

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Professor Dr. med. S. Zierz)

Sonographische Charakterisierung der zerebralen Hämodynamik bei Patienten mit Verschluss der Arteria carotis interna

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Ole Hensel
geboren am 24.07.1974 in Templin

Gutachter:

1. Prof. Dr. Stephan Zierz
2. Prof. Dr. José Manuel Valdueza, Bad Segeberg
3. Prof. Dr. Stephan Schreiber, Brandenburg

04.07.2017

10.09.2018

Referat

Zielsetzung Nach Verschluss einer Arteria carotis interna (ACI) wird in den meisten Fällen Blut über Kollateralen in das Karotisstromgebiet geleitet. Im Falle unzureichender Kollateralgefäße und damit niedrigem zerebralen Perfusionsdruck sinkt autoregulatorisch der zerebrovaskuläre Widerstand, sodass der zerebrale Blutfluss ansteigen kann. Diese Kompensationsmechanismen sollen bei Patienten mit ACI-Verschluss untersucht und mit sonographischen Messgrößen charakterisiert werden. Ziel der Arbeit ist es, diejenigen Patienten zu identifizieren, deren zerebrale Hämodynamik besonders gestört ist.

Methoden Bei 17 männlichen Patienten mit einseitigem ACI-Verschluss wurden Kollateralflüsse, Strömungsstörungen und Durchmesser hirnversorgender Arterien erfasst. Außerdem wurden die mittlere Flussgeschwindigkeit (MFV), der Resistance-Index (RI), die systolische Anstiegszeit, die Amplitude der Flussgeschwindigkeiten sowie der zerebrale Blutfluss (CBF) ermittelt. Dopplersonographisch wurden die Hypokapnie- und die Hyperkapnie-Reaktivität in der ipsi- und kontralateralen Arteria cerebri media (ACM) bestimmt. Die Quotienten aus ipsi- und kontralateralem RI bzw. Hyperkapnie-Reaktivitäten wurden zur Bewertung der Kollateraleffizienz berechnet. Hirninfarkte wurden unter Beachtung der Grenzzonenvariabilität beurteilt.

Ergebnisse Extrakraniell und in den proximalen Segmenten der Arteria cerebri anterior (ACA) war die MFV erhöht, in der ACM und in der Arteria cerebri posterior (ACP) waren sie vermindert. Die RI waren überwiegend vermindert. Der CBF betrug 514 ± 137 ml/min, wobei 74% über die kontralaterale ACI und 27% über beide Vertebralarterien ins Gehirn gelangten. Ein Kollateralfluss über die Arteria communicans anterior (AcoA) in die ipsilaterale ACM bestand bei 82% der Patienten. Mindestens ein Grenzzoneninfarkt lag bei 86% der Patienten vor. Die Hypokapnie-Reaktivitäten waren ipsilateral normal und kontralateral erhöht. Die Hyperkapnie-Reaktivitäten waren beidseitig erniedrigt und korrelierten miteinander. RI, Hyperkapnie-Reaktivität und CBF korrelieren jeweils im Trend miteinander. Die Quotienten aus ipsi- und kontralateralen RI bzw. Hyperkapnie-Reaktivitäten waren normal.

Diskussion Zur Beurteilung der zerebralen Hämodynamik nach ACI-Verschluss ist zuerst die Art der Kollateralversorgung zu klären. Nur die Kombination der sonographischen Messgrößen RI, Hyperkapnie-Reaktivität, CBF und Strömungsstörungen entlang der AcoA erlaubt eine sichere Beurteilung. Strömungsstörungen entlang der AcoA und die Quotienten von ipsi- und kontralateralen RI bzw. Hyperkapnie-Reaktivitäten kennzeichnen die Kollateraleffizienz. Ein auf diesen Messgrößen beruhender Algorithmus zur Beurteilung der hämodynamischen Beeinträchtigung nach ACI-Verschluss wird vorgeschlagen.

Hensel, Ole: Sonographische Charakterisierung der zerebralen Hämodynamik bei Patienten mit Verschluss der Arteria carotis interna. Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 59 Seiten, 2017

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Zerebraler Blutfluss	1
1.2	Verschluss der Arteria carotis interna (ACI)	4
1.3	Potentielle Kollateralen bei ACI-Verschluss	6
2	Zielstellung	9
3	Material und Methodik	9
3.1	Patienten und Kontrollen	9
3.2	Radiologische Bildgebung	10
3.3	Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien	11
3.4	Dopplersonographische Bestimmung der zerebrovaskulären Reaktivitäten	15
3.5	Datenauswertung	18
4	Ergebnisse	19
4.1	Charakterisierung der Patienten	19
4.2	Zerebrale Hämodynamik in Ruhe	19
4.3	Verwendete Kollateralen	24
4.4	Zerebrovaskuläre Reaktivitäten	27
4.4.1	Hypokapnie-Reaktivitäten	27
4.4.2	Hyperkapnie-Reaktivitäten	27
4.5	Quotientenbildung	28
4.6	Infarktareale	29
4.7	Nachuntersuchung	30
5	Diskussion	30
5.1	Einleitung	30
5.2	Zerebrale Blutfluss nach ACI-Verschluss	31
5.3	Durchmesser der hirnersorgenden Arterien	33
5.4	Verwendete Kollateralen	33
5.5	Resistance-Index (RI)	35
5.6	Zerebrovaskuläre Reaktivitäten	36
5.6.1	Hypokapnie-Reaktivitäten	39
5.6.2	Hyperkapnie-Reaktivitäten	40
5.7	Kollateraleffizienzen	41
5.8	Infarktareale	42
5.9	Charakterisierung der hämodynamischen Gefährdungsgrade	44
6	Zusammenfassung	44
7	Literaturverzeichnis	47
8	Thesen	59

