkurveneinbrüchen in der Diastole als in der Systole. Dies wiederum bewirkt eine scheinbar größere Erniedrigung der diastolischen Flussgeschwindigkeit als der systolischen.

Die Erhöhung der gemessenen Geschwindigkeit bei Kontrastmittelgabe ist auf die vergrößerte zurückgestrahlte Energie des Ultraschallimpulses durch die Reflexion an Mikrobäschen zu erklären (siehe Kap. 3.3). Im Vergleich zur Messung mit Aluminiumfolie ohne Kontrastmittel kommt es zu weniger Hüllkurveneinbrüchen, also zu weniger falsch-niedrigen Werten die in die Mittelwertbildung eingehen. Dies führt zu einem

Messergebnis, welches der ermittelten Fließgeschwindigkeit bei gutem Schallfenster nahe kommt.

Die scheinbar erniedrigte Flussgeschwindigkeit, welche durch ein schlechtes Schallfenster gemessen werden kann, wird unter Umständen in klinischen Untersuchungen als Hinweis auf eine pathologische Veränderung missinterpretiert. So werden bei Verschluss des Hauptstammes der ACM nach Abgang der Aa. lenticulostriatae mittlere Strömungsgeschwindigkeiten von weniger als 20cm/sec beschrieben [Widder und Görtler, S.201], und auch bei Hirndrucksteigerung, etwa nach Schädel-Hirn-Trauma, kann die Fließgeschwindigkeit in der ACM reduziert sein. Eine mittlere Flussgeschwindigkeit unter 40cm/sec korreliert positiv mit einer niedrigen Glasgow Coma Scale [Chan et al. 1992].

Zur Diagnostik von Gefäßverschlüssen speziell in der ACM ist die TCD eine valide Untersuchungsmethode mit einer hohen Sensitivität und Spezifität (bis zu 90%), vergleichbar mit den Resultaten der Computertomogramm-Angiographie (CTA) und der Magnetresonanz-Angiographie (MRA) [Demchuck et al. 2000, Masdeu et al. 2006]. In der Schlaganfalldiagnostik werden momentan zum Nachweis bzw. Ausschluss eines Gefäßverschlusses die MRA, die CTA oder die DAS (Digitale Subtraktionsangiographie) als Mittel der Wahl herangezogen. Da diese Untersuchungsmethoden invasiv und apparativ aufwendig sind, gibt es verschiedene Studien, welche die Aussagekraft der TCD speziell im Hinblick auf die Schlaganfalldiagnostik mit den genannten Methoden vergleichen und auf ihre Validität prüfen [Zanette et al. 1989, Kaps et al. 1990, Goertler et al. 1998, Alexandrov et al. 1999, Demchuck et al. 2000, Saqqur et al. 2006].

Eine erhebliche Fehlerquelle liegt allerdings in einem insuffizienten transtemporalen Schallfenster und der daraus folgenden Verfälschung der Messergebnisse. Mit der Infusion von Ultraschallkontrastmittel scheint dieser Fehler zu einem großen Teil wieder ausgeglichen werden zu können. In unserer Studie näherte sich die systolische Geschwindigkeit unter Kontrastmittelinfusion der systolischen Geschwindigkeit der nativen Messung fast vollständig an; der Unterschied zwischen den beiden Werten war nicht signifikant [siehe Tab. 4.3]. Da bei einem nicht unerheblichen Anteil der Patienten ein schlechtes Schallfenster vorliegt (je nach Literaturangaben 8-30%), könnte Ultraschallkontrastmittel bei einem großen Patientenkollektiv zur Anwendung kommen.

5.3 Pulsatilitätsindex

Die Werte des Pulsatilitätsindex (PI) nach Gosling und King $[(V_{\text{sys.}} - V_{\text{diast.}}) / V_{\text{mean}}]$ ändern sich in unserer Messung ebenfalls in Abhängigkeit von der Qualität des transtemporalen Schallfensters. Mit künstlicher Verschlechterung des Schallfensters durch Einlage von Aluminiumfolie kommt es zu einem deutlichen Anstieg des PI. Mit Infusion von Ultraschallkontrastmittel erniedrigt sich der PI signifikant.

Die Höhe des PI ist von vielen Faktoren abhängig. Die Subtraktion $V_{\text{sys.}} - V_{\text{diast.}}$ spiegelt die cerebrovasculäre Resistenz wider. In gesunden Gefäßen ist die Resistenz der Gefäßwände niedrig, was zur Folge hat, dass die systolische Pulsatilität des Blutflusses durch die Elastizität der Gefäße gedämpft wird. So werden die Unterschiede in systolischer und diastolischer Flussgeschwindigkeit vermindert. Ist die Elastizität der Gefäßwände gering, kommt es zu größeren Unterschieden im systolischen und diastolischen Blutfluss. Diese größere Differenz bedingt höhere Werte des Pulsatilitätsindex [Bellner et al. 2004].

Gründe für eine erniedrigte Gefäßelastizität können zum Beispiel das Alter [Vriens et al. 1988] oder eine Mikroangiopathie im Rahmen eines Diabetes mellitus [Lee et al. 2000] sein. Auch ein erhöhter Hirndruck nach Schädel-Hirn-Trauma [Bellner et al. 2004] oder Gefäßverengungen hinter dem abgeleiteten Gefäßsegment, z.B. ausgelöst durch Vasospasmen nach Subarachnoidalblutung [Soehle et al. 2007], führen unter Umständen zu einer Erhöhung des PI.

Der in der Literatur an gesunden Probanden gemessene Normalwert für den PI liegt zwischen 0.7 ± 0.3 und 0.86 ± 0.02 [Steinmeyer et al. 1993, Lee et al. 2000, Bellner et al. 2003]. Werte über 1 werden in der Regel als pathologisch erhöhte Pulsatilität interpretiert [Widder und Görtler, S.55].

Der in unserer Studie unter nativen Bedingungen gemessene PI liegt bei 1.41 ± 0.31 . Der Grund für diesen hohen Wert kann mehrere Ursachen haben. In der Untersuchung von Steinmeier et al. liegt der Altersdurchschnitt der Probanden deutlich unter dem Altersdurchschnitt der Teilnehmer unserer Studie (36.9 ± 20.7 Jahre vs. 53.8 ± 12.2 Jahre), was zumindest eine leichte Erhöhung des in unserer Studie gemessenen PI erklären würde. In der Studie von Bellner et al. ist die Altersverteilung der unseren sehr ähnlich (57 ± 6 Jahre), der PI erreicht aber trotzdem nicht ähnlich hohe Werte. Der Grund für den erhöhten PI unserer Studie ist somit eher im Zusammenhang mit einer erhöhten cerebrovasculären Resistenz zu sehen. Die Normalwerte der anderen zitierten Studien wurden an gesunden Probanden gewonnen. Ausschlusskriterien waren cerebro- oder cardiovasculäre Erkrankungen, Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie. Die Patienten die an unserer Studie teilnahmen litten zu 47% an zum Teil akut aufgetretenen cerebrovasculären Erkrankungen wie Schlaganfall, Transient Ischämischer Attacke (TIA) oder Gefäßstenosen. Auch Patienten mit Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie

wurden nicht aus der Studie ausgeschlossen. Da diese Erkrankungen mit einer Veränderung der Gefäßelastizität einhergehen können, liefern sie somit eine mögliche Erklärung für den hohen PI.

Die künstliche Verschlechterung des transtemporalen Schallfensters bedingt eine starke Erhöhung des PI von 1.41 ± 0.31 auf 4.30 ± 4.17 . Dieser Anstieg ist auf die im Verhältnis zur systolischen Geschwindigkeit stark verlangsamte diastolische Flussgeschwindigkeit zurückzuführen. In der Literatur finden sich keine Angaben zu solch hohen Werten des Pulsatilitätsindex. In der klinischen Untersuchung ist eine solche Messung daher nicht auswertbar. Aus diesem Grund liegt es nahe, auch zur Bestimmung des PI im Falle eines schlechten Schallfensters Ultraschallkontrastmittel zu verwenden. Die Ergebnisse unserer Messung bestätigen die Annahme, dass die Infusion von Kontrastmittel, welches die zuvor durch ein insuffizientes Schallfenster verfälschten Fließgeschwindigkeiten korrigiert (s.o.), auch eine scheinbare Abnahme des PI zur Folge hat. In unserem Fall kommt es zur signifikanten Erniedrigung des Wertes auf einen der nativen Messung ähnlichen Wert von 1.84 ± 0.69 . Allerdings ist dieser Wert immer noch relativ hoch. Dies ist vor allem auf den nach wie vor niedrigeren Wert der diastolischen im Verhältnis zur systolischen Geschwindigkeit zurückzuführen [siehe Tab. 4.3].

Die Interpretation des Pulsatilitätsindex ist also bei Patienten mit schlechtem Schallfenster in unserer Studie insgesamt nur eingeschränkt möglich. Ultraschallkontrastmittel führt zur partiellen Korrektur des Index mit einer weiterhin bestehenden signifikanten Abweichung zur nativen Messung, die in der Bewertung des PI zu fehlerhaften Schlussfolgerungen führen kann.

5.4 Phasendifferenz

Die Phasendifferenz wurde in unserer Studie in der Ruhemessung und in der Messung während metronomischer Atmung bestimmt. In beiden Messabschnitten zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit der PD von der Qualität des transtemporalen Schallfensters. Während der nativen Messung lag die PD im in der Literatur genannten Normbereich zwischen $30 - 70^\circ$ [Diehl et al. 1995]. Mit künstlicher Verschlechterung des Schallfensters wurde die PD signifikant vermindert und mit anschließender Infusion von Ultraschallkontrastmittel wieder auf Werte nahe dem Ausgangsniveau erhöht (nativ $38.2^\circ \pm 10.0^\circ$ vs. Aluminiumfolie mit Kontrastmittel $37.2^\circ \pm 12.3^\circ$). Die Verschlechterung der PD mit Einlage der Aluminiumfolie lag im Schnitt zwischen $8 - 10^\circ$. Dieser Wert übertrifft die in einer früheren Studie unter vergleichbaren Untersuchungsbedingungen an gesunden Probanden gewonnene Verschlechterung der PD von $4 - 5^\circ$ [Lorenz et al. 2007].

Eine Erniedrigung der Phasendifferenz in der Größenordnung von $8 - 10^\circ$ kann zu erheblichen Missinterpretationen führen. Verschiedene Erkrankungen des cerebrovasculären Systems gehen mit einer Verschlechterung der PD in ähnlicher Höhe wie der bei einem schlechten Schallfenster einher. In der Studie von Reinhard et al. 2003a erniedrigt eine einseitige Stenose der A. carotis interna von 75 - 89% beziehungsweise von 90 - 99% die Phasendifferenz der betroffenen Seite im Vergleich zur nicht betroffenen Gegenseite um 9° . Ähnliche Ergebnisse weist die Studie von Haubrich et al. 2004 auf, in der eine einseitige Stenose der ACI von 70 - 80% zu einer durchschnittlichen Verminderung der PD um 12° im Vergleich zur Kontrollgruppe führt. Die Sensitivität und Spezifität mit der mittels der PD eine ACI Stenose detektiert werden kann, liegt bei einem Stenosegrad von $> 70\%$ bei 0.75 - 0.8 bzw. bei 0.86 [Haubrich et al. 2004].

Eine Minderung der PD, die zu Werten führt, die unterhalb des Normbereiches liegen, kann außer bei einer Stenose der ACI auch bei weiteren Krankheitsbildern vorliegen. So ist die PD bei Patienten mit lakunären Infarkten vermindert. Zum Auftreten lakunärer Infarkte kann es im Rahmen einer cerebralen Mikroangiopathie etwa bei länger bestehendem Diabetes mellitus kommen. In diesem Fall liegt, im Gegensatz zur ACI-Stenose, nicht nur auf der Seite des Infarktgebietes eine Minderung der PD vor, sondern auch auf der Gegenseite. Dies spricht für eine globale Einschränkung der Autoregulationsfähigkeit, die nicht unmittelbar auf das Infarktgeschehen zurückzuführen ist, sondern schon zuvor bestanden hat [Immink et al. 2005].

Auch bei Patienten die eine Subarachnoidalblutung (SAB) erlitten haben, ist die Bestimmung der PD von diagnostischer Bedeutung. Eine frühe Verminderung der PD unter 30° nach einer SAB scheint mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Vasospasmen einher zu gehen. Eine PD unter 30° ist aus diesem Grund mit einer schlechteren Langzeitprognose für die Patienten verbunden [Lang et al. 2001].

In einer weiteren Studie untersuchten Immink et al. 2004 acht Patienten, die an maligner Hypertonie (mittlerer arterieller Blutdruck $> 140\text{mmHg}$) litten. Die von ihnen gemessenen Phasendifferenzen lagen zwischen 6° und 67° mit einem Durchschnitt von 30° . Dies spricht dafür, dass eine maligne Hypertonie ebenfalls mit einer eingeschränkten cerebralen Autoregulation assoziiert ist. Diese Einschränkung der Autoregulationskapazität entsteht wahrscheinlich durch einen dauerhaft erhöhten cerebrovasculären Widerstand. Dieser ist durch die bei den meisten Patienten mit maligner Hypertonie schon jahrelang bestehende chronische Hypertension bedingt. Die Folge ist eine Verschiebung des Autoregulationsbereichs des cerebralen Blutflusses (physiologischer Autoregulationsbereich: arterieller Mitteldruck 60 - 150mmHg, siehe Grundlagen 2.2.1) zu höheren Werten. Besonders die Änderung der unteren Grenze dieses Bereichs bis auf ca. 115mmHg muss bei der Therapie der malignen Hypertonie beachtet werden. Bei zu schneller medikamentöser Blutdrucksenkung die zu Werten

außerhalb des Autoregulationsbereichs führt, kann ansonsten eine cerebrale Hypoperfusion auftreten [Immink et al. 2004; Castellani et al. 2006]. Die Bestimmung der PD kann somit unter Umständen einen Beitrag zur Abschätzung des Risikos leisten, wann eine cerebrale Hypoperfusion unter medikamentöser Blutdrucksenkung auftreten kann.

In Anbetracht der vielfältigen Einsatzmöglichkeiten der PD zur Erkennung und Einschätzung von cerebrovasculären Erkrankungen ist eine valide Bestimmung der PD wichtig. Durch ein schlechtes Schallfenster hervorgerufene Verfälschungen der PD können leicht als Einschränkung der cerebralen Autoregulation interpretiert werden.

Ultraschallkontrastmittel führt in unserer Studie dazu, dass die Effekte, die durch ein insuffizientes Schallfenster entstehen, fast vollständig aufgehoben werden. Damit scheint mit der Verwendung von Ultraschallkontrastmittel die Zuverlässigkeit der Bestimmung der PD mittels transcranieller Doppler-Sonographie bei einem breiten Patientenspektrum gewährleistet.

5.4 Kreuzkorrelations-Koeffizient Mx

Die Berechnung des zweiten untersuchten Autoregulationsparameters, des Kreuzkorrelations-Koeffizienten Mx, zeigt bei Simulation eines schlechten Schallfensters - wie schon die PD - eine signifikante Verfälschung der Ergebnisse. Beide, PD und Mx, erzielen bei künstlicher Schallfensterverschlechterung niedrigere Messwerte. Während die PD durch niedrigere Messwerte die Tendenz zu einer vorgetäuschten Verschlechterung der cerebralen Autoregulation zeigt, ist die Konsequenz aus niedrigeren Messergebnissen des Kreuzkorrelations-Koeffizienten eine vorgetäuschte Verbesserung der cAR. Der Normalwert von Mx bei einer funktionierenden cAR liegt unter 0.3, was in verschiedenen Studien validiert wurde [Piechnik et al. 1999; Schmidt et al. 2003; Soehle et al. 2004; Lang et al. 2008]. In unserer Untersuchung ist Mx in der nativen Messung sowie in der Messung mit Kontrastmittel und Aluminiumfolie größer als 0.3 (0.308 ± 0.170 bzw. 0.323 ± 0.163), was eine bestehende leichte Einschränkung der Autoregulation bedeutet. Dies ist mit Blick auf das in unserer Studie eingeschlossene Patientengut ein zu erwartendes Ergebnis, da bei fast 50% eine neurovasculäre Erkrankung vorliegt. Bei Einlage der Aluminiumfolie zur Verschlechterung des Schallfensters sinkt Mx auf unter 0.3 (0.254 ± 0.162), täuscht also eine funktionierende cAR vor.

Da die Bestimmung der cAR anhand des Parameters Mx bei einer Reihe von Krankheitsbildern zur Verlaufsbeurteilung eingesetzt werden kann, können falsch-physiologische Ergebnisse unter Umständen erhebliche therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen.