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
A.	Arteria (Plural Aa. Arteriae)
A1-Segment	proximaler Abschnitt der Arteria cerebri anterior bis Abgang der Arteria communicans anterior
A2-Segment	Abschnitt der Arteria cerebri anterior nach Abgang der Arteria communicans anterior bis unterhalb des Corpus callosum
AB	Arteria basilaris
Abb.	Abbildung
ACA	Arteria cerebri anterior
ACC	Arteria carotis communis
ACE	Arteria carotis externa
ACI	Arteria carotis interna (siehe auch pACI und dACI)
ACM	Arteria cerebri media
AcoA	Arteria communicans anterior
AcoP	Arteria communicans posterior
ACP	Arteria cerebri posterior
AO	Arteria ophthalmica
AV	Arteria vertebralis
Carbogen®	Gasgemisch aus 5% CO ₂ und 95% O ₂
CBF	zerebraler Blutfluss (=cerebral blood flow) in ml/min, bei ACI-Verschluss Summe aus Blutfluss in kontralateraler pACI und beiden AV
CO ₂	Kohlendioxid
CT	Computertomographie
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
EDV	enddiastolische Flussgeschwindigkeit (= enddiastolic velocity) in cm/s
dACI	distale Arteria carotis interna, noch extrakraniell liegend
LMA	leptomeningeale Anastomosen
M1-Segment	Abschnitt der Arteria cerebri media von Beginn bis Aufteilung in die Hauptäste
M2-Segment	Abschnitt der Arteria cerebri media nach Aufteilung in die Hauptäste bis zur Insel
MFV	mittlere Flussgeschwindigkeit (= mean flow velocity) in cm/s
mRS	modifizierter Rankin-Score, Maß der Behinderung nach Schlaganfall
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale, gibt Schweregrad neurologischer Symptome nach einem Schlaganfall an
n.s.	nicht signifikant
O ₂	Sauerstoff

Abkürzung	Erklärung
P	Patient
P1a-Segment	proximale Arteria cerebri posterior bis Abgang der Arteria communicans posterior
P1b-Segment	Abschnitt der Arteria cerebri posterior nach Abgang der Arteria communicans posterior und auf den Schallkopf zugehende Flussrichtung
P2-Segment	Abschnitt der Arteria cerebri posterior mit vom Schallkopf weggehender Flussrichtung
pACI	proximale Arteria carotis interna, direkt am Abgang
PaCO ₂	arterieller CO ₂ -Partialdruck
pCO ₂	CO ₂ -Konzentration in der endtidalen Ausatemluft
PI	Pulsatilitäts-Index (= Gosling-Index)
PSV	Maximalsystolische Flussgeschwindigkeit (= peak systolic velocity) in cm/s
RI	Resistance-Index (= Pourcelot-Index)
SA	systolische Anstiegszeit von enddiastolischen Flussgeschwindigkeit (= EDV) bis zum Erreichen der maximalsystolischen Flussgeschwindigkeit (= PSV) in ms
SD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
TAV	Zeit-gemittelte Flussgeschwindigkeit (= time-average velocity)
TCD	transkranielle Dopplersonographie

1 Einleitung

Die häufigste Ursache für eine körperliche Behinderung ist der ischämische Schlaganfall. Der ischämische Schlaganfall beruht auf einem arteriellen Verschluss und einer daraus folgenden Minderversorgung des Hirngewebes mit Blut. Häufig liegt der Minderversorgung ein Verschluss der extrakraniellen Arteria carotis interna (ACI) zugrunde. Patienten mit erfolgreicher Kompensation eines ACI-Verschlusses bleiben asymptomatisch, Patienten mit gestörter Kompensation des ACI-Verschlusses erleiden Schlaganfälle. Aufgrund der Lage des Gehirnes unter der Schädeldecke lassen sich diese Kompensationsmechanismen nicht direkt darstellen. Deswegen wurden indirekte Messgrößen zur Charakterisierung der zerebralen Hämodynamik verwendet. Anhand eines Patientenkollektivs mit ACI-Verschluss sollen deren Kompensationsmechanismen dargestellt und die sonographischen Messgrößen kritisch hinterfragt werden.

1.1 Zerebraler Blutfluss

Der zerebrale Blutfluss (CBF) sorgt für die Bereitstellung von Nährstoffen und Sauerstoff, um den Struktur- und Funktionsstoffwechsel des Gehirnes aufrechtzuerhalten. Dazu gelangen über die beidseitig angelegten ACI und Arteria vertebrales (AV) (Abb. 1, 2) pro Minute 428–1096 ml Blut ins Gehirn [1]. Auf das Hirnvolumen normiert ist das ein CBF von 26–57 ml/100 g Gehirn/min [2]. Bei einem CBF unterhalb dieses Bereiches, wird der zerebrale Funktionsstoffwechsel reversibel geschädigt. Sinkt der CBF unter 20 ml/100 g Gehirn/min, gehen zerebrale Strukturen zugrunde.