Bei Patienten, die ein schweres Schädel-Hirn-Trauma (SHT) erlitten haben, kann eine Beeinträchtigung der cAR die Folge sein [Czosnyka et al. 1996; Czosnyka et al. 2001; Lang et al. 2003]. Diese spiegelt sich in einer Erhöhung der Mx-Werte wider. Bei Czosnyka et al. 2001 wurde der cerebrale Perfusionsdruck (CPP) im Verhältnis zu Mx zur Beurteilung der Autoregulation bei 187 Patienten mit SHT verwendet. Im physiologische Bereich des CPP zwischen 55 - 105mmHg lag Mx bei idealen Werten von 0.005 ± 0.29 . Sowohl über als auch unterhalb eines CPP von 55 - 105mmHg stieg Mx signifikant an, was einer zunehmend passiven Antwort auf arterielle Blutdruckschwankungen entspricht. Wenn diese Einschränkung der Autoregulation, also des Anstieges von Mx, nicht rechtzeitig erkannt wird (Czosnyka et al.1996 fanden eine Störung der cAR bei Patienten mit schlechtem Outcome besonders in den ersten zwei Tagen nach Trauma) oder therapeutische Maßnahmen nur eine unzureichende Verbesserung erzielen, kann eine sekundäre ischämische Hirnschädigung auftreten [Czosnyka et al. 2001; Lang et al. 2008]. Die Mortalitätsrate erhöht sich bei SHT-Patienten von 11% mit funktionierender cAR auf 47% bei Patienten mit dauerhaft gestörter cAR [Czosnyka et al. 2002]. Dies führt dazu, dass eine höhere Korrelation zwischen dauerhaft eingeschränkter cAR und Outcome zu finden ist als zwischen Outcome und initialem Glasgow Coma Scale [Czosnyka et al. 2001; Czosnyka et al. 2002]. Eine kontinuierliche Messung von Mx ist aber nicht nur erstrebenswert um eine schon verminderte cAR zu detektieren, sondern auch um therapeutische Maßnahmen zur Erhaltung der cAR individuell gestalten zu können. Ist anhand der Mx-Messung eine funktionierende cAR zu erkennen, kann unter Umständen eine medikamentöse Veränderung eines bereits grenzwertig niedrigen oder hohen CPP über eine Hebung oder Senkung des ABP umgangen werden. Eine Studie von Mascia et al. 2000 legt weiterhin nahe, dass bestimmte therapeutische Interventionen nur bei Patienten mit funktionierender cAR möglich sind. Die Gabe von Noradrenalin zur Anhebung des MAP und damit zur Anhebung des CPP ist nur sicher durchführbar wenn gewährleistet ist, dass durch eine funktionierende Autoregulation keine Hyperämie des Hirngewebes entstehen kann.

Eine Einschränkung der cAR ist ebenfalls bei Patienten mit subarachnoidaler Blutung (SAB) möglich. Eine Verminderung der cAR kann in diesem Fall durch verschiedene Mechanismen ausgelöst werden. Eine der häufigsten und schwerwiegendsten Komplikationen nach SAB stellen Vasospasmen der großen cerebralen Gefäße dar [Widder und Görtler, S.273]. Die Einschränkung der cAR kann dann durch erschöpfte autoregulatorische Möglichkeiten distal von vasospastischen Gefäßen (maximale Gefäßweitstellung der cerebralen Arteriolen) auftreten. Soehle et al. 2004 zeigten in ihrer Studie an 15 Patienten mit Vasospasmus nach SAB einen Mx-Wert von 0.46 ± 0.32 im Gegensatz zu 15 gesunden Probanden von 0.21 ± 0.24 . Darüber hinaus konnten sie in ihren Ergebnissen eine Seitendifferenz zwischen vasospastischer und kontralateraler Hemisphäre feststellen. Auf der kontralateralen Seite des Vasospasmus betrug Mx nur

0.34 \pm 0.29. Weiterhin kann eine Einschränkung der cAR nach SAB auch bei Patienten mit gleichzeitig bestehendem Hydrocephalus, intracerebraler Blutung oder anderweitig vorgeschädigtem Gefäßbett bestehen [Yundt et al. 1999]. Durch Vasospasmen oder eine verminderte cAR (unabhängig vom Entstehungsmechanismus), besonders aber bei Kombination der beiden Pathologien, können sekundäre ischämische Schädigungen entstehen. Diese haben eine negative Prognose auf das Outcome der Patienten [Soehle et al. 2004].

Auch bei Patienten mit einer hochgradigen Stenose der A. carotis kann eine Erhöhung der Mx-Werte festgestellt werden. Reinhard et al. 2003c fanden bei 139 Patienten mit einer 70 - 100%-igen Carotisstenose pathologische Werte > 0.3 auf der Seite der Stenose und ab einem Stenosegrad von mehr als 90% ein immer noch grenzwertig hohes Mx auf der kontralateralen Seite mit 0.30 \pm 0.17, beziehungsweise 0.39 \pm 0.17 bei vollständigem Carotisverschluss.

Insgesamt zeigen die hier angeführten Studien, dass eine valide Bestimmung des Kreuzkorrelations-Koeffizienten Mx wichtig zur Diagnostik und Therapie einer Reihe von häufig vorkommenden Erkrankungen ist. In unserer Studie konnten wir feststellen, dass Mx von der Qualität des transtemporalen Schallfensters beeinflusst wird und die Tendenz zur Erniedrigung der Messwerte zeigt. Dies täuscht unter Umständen eine funktionierende Autoregulation vor, obwohl diese schon eingeschränkt ist und eine therapeutische Intervention benötigen würde. Mit der Verwendung des Ultraschallkontrastmittels Levovist[®] lässt sich dieser Effekt in unserer Studie aufheben, was der nicht-signifikante Unterschied zwischen den Mx-Werten bei der nativen Messung und den Mx-Werten bei der Messung mit Aluminiumfolie und Levovist[®] zeigt. Bei Patienten, mit einem sicher vorliegenden oder auch nur vermuteten schlechten Schallfenster, ist also die Anwendung eines Kontrastmittels zur Bestimmung der Autoregulationsparameter empfehlenswert.

6 Zusammenfassung

Das Gehirn als Stoffwechsel-aktives und Hypoxie-empfindlichstes Organ des menschlichen Körpers ist in besonderem Maße auf eine konstante Blutversorgung angewiesen. Zur Gewährleistung der Unabhängigkeit von systemischen hypo- bzw. hypertensiven Blutdruckschwankungen, existieren verschiedene Regulationsmechanismen, welche den cerebralen Blutfluss (CBF) in einem weiten Bereich (arterieller Mitteldruck zwischen 60 - 150mmHg) konstant halten. Zu diesen komplexen Mechanismen gehören unter anderem die Blutdruck-adaptierte Autoregulation, die metabolische Vasoreaktivität sowie die neurovasculäre Kopplung.

Außerhalb des physiologischen Autoregulationsbereichs folgt der CBF zunehmend druckpassiv den Schwankungen des systemischen Blutdrucks. Ischämische Hypoperfusion oder Gefäßwand-schädigende Blutdruckspitzen können die Folge sein. Zusätzlich führen verschiedene cerebrovasculäre Erkrankungen unter Umständen zu einer Einschränkung der cAR. Zu diesen gehören die cerebrale Mikroangiopathie, Stenosen bzw. Verschlüsse der A. carotis interna (ACI), der Schlaganfall sowie das Schädel-Hirn-Trauma (SHT).

Eine valide Untersuchungsmethode zur Messung der cAR mit zudem geringem apparativen Aufwand und fehlender Strahlenbelastung ist die transcranielle Doppler-Sonographie (TCD). Allerdings stellt eine Verfälschung der Messergebnisse durch verstärkte Streuung des Ultraschallsignals an der Schädelkalotte (schlechtes Schallfenster [sSF]) eine relevante Fehlerquelle dar. Mit steigendem Lebensalter finden sich in bis zu 30% der Bevölkerungen insuffiziente Schallbedingungen.

Ziel der vorliegenden Studie war es daher festzustellen, ob die Dauerinfusion eines Ultraschallkontrastmittels (Levovist®) bei der TCD-Autoregulationsmessung an Probanden mit künstlich verschlechtertem Schallfenster eine valide Messung verschiedener Autoregulationswerte ermöglicht.

45 unselektierte Personen mit gutem Schallfenster aus dem Patientengut der Neurologie der J.W.G.-Universität Frankfurt am Main wurden in die Studie eingeschlossen. Die Doppler-Signalqualität, die Blutflussgeschwindigkeiten, der Pulsatilitätsindex nach Gosling und King (PI) sowie die Autoregulationsparameter Phasendifferenz (PD) und Kreuzkorrelations-Koeffizient (Mx) wurden anhand der über das transtemporale Schallfenster abgeleiteten A. cerebri media (ACM) beidseits bestimmt. Zur realistischen Imitation des sSF wurde eine Lage Aluminiumfolie ohne Veränderung der Sondenposition zwischen Ultraschallsonde und Haut eingebracht. Die Messungen erfolgten nach einem standardisierten Protokoll in drei Durchgängen (native Messbedingungen, künstliche Schallfensterverschlechterung, Infusion des Ultraschallkontrastmittels (KM) Levovist®

[300 mg/min] bei bestehendem sSF) in einem Zeitraum von je 15 Minuten in Ruhe und je 3 Minuten während metronomischer Atmung.

Mit künstlicher Verschlechterung des Schallfensters zeigte sich eine signifikante Verfälschung aller erhobenen Messparameter. Die mittlere Flussgeschwindigkeit in der ACM und die mittlere Energie des Doppler-Spektrums verringerten sich um 40%, bzw. um 22%, wohingegen sich der PI verdreifachte. Ebenso veränderten sich die Autoregulationsparameter mit einer Abnahme der PD um durchschnittlich 8 - 10° und des Kreuzkorrelations-Koeffizienten Mx von 0.308 +/- 0.170 auf 0.254 +/- 0.162.

Die Verringerung der PD täuscht eine pathologische Einschränkung der cAR vor. Diese Einschränkung entspricht z.B. der einer 75 - 99%-igen Stenose der ACI und kann darüber hinaus auch bei einer Reihe weiterer cerebrovasculärer Erkrankungen (z.B. lakunäre Infarkte bei cerebraler Mikroangiopathie, Subarachnoidalblutung [SAB], maligne Hypertonie) beobachtet werden. Die Abnahme des Kreuzkorrelations-Koeffizienten Mx täuscht im Gegensatz dazu eine scheinbar intakte cAR ($Mx < 0.3$) vor. Bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma (SHT), SAB oder Stenose der ACI besteht in diesem Fall die Gefahr, eine optimale Prävention von Sekundärschäden nicht gewährleisten zu können, da frühe Hinweise auf eine Schädigung des Gehirns, ausgelöst durch verminderte cerebrale Autoregulation, unter Umständen fehlen.

Die Infusion des Ultraschallkontrastmittels Levovist® konnte diese Effekte der künstlichen Verschlechterung des Schallfensters auf die Autoregulationsparameter über den gesamten Messzeitraum fast vollständig ausgleichen (PD nativ vs. KM 38.2 +/- 10.0 vs. 37.2 +/- 12.3 und Mx nativ vs. KM 0.308 +/- 0.170 vs. 0.323 +/- 0.163). Auch die übrigen erfassten Messparameter näherten sich durchweg den Werten unter nativen Messbedingungen an.

Die Verwendung eines Ultraschallkontrastmittels bei der transcraniellen Doppler-Sonographie erhöht also die Validität der Messung der cerebralen Autoregulation bei Patienten mit schlechtem Schallfenster. Eine klinische Relevanz entsteht im besonderen, da sowohl ein schlechtes Schallfenster, als auch cerebrovasculäre Erkrankungen, welche im Zusammenhang mit einer verminderten cerebralen Autoregulation stehen, bevorzugt bei älteren Menschen anzutreffen sind.

7 Summary

The brain is dependent on a constant cerebral blood flow (CBF) to maintain its metabolism and to prevent hypoxia. To keep the CBF stable and mainly independent of systemic changes of the arterial blood pressure (ABP) there are several regulatory mechanisms which work in a wide range of the mean systemic ABP (60 - 150mmHg). Among these mechanisms are blood pressure-related autoregulation, metabolic vasoreactivity and neurovascular reactivity.

Beyond the physiological range of cerebral autoregulation (CAR) the CBF is affected passively by systemic changes of the ABP. In that case low-pressure related ischemia or high-pressure related damage of the small vessels can result. Additionally some cerebrovascular diseases are identified to have the potential to limit the CAR. Cerebral small-vessel disease, stenosis or occlusion of the Internal Carotid Artery (ICA), stroke and severe head injury (HI) belong to them.

Transcranial Doppler Sonography (TCD) is valid to assess the CAR with little equipment, non-invasively and without radiation exposure. Yet there is the problem of variable insonation quality of the skull. Especially in the elderly up to 30% have poor insonation conditions which can produce a relevant bias in the assessment of the CAR.

Aim of the following trial was to examine if a constant infusion of the ultrasound contrast agent Levovist[®], tested on subjects with an artificially worsened transtemporal bone window, allows a valid calculation of several parameters of the CAR.

45 unselected patients of the neurological department of the J.W.G.-University Frankfurt/Main, having a good transtemporal bone window, were included in our study. We measured the Doppler signal quality, the blood flow velocity, the Gosling and King Pulsatility Index (PI), and the two autoregulation parameters Phase Difference (PD) and Cross Correlation Coefficient (Mx) by insonating bilaterally the Median Cerebral Artery (MCA). To artificially worsen good insonation conditions we placed a thin piece of aluminium foil between skin and TCD probe without changing the position of the probe. The measurement followed a flowchart (15min in rest, 3min metronomic breathing) and was repeated three times (native, with aluminium foil, with aluminium foil and a constant infusion of the contrast agent Levovist[®] [300mg/min]).

After placing the aluminium foil between probe and skin we recorded a significant bias of all parameters. The mean flow velocity and the mean energy of the Doppler signal decreased about 40%, or respectively about 22%, while the PI increased threefold. As well the parameters of autoregulation were biased. The PD decreased on an average of 8-10° and Mx decreased from $0.308^{+}/-0.170$ to $0.254^{+}/-0.162$.

The increase of the PD simulates a limitation of the CAR. This limitation is in accordance with an ICA stenosis of 75-99% and can also be found in some other cerebrovascular

diseases (e.g. small vessel disease with lacunar infarctions, subarachnoid hemorrhage [SAH] or malignant hypertension). The increase of Mx simulates in contrary to the increase of the PD an adequately functioning CAR ($Mx < 0.3$). In some groups of patients it is necessary to observe the CAR closely and maintain it on a stable level to prevent secondary damage of the brain (e.g. in patients with severe head injury, SAH or stenosis of the ICA). In these cases the bias of the autoregulation parameter Mx results in an elevated risk of delayed treatment.

With the constant infusion of the ultrasound contrast agent it was possible to reverse almost completely the effects of the artificially worsened bone window on the autoregulation parameters (PD native vs. contrast agent $38.2^+/-10.0$ vs. $37.2^+/-12.3$ and Mx native vs. contrast agent $0.308^+/-0.170$ vs. $0.323^+/-0.163$). Equally the other recorded parameters approached their measured value of the native measurement.

To come to a conclusion, our trial demonstrates that in patients with poor insonation conditions the use of an ultrasound contrast agent is able to improve validity of the TCD autoregulation measurement. Since those cerebrovascular diseases which are associated with diminished CAR as well as poor insonation conditions are both rather found in elderly people, the use of an ultrasound contrast agent can reasonable supplement clinical TCD routine.

8 Literaturverzeichnis

- (1) Aaslid, R., Lindegaard, K.F., Sorteberg, W., Nornes, H. (1989). Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke*.1989; 20: 45-52.
- (2) Alexandrov, A.V., Demchuck, A.M., Wein, T.H., Grotta, J.C. (1999). Yield of transcranial Doppler in acute cerebral ischemia. *Stroke*. 1999; 30:1604-1609.
- (3) Bakker, S.L.M., de Leeuw, F-E., de Groot, J.C., Hofman, A., Koudstaal, P.J., Breteler, M.M.B. (1998). Cerebral vasomotor reactivity and cerebral white matter lesions in the elderly. *1999 American Academy of Neurology, Volume 52(3), February 1999, pp 578-583.*
- (4) Becker, V.U., Hansen, H.C., Brewitt, U., Thie, A. (1996). Visually Evoked Cerebral Blood Flow Velocity Changes in Different States of Brain Dysfunction *Stroke*. 1996;27:446-449.
- (5) Bellner, J., Romner, B., Reinstrup, P., Kristiansson, K-A., Ryding, E., Brandt, L.(2003). Transcranial doppler sonography pulsatility index (PI) reflects intracranial pressure (ICP). *Surg neurol* 2004; 62:45-51.
- (6) Castellani, S., Bacci, M., Ungar, A., Prati, P., Di Serio, C., Geppetti, P., Masotti, G., Sernerri, G.G.N., Gensini, G.F. (2006) Abnormal pressure passiv dilatation of cerebral arterioles in the elderly with isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2006; 48: 1143-1150.
- (7) Chan, K.H., Miller, J.D., Dearden, N.M. (1992). Intracranial blood flow velocity after head injury: relationship to severity of injury, time, neurological status and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 Sep; 55(9): 787-91.
- (8) Chesnut, R.M., Marshall, L.F., Klauber, M.R., Blunt, B.A., Baldwin, N., Eisenberg, H.M., Jane, J.H., Marmarou, A., Foulkes, M.A. (1993). The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma* 34[2]; 216-22.
- (9) Cosgrove, D. (2006). Ultrasound contrast agents: an overview. *European Journal of Radiology* 60 (2006) 324-330.
- (10) Czosnyka, M., Smielewski, P., Kirkpatrick, P., Menon, D.K., Pickard, J.D. (1996). Monitoring of cerebral autoregulation in head-injured patients. *Stroke*.1996;27:1829-34.
- (11) Czosnyka, M., Smielewski, P., Piechnik, S., Steiner, L.A., Pickard, J.D. (2001). Cerebral autoregulation following head injury. *J Neurosurg* 2001; 95: 756-63.
- (12) Czosnyka, M., Smielewski, P., Piechnik, S., Pickard, J.D. (2002). Clinical significance of cerebral autoregulation. *Acta Neurochir Suppl*. 2002; 81: 117-9.
- (13) Demchuck, A.M., Christou, I., Wein, T.H., Felberg, R.A., Malkoff, M., Grotta, J.C., Alexandrov, A.V. (2000). Specific transcranial Doppler flow findings related to the presence and site of arterial occlusion. *Stroke*. 2000; 31: 140-146.