Der CBF wird durch den zerebralen Perfusionsdruck angetrieben und durch den zerebrovaskulären Flusswiderstand reguliert (Formel 1, Abb. 16). Durch Umformungen und Anwendung des Gesetzes von Hagen-Poiseuille ergibt sich Formel 2.

$$\text{Zerebraler Blutfluss (CBF)} = \frac{\text{Zerebraler Perfusionsdruck}}{\text{Zerebrovaskulärer Flusswiderstand}} \quad (1)$$

$$= \frac{(\text{arterieller Blutdruck} - \text{intrakranieller Druck}) * \pi * \text{Gefäßradius}^4}{8 * \text{Gefäßlänge} * \text{Blutviskosität}} \quad (2)$$

Der zerebrale Perfusionsdruck ist die Differenz aus arteriellem Blutdruck und intrakranielltem Druck. Der zerebrovaskuläre Flusswiderstand wird vorwiegend vom Durchmesser der Arteriolen, präkapillären Sphinktern und Kapillaren (= zerebralen Widerstandsgefäßen) reguliert (beachte vierte Potenz in Formel 2). Die Widerstandsgefäße bilden zusammen mit den Neuronen und Astrozyten die neurovaskulären Einheiten. Die neurovaskulären Einheiten passen den Durchmesser der zerebralen Widerstandsgefäße und somit den CBF den Bedarf des Gehirnes an. Die neurovaskulären Einheiten registrieren den zerebralen Perfusionsdruck. Bei Schwankungen des Perfusionsdruckes wird der CBF durch die myogene Regulation (= zerebrale Autoregulation) konstant gehalten (Abb. 3A). Außerdem erhalten die neurovaskulären Einheiten sympathische oder parasympathische Signale (= neuronale Regulation). Neurovaskuläre Einheiten registrieren auch die Änderung des arteriellen CO₂-Partialdruckes (PaCO₂). Bei steigendem PaCO₂ infolge von Hirnaktivität dilatieren die zerebralen Widerstandsgefäße (= metabolische Regulation bzw. Bedarfsregulation, Abb. 3C und D). Die myogene, neuronale und metabolische Regulation steuern

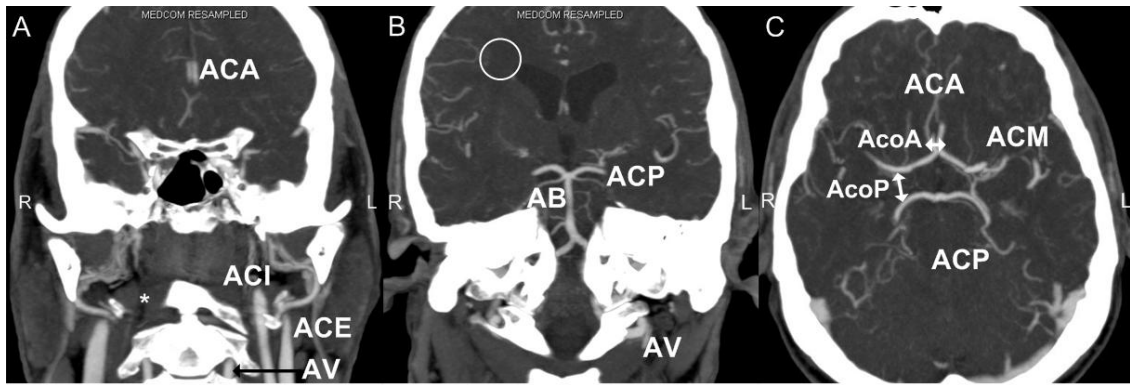


Abbildung 2: CT-angiographische Darstellung der hirnversorgenden Arterien. Darstellung der fehlenden ACI (* in A) rechts, der inneren Grenzzone (○ in B) und der primären Kollateralen Arteria comunicans anterior und Arteria comunicans posterior (↓ in C). Bilder mit freundlicher Genehmigung der Klinik für Diagnostische Radiologie, Universitätsklinikum Halle (Saale)

[11] und der nichtinvasive zerebrale Perfusionsdruck (nCPP nach [12]) vorgeschlagen. Beide Messgrößen wurden noch nicht unabhängig bestätigt, sie sind im klinischen Alltag noch nicht etabliert.

Als vom zerebrovaskulären Flusswiderstand abhängige Messgrößen werden Widerstandsindizes angesehen. Etablierte Widerstandsindizes sind der Resistance-Index (RI, Pourcelot-Index) und der Pulsatilitäts-Index (PI, Gosling-Index). Beide Indizes beruhen auf dem Verhältnis der maximalsystolischen (PSV) und enddiastolischen Flussgeschwindigkeiten (EDV). Das Verhältnis von PSV und EDV wird durch komplexe Prozesse beeinflusst. Die vom Herz ausgehenden Pulswellen werden an den Widerstandsgefäßen reflektiert und beim Zurücklaufen in Richtung Herz dämpfen sie die EDV. An dilatierten Widerstandsgefäßen werden weniger Pulswellen reflektiert, die EDV wird weniger gedämpft und die Pulsatilität ist niedriger. Bei Konstriktion der Widerstandsgefäße werden mehr Pulswellen reflektiert, die EDV wird stärker gedämpft und die Pulsatilität ist erhöht.

Als weitere vom zerebrovaskulären Flusswiderstand abhängige Messgröße wird die Hyperkapnie-Reaktivität angesehen. Die Hyperkapnie-Reaktivität beschreibt die Änderung des Blutflusses bzw. der Flussgeschwindigkeit bei Zunahme des PaCO_2 (= Hyperkapnie). Die Hyperkapnie wird durch Inhalation von Kohlendioxid (z.B. Carbogen®-Gas) oder durch eine Apnoe (= Breath-holding-Test) hervorgerufen. Die Bedarfsregulation lässt die zerebralen Widerstandsgefäße aufgrund der Hyperkapnie dilatieren, der CBF steigt an. Im Normalfall nimmt bei einem Anstieg des PaCO_2 um 1 mmHg der CBF um 2–4% zu [13]. Dieser Effekt ist bei schon dilatierten Widerstandsgefäßen vermindert oder sogar aufgehoben. Da der Blutfluss in den Hirnbasisarterien nur aufwendig messbar ist, wird der Blutflussanstieg über eine Zunahme der dopplersonographischen Flussgeschwindigkeiten erfasst. Veränderungen des Blutflusses und der Flussgeschwindigkeiten korrelieren aber nur bei konstantem Gefäßdurchmesser am Messort direkt miteinander. Negative Hyperkapnie-Reaktivitäten erklären sich mit einem Steal-Phänomen, dabei verursacht eine Hyperkapnie die Umverteilung von Blut aus minderperfundierten in gesunde Stromgebiete.