-
- (14) Diel, R.R., Berlit, P. Funktionelle Doppler-Sonographie in der Neurologie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1. Auflage.
- (15) Diehl, R.R., Linden, D., Lücke, D., Berlit, P. (1995). Phase relationship between cerebral blood flow velocity and blood pressure: A clinical test of autoregulation. *Stroke*;26:1801-1804.
- (16) Diehl, R.R., Linden, D., Lücke, D., Berlit, P. (1997). Spontaneous blood pressure oscillations and cerebral autoregulation. *Clinical Autonomic Research* 1998, 8:7-12.
- (17) Droste, D.W., Jürgens, R., Weber, S., Tietje, R., Ringelstein, E.B. (2000). Benefit of echocontrast-enhanced transcranial color-coded duplex ultrasound in the assessment of intracranial collateral pathways. *Stroke* 31: 920-923.
- (18) Enevoldsen, E.M., Jensen, F.T. (1978). Autoregulation and CO₂ responses of cerebral blood flow in patients with severe head injury. *J Neurosurg.* 1978; 48: 689-703.
- (19) Forsberg, F., Liu, J.B., Burns, P.N., Merton, D.A., Goldberg, B.B. (1994). Artifacts in ultrasound contrast agent studies. *J Ultrasound Med* 13:357-65.
- (20) Fürst, G., Sitzer, M., Hofer, M., Steinmetz, H., Hackländer, T.H., Mödder, U. (1995). Kontrastmittelverstärkte farbkodierte Duplexsonographie hochgradiger Carotisstenosen. *Ultraschall Med* 16:140-4.
- (21) Goertler, M., Kross, R., Baeumer, M., Jost, S., Grote, R., Weber, S., Wallesch, C-W. (1998). Diagnostic impact and prognostic relevance of early contrast-enhanced transcranial color-coded duplex sonography in acute stroke. *Stroke.* 1998; 29:955-962
- (22) Gosling, R.G., King, D.H. (1974). Aterial assessment by Doppler-shift ultrasound. *Proc. Roy. Soc. Med.*67:447-449.
- (23) Halsey, JH. (1990). Effect of emitted power on waveform intensity in transcranial Doppler. *Stroke* 1990; 21; 1573-1578.
- (24) Hashimoto, H., Etani, H., Naka, M., Kinoshita, N., Nukada, T. (1992). Assessment of the rate of successful transcranial Doppler recording through the temporal windows in Japanese with spezial reference to aging and sex. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 1992 Feb; 29(2): 119-22.
- (25) Haubrich, C., Kruska, W., Diehl, R.R., Möller-Hartmann, W., Klötzsch, C. (2003). Dynamic autoregulation testing in patients with Middle Cerebral Artery stenosis. *Stroke* 2003;34 ;1881-1885.
- (26) Haubrich, C., Klemm, A., Diehl, R.R., Möller-Hartmann, W., Klötzsch, C. (2004). M-wave analysis and passive tilt in patients with different degrees of carotid artery disease. *Acta Neurol Scand* 2004: 109: 210-216.
- (27) Hillmann, A. (2002). Untersuchung zur klinischen Anwendung eines multimodalen Monitorings bei neurochirurgischen komatösen Intensivpatienten. *Med. Dissertationsschrift, Universität Halle-Wittenberg.*

-
- (28) Hilz, J.M., Stemper, B., Heckmann, J.G., Neundörfer, B. (2000). Mechanismen der zerebralen Autoregulation, Untersuchungsverfahren und Beurteilung mittels transcranieller Doppler-Sonographie. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 2000; 68: 398-412.
- (29) Immink, R.V., van den Born, B-J.H., van Montfrans, G.A., Koopmans, R.P., Karemaker, J.M., van Lieshout, J.J. (2004). Impaired cerebral autoregulation in patients with malignant hypertension. *Circulation* 2004;110; 2241-2245.
- (30) Imink, R.V., van Montfrans, G.A., Stam, J., Karemaker, J.M., Diamant, M., van Lieshout, J.J. (2005). Dynamic cerebral autoregulation in acute lacunar and middle cerebral artery territory ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36; 2595-2600.
- (31) Jarquin-Valdivia, A.A., McCartney, J., Palestrant, D., Johnston, SC., Gress, D. (2004). The thickness of the temporal squama and its implication for transcranial sonography. *J Neuroimaging*.2004 Apr; 14(2): 139-42.
- (32) Kaps, M., Damian, M.S., Teschendorf, U., Dorndorf, W. (1990). Transcranial doppler ultrasound findings in middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. 1990; 21: 532-537.
- (33) Kaps, M., von Reutern, M.G., Stolz, E. *Ultraschall in der Neurologie* 2005. Thieme Verlag Stuttgart; 2. Auflage.
- (34) Koch, C. (2001). Thermische Wirkungen von Ultraschall. *Ultraschall in Med* 2001; 22: 146-152.
- (35) Kroppenstedt, S.N. (2003). Die Bedeutung des zerebralen Perfusionsdruckes in der Behandlung des schweren Schädel-Hirn-Traumas- Eine tierexperimentielle Studie. *Med. Habilitationsschrift, Universität Berlin*.
- (36) Lang, E.W., Diehl, R., Mehdorn, M. (2001). Cerebral autoregulation testing after aneurysmal subarachnoidal hemorrhage: The phase relationship between arterial blood pressure and cerebral blood flow velocity. *Crit Care Med* 2001; Vol 29; No 1.
- (37) Lang, E.W., Mehdorn, H.M., Dorsch, N.W.C., Czosnyka, M. (2008). Continuous monitoring of cerebrovascular autoregulation: a validation study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 583-586.
- (38) Larsen, F.S., Olsen, K.S., Hansen, B.A., Paulson, O.B., Knudsen, G.M. (1994). Transcranial doppler is valid for determination of the lower limit of cerebral blood flow autoregulation. *Stroke* 1994 Oct;25(10):1985-8.
- (39) Lavinio, A., Schmidt, E.A., Haubrich, C., Smielewski, P., Pickard, J.D., Czosnyka, M. (2007). Noninvasive evaluation of dynamic cerebrovascular autoregulation using finapres plethysmograph and transcranial doppler. *Stroke*. 2007; 38: 402-404.
- (40) Lee, K.Y., Young, H.S., Jong, S.B., Gyung, W.K., Jin-Soo, K.(2000). Arterial pulsatility as an index of cerebral microangiopathy in diabetes. *Stroke* 2000; 31; 1111-1115.

-
- (41) Lemor, R. (2001). Nicht-invasive Kontrolle thermischer Therapien mit Hilfe des Ultraschalls: Untersuchungen am Beispiel der Lasertherapie. *Dissertationsschrift, Humboldt-Universität Berlin*.
- (42) Lewis, M.P., Rosenfeld, J.V., Diehl, R.R., Mehdorn, H.M., Lang, E.W. (2008). Phase shift and correlation coefficient measurement of cerebral autoregulation during deep breathing in traumatic brain injury (TBI). *Acta Neurochir (Wien) (2008) 150: 139-147*.
- (43) Lorenz, M.W., Gonzales, M., Lienerth, C., Loesel, N.R.; Thölen, N., Sitzer, M. (2007). Influence of temporal insonation window quality on the assessment of cerebral autoregulation with transcranial doppler sonography. *Ultrasound Med Biol. 2007 Jun 1*.
- (44) Marinoni, M., Ginanneschi, A., Forleo, P., Amaducci, L. (2003). Technical limits in transcranial Doppler recording: inadequate acoustic windows. *Ultrasound in Med & Biol 1997. Vol.23, No. 8;1275-1277*.
- (45) Marcus, R., Peritz, E., Gabriel, K.G. (1976). On closed testing procedures with special reference to ordered analysis of variance. *Biometrika 1976; 63: 656-660*.
- (46) Mascia, L., Andrews, P.J., McKeating, E.G., Souter, M.J., Merrick, M.V., Piper, I.P. (2000). Cerebral blood flow and metabolism in severe brain injury: the role of pressure autoregulation during cerebral perfusion pressure management. *Intensive Care Med 2000; 26: 202-5*.
- (47) Masdeu, J.C., Irimia, P., Asenbaum, S., Bogouslavsky, J., Brainin, M., Chabriat, H., Herholz, K., Markus, H.S., Martinez-Vila, E., Niedrekorn, K., Schellinger, P.D., Seitz, R.J. (2006). EFNS guideline on neuroimaging in acute stroke. Report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology 2006; 13: 1271-1283*.
- (48) Melany, M.L., Grant, E.G., Farooki, S., McElroy, D., Kimme-Smith, B.S. and C. (1999). Effect of US Contrast Agents on Spectral Velocities: In Vitro Evaluation. *Radiology. 1999; 211: 427-431*.
- (49) Michenfelder, J.D., Theye, R.A. The effects of profound hypocapnia and dilutional anaemia on canine cerebral metabolism and blood flow. *Anaesthesiology 31 (1969):449-455*.
- (50) Molina, C. Sabin, J.A., Montaner, J., Rovira, A., Abilleira, S., Codina, A. (1999). Impaired cerebrovascular reactivity as a risk marker for first-ever lacunar infarction: a case-control study. *Stroke 30 (1999); 2296-2301*.
- (51) Mora B.N., Carman G.J., Allman J.M. (1989). In vivo functional localization of the human visual cortex using positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Trends Neurosci. 1989;12:282-284*.
- (52) Novak, V., Chowdhary, A., Farrar, B., Nagaraja, H., Braun, J., Kanard, R., Novak, P., Slivka, A. (2003). Altered cerebral vasoregulation in hypertension and stroke. *Neurologie 2003;60:1657-1663*.