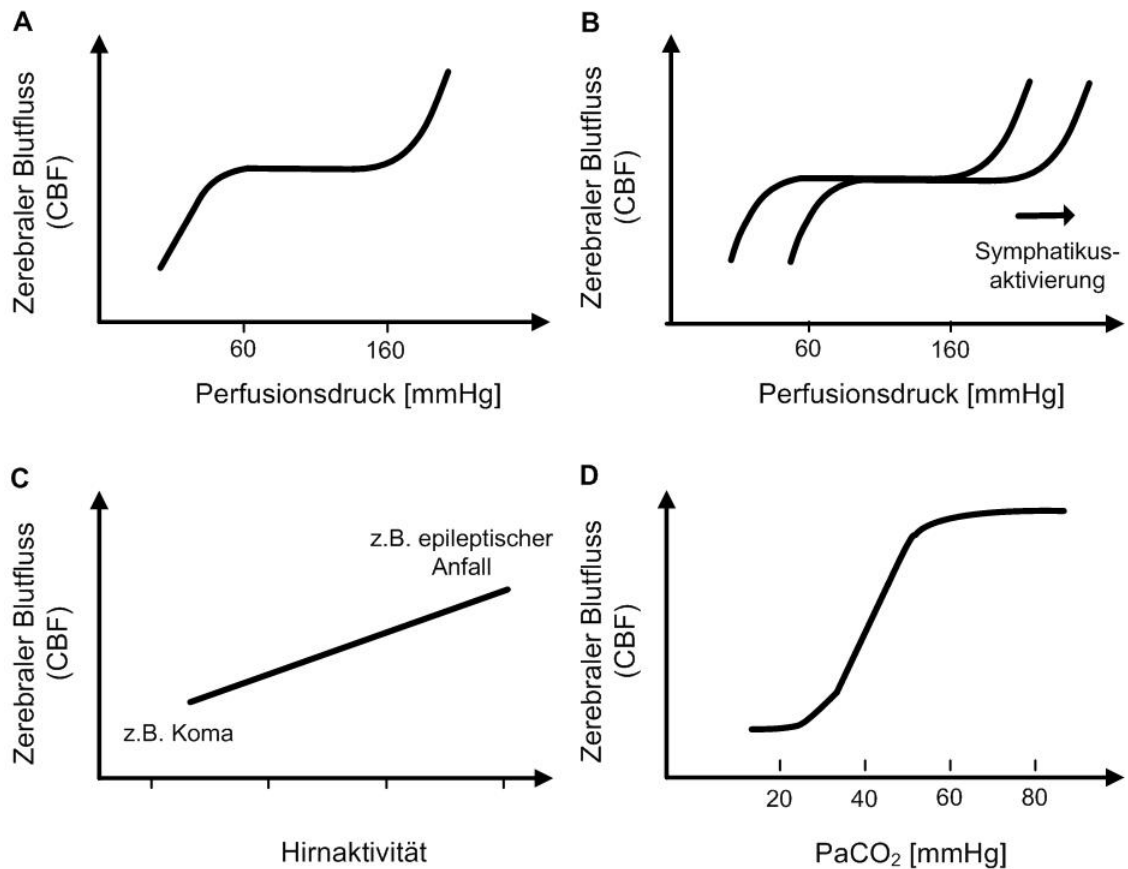


Abbildung 3: Der zerebrale Blutfluss wird durch myogene (A), neuronale (B) und metabolische (C, D) Einflüsse reguliert

1.2 Verschluss der Arteria carotis interna (ACI)

Ursachen eines ACI-Verschlusses sind Atherosklerose, kardiale Embolien oder Dissektionen der Gefäßwand. Die Atherosklerose ist die häufigste Ursache, sie beginnt mit Verletzungen des Gefäßendothels. Darüber gelangen Low-density-Lipoproteine in die Gefäßwand und bilden dort Schaumzellen. Lokale Entzündungsreaktionen verursachen die Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen in das Endothel. Zusammen führt dies zu Ablagerungen (= Plaques) in der Gefäßwand. Kardiovaskuläre Risikofaktoren fördern das Wachstum der Plaques und Thrombozyten lagern sich auf der Oberfläche ab, sodass im Verlauf das Gefäßlumen kleiner wird (= Stenose). Im Extremfall kommt es zu einem atherosklerotischen Verschluss meist der proximalen ACI. Aufgrund des fehlenden Blutflusses thrombosiert dann die nachgeschaltete ACI oft bis zum Abgang der Arteria ophthalmica (AO) zu. Patienten mit ACI-Verschluss haben ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall. Pro Jahr entwickeln 2–5% der Patienten einen Schlaganfall und 51% eine transitorisch-ischämische Attacke [14, 15]. Aus der Literatur sind einige Einflussgrößen bekannt, die mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko nach ACI-Verschluss assoziiert sind:

- hohes Alter [15]
- Diabetes mellitus [16]
- zerebrale und keine retinalen Symptome [15, 17]
- symptomatischer ACI-Verschluss [15]