-
- (53) Otis, S., Rush, M., Boyajian, R.V.T.R. (1995). Contrast-enhanced transcranial imaging. Results of an American Phase-II study. *Stroke* 2005; 26:203-209.
- (54) Paulson O.B., Strandgaard, S., Edvinsson, L. (1990). Cerebral autoregulation. *Brain Metab Rev* 2:161-192.
- (55) Panczel, G., Bonoczk, P., Voko, Z., Spiegel, D., Nagy, Z. (1999). Impaired vasoreactivity of the basilar artery system in patients with brainstem lacunar infarcts. *Cerebrovasc. Dis.* 9 (1999); 218-223.
- (56) Panczel, G., Daffertshofer, M., Ries, S., Spiegel, D., Hennerici, M. (1999). Age and stimulus dependency of visually evoked cerebral blood flow responses. *Stroke* 1999; 30: 619-623.
- (57) Paulson, O.B. (2002). Blood-brain barrier, brain metabolism and cerebral blood flow. *European Neuropsychopharmacology* 12; 6: 495-501.
- (58) Phelps M.E., Kuhl D.E., Mazziott J.C. (1989). Metabolic mapping of the brain's response to visual stimulation: studies in humans. *Science.* 1981;211:1445-1448.
- (59) Piechnik, S.K., Yang, X., Czosnyka, M., Smielewski, P., Fletcher, S.H., Jones, A.L., Pickard, J.D. (1999). The continuous assessment of cerebrovascular reactivity: A validation of the method in healthy volunteers. *Anaesth Analg* 89:944-9.
- (60) Pindzola, R.R., Balzer, J.R., Nemeto, E.M., Goldstein, S., Yonas, H. (2001). Cerebrovascular Reserve in Patients With Occlusive Disease Assessed by Stable Xenon-Enhanced CT Cerebral Blood Flow and Transcranial Doppler. *Stroke* 2001;32; 1811-1817.
- (61) Poeck, K., Hacke, W. (2006). Neurologie. 12. Auflage Springer Medizin Verlag Heidelberg; 166-172.
- (62) Postert, T., Federlein, J., Przuntek, H., Büttner, T. (1997). Insufficient and absent acoustic temporal bone window: potential and limitations of transcranial contrast-enhanced color-coded sonography and contrast-enhanced power-based sonography. *Ultrasound in Med & Biol.* 1997. Vol. 23, No 6; 857-862.
- (63) Reinhard, M., Müller, T., Guschelbauer, B., Timmer, J., Hetzel, A. (2003a). Transfer function analysis for clinical evaluation of dynamic cerebral autoregulation – a comparison between spontaneous and respiratory-induced oscillations. *Physiol. Meas.* 24 (2003) 27-43.
- (64) Reinhard, M., Müller, T., Guschelbauer, B., Timmer, J., Hetzel, A. (2003b). Dynamic cerebral autoregulation and collateral flow patterns in patients with severe carotid stenosis or occlusion. *Ultrasound in Med. & Biol.* 19; 8: 1105-13.
- (65) Reinhard, M., Roth, M., Müller, T., Czosnyka, M., Timmer, J., Hetzel, A. (2003c). Cerebral Autoregulation in Carotid Artery Occlusive Disease Assessed From Spontaneous Blood Pressure Fluctuations by the Correlation Coefficient Index. *Stroke* 2003;34;2138-2144.

-
- (66) Ringelstein, E.B., Sievers, C., Ecker, S., Schneider, P.A., Otis, S.M. (1988). Noninvasive assessment of CO₂-induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal carotid artery occlusions. *Stroke* 1988;19 ; 963-969.
- (67) Rohrberg, M., Brodhun, R., 2001. Measurement of Vasomotor Reserve in the Transcranial Doppler-CO₂-Test Using an Ultrasound Contrast Agent (Levovist). *Stroke* 2001; 23; 1298-13.
- (68) Rostrup, E., Larsson, H.B.W., Toft, P.B., Garde, K., Henriksen, O. (1995) Signal changes in gradient echo images of human brain induced by hypo- and hyperoxy. *NMR Biomed* 8(1995):41-47.
- (69) Saqqur, M., Hill, M.D., Alexandrov, A.V., Roy, J., Schebel, M., Krol, A., Garami, Z., Shuaib, A., Demchuck, A.M. (2006). Derivation of power M-mode transcranial Doppler criteria for angiographic proven MCA occlusion. *J Neuroimaging*. 2006 Oct; 16(4): 323-8.
- (70) Schmidt, E.A., Piechnik, S.K., Smielewski, P., Raabe, A., Matta, B.F., Czosnyka, M. (2003). Symmetry of cerebral hemodynamic indices derived from bilateral transcranial doppler. *J Neuroimaging* 2003; 13: 248-54.
- (71) Sitzer, M. (2003). Endotheliale Dysfunktion, gestörte Autoregulation, intraluminale Thrombose. Was führt zur zerebralen Mikroangiopathie?
www.cardiovasc.de/hefte/2003/08/30.htm.
- (72) Soehle, M., Czosnyka, M., Pickard, J.D., Kirkpatrick, P.J. (2004). Continuous assessment of cerebral autoregulation in subarachnoid hemorrhage. *Anaesth Analg* 2004; 98: 1133-9.
- (73) Soehle, M., Chatfield, D.A., Czosnyka, M., Kirkpatrick, P.J. (2007). Predictive value of initial clinical status, intracranial pressure and transcranial Doppler pulsatility after subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2007; 149: 575-583.
- (74) Steinmeier, R., Laumer, R., Bondar, I., Priem, R., Fahlbusch, R. (1993). Cerebral hemodynamics in subarachnoid hemorrhage evaluated by transcranial doppler sonography. Part 2. Pulsatility indices: Normal reference values and characteristics in subarachnoid hemorrhage. *Congress of Neurological Surgeons*. 1993 July; 33(1): 10-19.
- (75) Strebel, S., Lam, A., Matta, B., Mayberg, T.S., Aaslid, R., Newell, D.W. Dynamic and static autoregulation during isoflurane, desoflurane and propofol anaesthesia. *Anaesthesiology*.1995;83:66-76
- (76) Terborg, C., Gora, F., Weiller, C., Röther, J. (2000). Reduced Vasomotor Reactivity in Cerebral Microangiopathy: A Study With Near-Infrared Spectroscopy and Transcranial Doppler Sonography. *Stroke* 2000; 31; 924-929.
- (77) Uggowitz, M.M., Kugler, C., Riccabona, M., Klein, G.E., Leber, K., Simbrunner, J., Quehenberger, F. (1999). Cerebral arteriovenous malformations: Diagnostic value of

-
- echo-enhanced transcranial Doppler sonography compared with angiography. *Neuroradiol* 20:101-106.
- (78) Vajramani, G.V., Chandramouli, B.A., Jajakumar, P.N., Kolluri, S. (1999). Evaluation of posttraumatic vasospasm, hyperaemia and autoregulation by transcranial colour-coded duplex sonography. *Br J Neurosurg* 13:468-473.
- (80) Vriens, E.M., Kraaier, V., Musbach, M., Wienke, G.H., van Huffelen, A.C. (1989). Transcranial pulsed doppler measurements of blood velocity in the middle cerebral artery: Reference values at rest and during hyperventilation in healthy volunteers in relation to age and sex. *Ultrasound in Med. & Biol.*1989; 15(1); 1-8
- (81) Widder, B., Görtler, M. (2004). Doppler- und Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien, 6.Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- (82) Yundt, K.D., Grubb, R.L., Diringer, M.N., Powers, W.J. (1998). Autoregulatory vasodilatation of parenchymal vessels is impaired during cerebral vasospasm. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18: 419-24.
- (83) Zanette, E.M., Fieschi, C., Bozzao, L., Roberti, C., Toni, D., Argentino, C., Lenzi, G.L. (1989). Comparison of cerebral angiography and transcranial Doppler sonography in acute stroke. *Stroke* 1989; 20: 899-903.
- (84) Zhang, R., Zuckerman, J.H., Giller, C.A., Levine, B.D.(1998). Transfer function analysis of dynamical cerebral autoregulation in humans. The American Physiological Society:H233-41.

9 Schriftliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

„ Validität der Bestimmung der cerebralen Autoregulation mittels transcranieller Doppler-Sonographie unter Verwendung des Ultraschallkontrastmittels Levovist® “

in der Klinik für Neurologie der Johann Wolfgang Goethe-Universitätsklinik Frankfurt am Main unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. med. Matthias Sitzer mit Unterstützung durch Dr. med. Matthias Lorenz ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Die vorliegende Arbeit wurde in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Ultrasound Med Biol. 2008 Mar; 34(3):345-53

M.W.Lorenz, N.Thölen, N.Loesel, C.Lienert, M.Gonzales, M.Humpich, W.Roelz, F.Dvorak

„ Assessment of cerebral autoregulation with transcranial Doppler sonography in poor bone windows using a constant infusion of an ultrasound contrast agent“

(Ort und Datum) (Unterschrift)

10 Danksagungen

Herrn Prof. Dr. med. Helmuth Steinmetz danke ich für die Möglichkeit, meine Promotionsarbeit an der von ihm geleiteten Klinik durchzuführen, seine Patienten stets als Probanden der Studie gewinnen zu dürfen und für die Bereitstellung der Räumlichkeiten.

Für die freundliche Überlassung des Themas danke ich Herrn Prof. Dr. med. Matthias Sitzer. Mein besonderer Dank gilt ihm für die große Unterstützung in der Vorbereitung auf die Präsentation der Studie auf einem internationalen Kongress durch zahlreiche Ratschläge, Anregungen und die ausführliche Beantwortung aller aufkommenden Fragen und Probleme.

Herrn Dr. med. Matthias Lorenz danke ich für die hervorragende Betreuung und die ausgezeichnete Organisation der Studie die ein optimales Arbeiten ermöglicht hat. Weiterhin danke ich ihm sehr für die unermüdliche Bereitschaft sich jederzeit für alle auftretenden kleinen und großen Probleme Zeit zu nehmen. Ohne den immer möglichen und häufig genutzten telefonischen Hilferuf wäre die Arbeit ungleich schwerer gewesen.

Weiterhin danke ich allen Mitarbeitern der Neurologie der J.W.G.-Universität, die mich in meiner Probandensuche so freundlich unterstützt haben. Ganz besonders danken möchte ich Frau Dr. med. Waltraud Rölz und Herrn Dr. med. Jun-Suk Kang, die mich äußerst geduldig in die Untersuchungstechnik der transcranielle Doppler-Sonographie eingeführt und bei der Probandensuche geholfen haben.

Ebenfalls danke ich der Bayer Schering Pharma (früher Schering, Berlin, Deutschland) für die finanzielle Unterstützung der Studie durch die kostenlose Abgabe eines Teils des verwendeten Kontrastmittels Levovist®. Ebenso danke ich der Dr. Paul und Cilli Weill-Stiftung sowie der Heinrich und Fritz Riese-Stiftung für die Spende eines Geräterollwagens sowie einer Perfusorpumpe.

Ein großer Dank gilt natürlich auch allen Patienten der Neurologie, die sich bereit erklärten unentgeltlich an der Studie teilzunehmen.

Schließlich möchte ich mich bei meiner Familie und bei meinen Freunden bedanken, die mich sowohl bei meinem Medizinstudium als auch bei dieser Arbeit jederzeit und in jeder Form unterstützt haben, und ohne die nichts davon möglich gewesen wäre.

Anhang

(1) Objektive Erfassung der Hüllkurvenartefakte

Wie bereits im Text (siehe S. 36) beschrieben, wurde zur objektiven Erfassung der Hüllkurvenartefakte die Frequenz der Hüllkurveneinbrüche durch ein spezielles Softwareprogramm berechnet (TCDQ V1.9, geschrieben von Stephan Theiss). Bei einer Auflösung der TCD-Hüllkurve von 100 Messungen/sec erkennt dieses Programm nach festgelegten Kriterien Einbrüche in der Hüllkurve und ermittelt anschließend für jede Messung separat den Mittelwert der Hüllkurveneinbrüche für ein jeweils 10-sekündiges Messintervall.

Grundlage zur Definition eines Hüllkurveneinbruchs sind die nachfolgenden dimensionslosen Parameter:

- Tiefe (Detektionsschwelle) δ_{\min} und
- Ähnlichkeitsbereich ε_{\max} der Randwerte.

Das Programm bewertet im Verlauf der Hüllkurve eine Änderung als Hüllkurveneinbruch, wenn die relative Senkung der Hüllkurve an einer Stelle größer als δ_{\min} ist und die Randwerte weniger als ε_{\max} voneinander entfernt sind. Drei Positionen in der Hüllkurve, „l“ (links, zu der Zeit t_l), „m“ (Mitte, zu der Zeit t_m) und „r“ (rechts, zu der Zeit t_r) werden bestimmt und definieren einen Hüllkurveneinbruch, wenn das Folgende zutrifft:

- Position l und r liegen innerhalb ε_{\max} /ihren 2-fachen Mittelwert,
- Position m unterscheidet sich vom Durchschnitt von l und r um mindestens dem δ_{\min} -fachen ihrer Mittelwerte und
- alle Positionen sind zeitweise weniger als 50ms voneinander entfernt.

Zur Bestimmung wurde ein festgesetzter Wert für δ_{\min} von 30% und von ε_{\max} von 10% verwendet.

(2) Informationsblatt für Patienten zur Teilnahme an unserer Studie

Messung der zerebralen Autoregulation mit und ohne Verwendung von Ultraschall-Kontrastmittel

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr,

wir möchten Sie einladen, an unserer Studie „Messung der zerebralen Autoregulation mit und ohne Verwendung von Ultraschall-Kontrastmittel“ teilzunehmen.

Die sogenannte zerebrale Autoregulation (im weiteren Sinne) umfasst die Leistung, die zerebrale Perfusion weitgehend unabhängig von Umgebungsvariablen den Erfordernissen anzupassen. Die Autoregulation bzw. deren Störung spielt bei einer ganzen Reihe zerebrovaskulärer Erkrankungen eine wichtige Rolle, so z.B. bei Schlaganfällen, Stenosen der hirnversorgenden Gefäße und bei den zerebralen Mikroangiopathien.

Mittels transkranieller Dopplersonografie (TCD) ist es möglich, die Flussgeschwindigkeit in den grossen basalen Hirnarterien nichtinvasiv und mit hoher zeitlicher Auflösung zu messen. Damit bietet diese Methode ausgezeichnete Voraussetzungen, die schnellen und geringamplitudigen Reaktionen bei verschiedenen Vorgängen der zerebralen Autoregulation zu erfassen.

Ein wichtiger Störfaktor bei TCD-Messungen ist die Schallqualität, d.h. die Qualität des Ultraschallsignals, die bei älteren Patienten und Probanden durch anatomische Gegebenheiten (Dicke und Schalldichte der temporalen Knochenschuppe) mitunter deutlich eingeschränkt ist. Mittels Dauerinfusion von Ultraschall-Kontrastmittel kann die Schallqualität entscheidend verbessert werden. Dadurch hoffen wir, die Anwendbarkeit und Genauigkeit dieser wichtigen Methode entscheidend verbessern zu können.

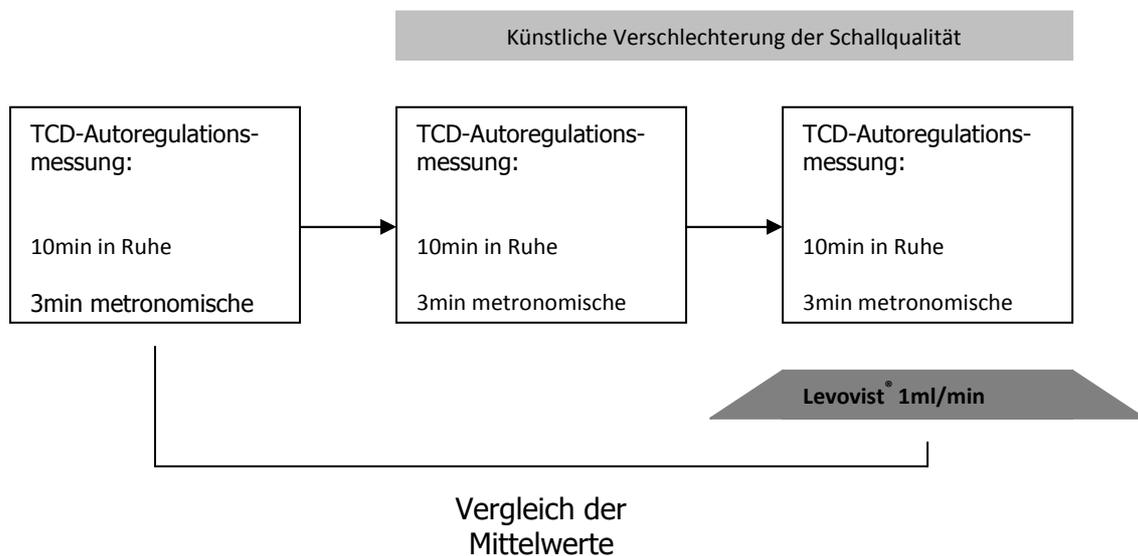
Natürlich muss zuerst untersucht werden, ob die Verwendung des Ultraschall-Kontrastmittels die gleichen Messwerte liefert, oder ob die Werte dadurch verfälscht werden. Das zu untersuchen ist Gegenstand dieser Studie.