- beidseitiger ACI-Verschluss [15]
- nach Diagnosestellung ACI-Verschluss rezidivierende Symptome [15, 17]
- vor dem Schlaganfall rezidivierend transiente ischämische Attacken [16]
- anamnestic Hinweise auf hämodynamische Genese wie limb-shaking, Amaurosis fugax, Claudicatio retinae, Auftreten am Morgen, bei niedrigem Blutdruck, neuer Blutdruckmedikation oder körperlicher Belastung [15, 17]
- Nachweis weniger oder keiner Kollateralen [18]
- Nachweis leptomeningealer Kollateralen (LMA) [15, 17]
- erhöhte Flussgeschwindigkeiten in ipsi- und kontralateraler Arteria cerebri posterior (ACP) im P2-Segment [16]
- Nachweis einer retrograden Flussrichtung in der AO [19]
- erhöhte Sauerstoffextraktionsrate [20, 21, 22, 23]
- verminderte Hyperkapnie-Reaktivität [24, 25, 26], beachte: andere Arbeitsgruppen wiesen dies nicht nach [15, 17, 27]
- verminderte Widerstandsindizes [24, 28]
- normaler CBF bzw. erhöhter Blutfluss in kontralateraler ACI [29]

Die Mortalität ist bei Patienten mit ACI-Verschluss aufgrund der Begleiterkrankungen hoch, so versterben 18–44% der Patienten innerhalb von 5–10 Jahren [15, 27].

ACI-Verschlüsse sind mit Infarktarealen in den Grenzzonen assoziiert. Als Grenzzonen werden die Stromgebiete zwischen benachbarten Hirnbasisarterien bezeichnet. Es werden innere und äußere Grenzzonen unterschieden. Die äußeren (= kortikalen) Grenzzonen unterteilen sich in vordere, hintere sowie zwischen den Stromgebieten der Hirnbasisarterien Arteria cerebri anterior (ACA) und ACP gelegene Grenzzonen. Die vordere Grenzzone ist zwischen den Stromgebieten der ACA und der ACM lokalisiert. Die hintere Grenzzone liegt zwischen den Stromgebieten der ACM und der ACP. Die innere (= subkortikale) Grenzzone umfasst anatomisch die Corona radiata und das Centrum semiovale (Kreis in Abb. 2B). Sie liegt zwischen den Stromgebieten der penetrierenden Arterien, der Heubner-Arterie und der Arteria choroidea anterior. Zwischen diesen Arterien existieren keine Umgehungskreisläufe, sodass niedrige Perfusionsdrücke nicht über Kollateralen ausgeglichen werden können.

Der Entstehungsmechanismus von Grenzzoneninfarkten ist umstritten. Innere Grenzzoneninfarkte sollen entstehen, weil die versorgenden Arterien aufgrund fehlender Umgehungskreisläufe niedrige Blutflüsse nicht kompensieren können. Einer anderen Theorie zufolge wird im Bedarfsfall der Blutfluss in die inneren Grenzzonen als Erstes heruntergefahren, sodass der Kortex ausreichend mit Blut versorgt wird [30]. Äußere Grenzzoneninfarkte sollen entstehen, weil der Blutfluss in den äußeren Grenzzonen aufgrund der langen Wegstrecke besonders gering ist. Tatsächlich ist der Blutfluss in den äußeren Grenzzonen vermindert und verzögert [31]. Es existieren jedoch auch Fallberichte, in denen äußere

Grenzzoneninfarkte embolisch entstanden [32]. Experimentell oder durch Katheterablation zur Therapie des Vorhofflimmerns gelangten Thromben bevorzugt in äußere Grenzzonen [33, 34]. Ein verminderter Perfusionsdruck fördert die Entstehung von Thromben und hemmt deren Auflösung (= „gestörtes Wash-out“) [35, 36]. Für die Minderperfusion-Theorie als auch für das Konzept des „gestörten Wash-out“ spricht, dass Schlaganfälle bei Patienten mit ACI-Verschluss gehäuft bei niedrigem Blutdruck wie beim morgendlichen Aufstehen, beim Aufrichten aus liegender Position, beim Wechsel von kalter in warme Umgebung oder bei Flüssigkeitsmangel [37, 38] entstehen.

Typische Symptome eines ACI-Verschlusses sind limb-shaking, ipsilaterale Augenschmerzen bei hellem Licht (= Claudicatio retinae) und eine Amaurosis fugax [15, 37]. Ipsilateral zum ACI-Verschluss steigt die Laktatkonzentration und neuronale Zellen gehen zugrunde, außerdem entwickeln Patienten eine kognitive Beeinträchtigung [39, 40].

Der direkte Nachweis des ACI-Verschlusses erfolgt angiographisch oder sonographisch. Angiographisch zeigt das fehlende Kontrastmittel bzw. der Abbruch des Flusssignals den Verschluss der ACI an (Abb. 2). Duplexsonographisch fehlt das Flusssignal im Farbfenster, bestätigt wird der Verschluss durch ein charakteristisches Verschlussignal in der Spektralkurve. Um die Diagnose eines ACI-Verschlusses zu sichern, ist die Kombination mehrerer Methoden zu empfehlen. Ist auch damit kein sicherer Nachweis möglich, wird der Verschluss mit der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) dargestellt. In der DSA stellen sich auch Kollateralen dar. Die DSA wird jedoch aufgrund der Invasivität nicht routinemäßig durchgeführt.

Eine spezifische Therapie des ACI-Verschlusses existiert nicht. Die chirurgische Wiedereröffnung wird durch die nach intrakranial reichende Thrombosierung erschwert bzw. verhindert. In einem experimentellen Ansatz wird nach chirurgischer Freilegung der proximalen ACI der verbleibende Thrombus in der distalen ACI interventionell entfernt. Die Anlage eines Bypasses von der extrakraniellen Arteria temporalis superficialis zu einem Ast der intrakraniellen ACM führte in Studien nicht zur einer Reduzierung von Schlaganfällen [41, 42]. Die Gabe von rekombinantem gewebsspezifischen Plasminogenaktivator (rt-PA) innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn eines Schlaganfalles wird empfohlen. Die Sekundärprophylaxe umfasst die Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, die Gabe von Acetylsalicylsäure als Thrombozytenaggregationshemmer und von Statine als Cholesterinsenker. Zusätzliche Stenosen z.B. der kontralateralen ACI sollen beseitigt werden, um den Blutfluss in das Gehirn zu erleichtern. In den minderperfundierten Stromgebieten ist die zerebrale Autoregulation aufgehoben, der dortige Blutfluss ist somit direkt vom Perfusionsdruck abhängig. Deswegen ist ein erhöhter Blutdruck nach akutem ACI-Verschluss für Tage zu akzeptieren. Zur Behandlung des akuten ACI-Verschlusses empfiehlt sich Bettruhe, flache Kopflagerung, Vermeidung von niedrigen Blutdruckwerten und die medikamentöse Anhebung des Blutdruckes. Außerdem ist eine Antikoagulation mit Heparin oder Phenprocoumon für zwei bis sechs Wochen möglich [37, 38].

1.3 Potentielle Kollateralen bei ACI-Verschluss

Kollateralen stellen Umgehungskreisläufe des arteriellen Blutflusses dar, sodass Blut an Stenosen oder Verschlüssen vorbeifließt. Der Blutfluss über diese Kollateralen gleicht unterschiedlich hohe Perfusionsdrücke aus, sodass im Idealfall eine Minderperfusion verhin-

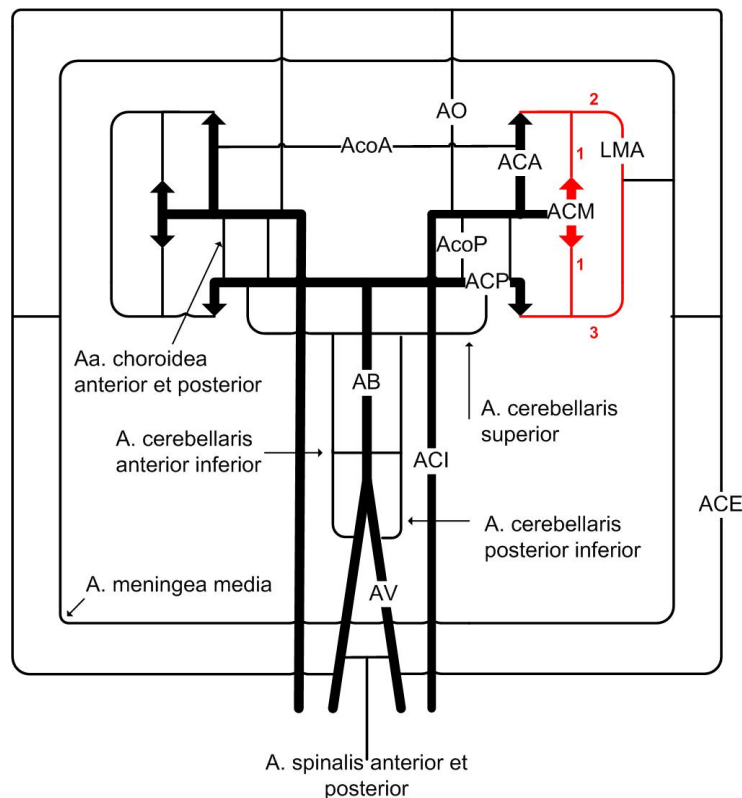


Abbildung 4: Schematische Darstellung der potentiellen Kollateralflüsse des Gehirnes. Mit roter Farbe ist die in dieser Studie vorgeschlagene Kollateraleinteilung markiert: 1 Kollateralversorgung „hauptsächlich über das ipsilaterale M1-Segment“, 2 Kollateralversorgung „hauptsächlich über die vordere LMA“, 3 Kollateralversorgung „hauptsächlich über hintere LMA“; modifiziert nach [50]

dert wird. Auf der anderen Seite verursachen Kollateralflüsse Einblutungen in ischämische Infarktareale. Kollateralen sind zum Teil schon vollständig angelegt, passen sich mit der Zeit aber dem Blutfluss an. Bei erhöhtem Blutfluss steigt die Wandscherspannung (= wall shear stress), welche wiederum die Arteriogenese stimuliert. Das Lumen der Kollateralen nimmt zu [43, 44] und der Blutfluss wird erleichtert.

Nach Verschluss der ACI sind besonders Umgehungskreisläufe zwischen den Hirnbasisarterien und von der Arteria carotis externa (ACE) in die intrakranielle ACI relevant (Abb. 4). Primäre Kollateralen sind die Arteria communicans anterior (AcoA) und die Arteria communicans posterior (AcoP). Sie bilden zusammen mit den proximalen Hirnbasisarterien und der distalen ACI den Circulus willisi (Abb. 1). Der Circulus willisi weist aufgrund von Hypoplasien und Aplasien eine hohe Variabilität auf [45, 46]. Sekundäre Kollateralen sind die AO und leptomeningeale Anastomosen (LMA). Fließt über sie Blut, soll die hämodynamische Beeinträchtigung nach ACI-Verschluss besonders ausgeprägt sein [47, 48, 49]. Die ältere Literatur unterscheidet weiterhin Kollateralen des Circulus willisi, Circulus extracranialis, Circulus meningealis, Circulus inter- und intrahemisphericus, Circulus cerebellaris, Circulus intracerebralis und Circulus spinalis [50].