Untersuchungsablauf

Am Beginn der Untersuchung werden mithilfe einer speziellen Halterung zwei Ultraschallsonden seitlich an Ihrem Kopf befestigt. Diese werden justiert, um ein sauberes Signal zu erhalten. Ihr Blutdruck wird mithilfe einer kleinen Manschette an einem Finger gemessen, vor und nach jeder Einzelmessung zusätzlich am Oberarm. Über ein kurzes Mundstück kann ggf. die CO₂-Konzentration in Ihrer Atemluft gemessen werden.

Nun werden spontan auftretende Blutdruckschwankungen und deren Auswirkungen auf die Gehirndurchblutung untersucht. Dazu wird einfach Blutdruck und Hirndurchblutung über während einer 10 Minuten dauernden Ruhephase abgeleitet. Danach werden Sie gebeten, für 3 Minuten regelmäßige Atemzüge zu machen, wodurch die Blutdruckschwankungen besser vorhersagbar werden.

Dieser Untersuchungsteil wird nach der ersten Messung identisch wiederholt, nachdem auf einer Seite ein Stück Aluminiumfolie zwischen TCD-Sonde und Kopfhaut gelegt wird. Dadurch wird die Schallqualität gezielt verschlechtert, und der Einfluss dieser Verschlechterung auf das Messergebnis kann untersucht werden. Anschliessend bekommen Sie über einen venösen Zugang ein Ultraschall-Kontrastmittel (Levovist®) als über etwa 15min als Dauerinfusion appliziert, und die Messung wird erneut wiederholt (siehe Abbildung).



Informationen zur Prüfsubstanz

Das verwendete Ultraschall-Kontrastmittel Levovist® ist seit langem für Unterschalluntersuchungen und insbesondere für TCD-Messungen zugelassen. Es besteht aus Galaktose, einem einfachen Zuckermolekül, das im Blut kleinste Bläschen ("Microbubbles") bildet, die Ultraschall besser reflektieren als die Blutkörperchen. Das Ultraschall-Kontrastmittel ist eine völlig andere Substanz als z.B. iodhaltige Kontrastmittel, die bei Röntgenuntersuchungen verwendet werden. Kontrastmittelreaktionen, wie sie bei diesen Substanzen selten auftreten, brauchen Sie deshalb nicht zu fürchten.

Mögliche Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen

In zeitlichem Zusammenhang mit der Injektion von Levovist® wurden bisher gelegentlich ein vorübergehendes Wärme- oder Kältegefühl an der Injektionsstelle oder geringe Schmerzen an der Injektionsstelle beschrieben. In Einzelfällen sind vorübergehende Geschmacksempfindungen, vorübergehende leichte Übelkeit und Schwindel, vorübergehende leichtgradige Kopfschmerzen oder transiente Hauterscheinungen aufgetreten.

Da Sie das Ultraschall-Kontrastmittel intravenös verabreicht bekommen, kann – wie bei jeder Blutentnahme oder Injektion - gelegentlich ein kleiner Bluterguss an der Einstichstelle und sehr selten eine leichte unkomplizierte Venenentzündung auftreten.

Datenschutz

Sie erklären sich mit der Aufzeichnung der im Rahmen der Studie erhobenen Krankheitsdaten und Meßdaten und ihrer anonymisierten Weitergabe zu Zwecken der Datenauswertung und wissenschaftlicher Publikationen einverstanden. Ausserdem ist gesetzlich vorgeschrieben, im unwahrscheinlichen Fall eines sogenannten "unerwünschten Ereignisses" (z.B. einer schweren Nebenwirkung) Daten über Ihre Gesundheit an die Ethikkommission und die Behörden weiterzugeben, allerdings in verschlüsselter Form. Ihre Studienteilnahme setzt Ihr Einverständnis darin voraus.

Ethikkommission und Versicherungsschutz

Diese Studie wurde, besonders in Hinblick auf mögliche Risiken, von der Ethikkommission der Universitätsklinik Frankfurt begutachtet und zustimmend bewertet. Die Verantwortung verbleibt jedoch beim Studienleiter.

Für alle Patienten besteht zum Ausgleich eines Vermögensschadens infolge einer studienbedingten Gesundheitsschädigung der für klinische Prüfungen gesetzlich vorgeschriebene Versicherungsschutz. Bei Verdacht auf einen studienbedingten Gesundheitsschaden ist der behandelnde Prüfarzt sofort zu benachrichtigen, damit dieser in Ihrem Auftrag die Versicherung informieren kann. Sie können erwarten, dass Sie eine Abschrift der Meldung erhalten. Sie können die Versicherung auch selbst informieren. Die Versicherung wurde bei der Firma Gerling (Allgemeine Versicherungs-AG, Gereonshof 8, 50597 Köln) abgeschlossen, mit der Versicherungs-Nummer 70-5632242-1.

Die Versicherungsbedingungen wurden ausgehändigt. Auf die §§ 6 (Leistungen) und 11 und 14 (Obliegenheiten) wird besonders hingewiesen.

Freiwilligkeit

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie können Ihr Einverständnis jederzeit, auch ohne Angabe der Gründe zurückziehen und haben dadurch keine Nachteile zu befürchten. Eine Beendigung Ihrer Studienteilnahme durch den Prüfarzt ist unter bestimmten Umständen möglich, ohne Ihr Einverständnis einzuholen. Die Gründe hierfür werden Ihnen bekanntgegeben.

Falls Sie noch Fragen haben, zögern Sie bitte nicht, uns anzusprechen, wir nehmen uns gerne Zeit, um die Untersuchungen zu erklären.

Ansprechpartner:	Dr. M. Lorenz,	Tel.: 069-6301-5490
	PD Dr. M. Sitzer,	Tel.: 069-6301-5942

(3) Einverständniserklärung für Patienten zur Teilnahme an unserer wissenschaftlichen Studie

Messung der zerebralen Autoregulation mit und ohne Verwendung von Ultraschall-Kontrastmittel

Name des Teilnehmers: _____

Patienten-Nr.: KM _____

Ich bin von Herrn/Frau Dr. ausführlich und verständlich über den Sinn und Zweck der o.g. Studie, über mögliche Belastungen und Risiken, sowie über das Wesen, die Bedeutung und die Tragweite der klinischen Prüfung sowie die sich für mich ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Aufklärung und dieser Einverständniserklärung gelesen und verstanden. Auftretende Fragen wurden mir vom Prüfarzt verständlich und ausreichend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, Fragen zu stellen und mich zu entscheiden.

Ich werde den ärztlichen Anforderungen, die für die Durchführung der Studie erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Über den Abschluss einer Versicherung bin ich informiert worden.

Eine Kopie der Aufklärung und der Einverständniserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Prüfarzt.

Frankfurt, den / /

.....

Unterschrift des Arztes

.....

Unterschrift des Patienten

(4) Erklärung zum Datenschutz für Patienten zur Teilnahme an unserer wissenschaftlichen Studie

Messung der zerebralen Autoregulation mit und ohne Verwendung von Ultraschall-Kontrastmittel

Name des Teilnehmers: _____

Patienten-Nr.: KM_____

Ich bin mit der Aufzeichnung der im Rahmen der Studie an mir erhobenen Krankheitsdaten und ihrer anonymisierten Verwendung, z. B. für Veröffentlichungen einverstanden.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, in Papierform und auf elektronischen Datenträgern an der Neurologischen Klinik der J. W. Goethe-Universität aufgezeichnet werden. Im unwahrscheinlichen Falle unerwünschter Ereignisse (z.B. schwerer Nebenwirkungen), dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) an die zuständige Ethikkommission, an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), sowie von diesem an die Europäische Datenbank weitergegeben werden.

Frankfurt, den //

.....

Unterschrift des Arztes

.....

Unterschrift des Patienten