Die AcoA verbindet die bilateralen ACA miteinander, sie ist relativ kurz (1–3 mm) und hat dafür einen relativ kräftigen Durchmesser ($1,13 \pm 0,28$ mm) [45]. Deswegen ist der resultierende Flusswiderstand niedrig, sodass niedrige Perfusionsdruckdifferenzen ausreichen,

einen Kollateralfluss über die AcoA (= cross flow) zu initiieren. Nach ACI-Verschluss ist ein Kollateralfluss über die AcoA oft nachweisbar (DSA 51%, MR-Angiographie 54% und TCD 51% nach [51]). Bei einem Durchmesser der AcoA von $>1,6$ mm bleibt trotz ACI-Verschluss der Perfusionsdruck in der ipsilateralen ACM normal [52] und somit ein ACI-Verschluss asymptomatisch. Ist die AcoA hingegen hypoplastisch oder atretisch, resultieren häufiger innere Grenzzoneninfarkte [53].

Die beidseitig angelegten AcoP verbinden jeweils den vorderen und den hinteren Kreislauf miteinander. Die AcoP stammt aus der ACP und mündet in die distale ACI. Sie ist mit 8–18 mm länger als die AcoA, ihr Durchmesser ist mit $1,29 \pm 0,42$ mm dem der AcoA vergleichbar [45]. Aufgrund der Länge sollte der Flusswiderstand der AcoP höher als der der AcoA sein. Patienten mit ACI-Verschluss entwickeln oft einen Kollateralfluss über die ipsilaterale AcoP (DSA 75%, MRA 27% und TCD 70% [51]). Bei Nachweis eines Kollateralflusses über die ipsilaterale AcoP waren weniger Grenzzoneninfarkte nachweisbar [54], ein AcoP-Durchmesser von <1 mm erhöhte hingegen die Häufigkeit von Grenzzoneninfarkten [55]. Bei den Patienten mit ACI-Verschluss waren die Durchmesser der ipsilateralen AcoP und beider P1-Segmente kräftiger als normal [45], was Folge der aktivierten Arteriogenese oder einer Patientenselektion sein kann.

ACE und intrakranielle ACI stehen über die AO in Verbindung. Die aus der ACE versorgten Arterien A. meningea media, A. angularis, A. supratrochlearis und A. supraorbitalis bilden Anastomosen mit der AO, welche wiederum aus der distalen ACI stammt. Ist der Perfusionsdruck in der ACE 12 mmHg höher als in der distalen ACI, strömt Blut aus der ACE über die AO in die distale ACI [56]. Über eine retrograd durchflossene AO gelangen ca. 48 ml/min ins Gehirn [57]. Ein Kollateralfluss über die ipsilaterale AO ist bei 42–67% (DSA) bzw. 79–88% (TCD) der Patienten mit ACI-Verschluss nachweisbar [17, 49, 51].

Die Endäste der drei Hirnbasisarterien stehen über LMA miteinander in Verbindung. Diese LMA ermöglichen im Bedarfsfall die Versorgung von minderperfundierte Stromgebieten über benachbarte, normal perfundierte Stromgebiete und an der ipsilateralen ACM vorbei (Abb. 5). So verteilt sich ein in die ACA oder ACP injiziertes Kontrastmittel über LMA in das gesamte Stromgebiet der ACM [58]. Nach ACI-Verschluss wird bei bis zu 53% der Patienten ein Kollateralfluss über LMA nachgewiesen [49, 59]. Eine Kollateralversorgung über LMA ist mit höheren Sauerstoffextraktionsraten [48], häufigeren Territorialinfarkten im Stromgebiet der ACM [60] und mit einem vierfach höheren Risiko für einen erneuten Schlaganfall assoziiert [17].

Die aufgeführten Kollateralen lassen sich sonographisch oder angiographisch nachweisen. Es existieren weitere für einen ACI-Verschluss potentiell relevante Kollateralen. Diese Kollateralen lassen sich jedoch nur in einer DSA oder in einer Autopsie darstellen. Beispielsweise kommunizieren beide ACI über kleine meningo- und tuberohypophysale Äste miteinander [61, 62]. Außerdem stehen distale Äste der ACA miteinander und mit Endästen der ACM und ACP in Verbindung [50, 61]. Zusätzlich bestehen direkte Verbindungen zwischen Arteria meningea media und Hirnbasisarterien [50]. Anastomosen zwischen vorderem und hinterem Hirnkreislauf bilden im Bedarfsfall die Arteria choroidea anterior und Arteria choroidea posterior sowie die primitiven Anastomosen Arteria primitiva trigemina, Arteria primitiva acustica auditiva und Arteria primitiva hypoglossica.

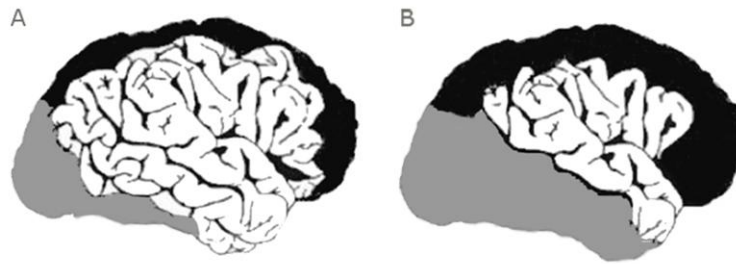


Abbildung 5: Stromgebiete der drei Hirnbasisarterien (weiß ACM, schwarz ACA und grau ACP) bei normalem (A) und vermindertem (B) Perfuisionsdruck in der ACM; modifiziert nach [63]

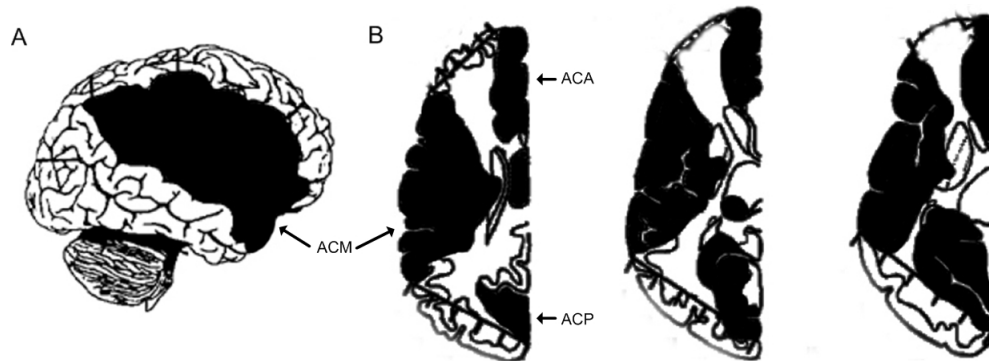


Abbildung 6: Physiologische Variabilität der Stromgebiete der drei Hirnbasisarterien. Minimale Stromgebiete der Hirnbasisarterien (schwarz) und potentielle Grenzonen (weiß) sind sagittal (A) und axial (B) dargestellt; modifiziert nach [63]

2 Zielstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Beeinträchtigung der zerebralen Hämodynamik bei Patienten mit unilateralem ACI-Verschluss zu charakterisieren.

3 Material und Methodik

3.1 Patienten und Kontrollen

Im Krankenhausinformationssystem Orbis (Agfa Healthcare, Bonn, Deutschland) und im digitalen Archiv des Neurovaskulären Ultraschalllabors des Universitätsklinikums Halle (Saale) wurden anhand der Begriffe „ACI-Verschluss“, „Arteria carotis interna-Verschluss“, den ICD-Schlüsseln I63.2, I65.2 oder I65.3 insgesamt 133 Patienten mit ACI-Verschluss im Alter zwischen 18 und 70 Jahren identifiziert und anschließend per Anschreiben kontaktiert. Während des Studienzeitraums (10/2010 bis 08/2011) wurden 13 weitere Patienten mit ACI-Verschluss identifiziert, die aufgrund eines akuten Schlaganfalles stationär aufgenommen waren. Nicht einwilligungsfähige Patienten oder Patienten mit schwerer Behinderung (d.h. modifiziertem Rankin-Score >4) wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Bei Hinweisen auf erhöhten intrakraniellen Druck oder chronisch-obstruktive Lungenerkrankung wurden sie ebenfalls ausgeschlossen, um unerwünschten Nebenwirkungen der Hyperkapnie entgegenzuwirken. Aufklärung und schriftliches Einverständnis des Patienten erfolgte mindestens 24 Stunden vor den Untersuchungen. Die Untersuchungen

fanden vormittags zwischen 8 und 11 Uhr statt. Die Patienten wurden instruiert, vor der Untersuchung mindestens acht Stunden nüchtern zu sein, nur die Einnahme der Morgenmedikation war erlaubt. Die Vorgeschichte mit bisherigen Erkrankungen sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden systematisch mit einem Fragebogen ermittelt. Der Zeitpunkt der Erstdiagnose des ACI-Verschlusses, die begleitenden Symptome des ACI-Verschlusses und Hinweise auf eine hämodynamische Genese des Schlaganfalles wurden explizit erfragt sowie aus zugänglichen Unterlagen wie Aufnahmebefunden und Arztbriefen zusammengetragen. Als Hinweise auf eine hämodynamische Genese wurden verwendet: Auftreten der neurologischen Ausfallerscheinungen bei niedrigem Blutdruck, beim Aufrichten aus liegender Position, bei Wechsel von kalter in warme Umgebung, bei körperlicher Belastung, bei Flüssigkeitsmangel, bei Anämie oder morgens. Nach typischen Symptomen eines ACI-Verschlusses wie limb-shaking und Claudicatio retinae wurden die Patienten befragt. Anschließend wurden der neurologische Status und die National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) erhoben.

Bei 24 männlichen Probanden (Alter $66,8 \pm 6,3$ Jahre) wurden die hirnersorgenden Arterien duplexsonographisch untersucht und die Durchmesser der Hirnbasisarterien in MR-Angiographien gemessen. Bei 26 Probanden (Alter $52,1 \pm 15,5$ Jahre, 18 Männer) wurden die zerebrovaskulären Reaktivitäten bestimmt. Beide Kontrollgruppen hatten wiesen keine zerebrovaskulären Auffälligkeiten auf, insbesondere lag keine relevante Stenose oder Verschluss der ACI vor.

3.2 Radiologische Bildgebung

Für die Studie wurde keine Bildgebung des Kopfes veranlasst. Bei 14/17 (82%) der Patienten waren CT- oder MRT-Datensätze zum Untersuchungszeitpunkt erhältlich. Nur bei 10 (59%) Patienten lag eine CT- oder MRT-Angiographie vor. Die Beurteilung der Infarktareale erfolgte durch einen Radiologen aus der Klinik für Radiologie des Universitätsklinikums Halle (Saale). Er bestimmte Anzahl und Lage von Territorialinfarkten, Lakunen und Grenzzoneninfarkten. Grenzzoneninfarkte wurden entsprechend den Territorialkarten von Zwan et al. (1991, 1992) beurteilt [63, 64]. Die Grenzzoneninfarkte wurden in vordere, hintere und innere unterteilt. Als innere Grenzzoneninfarkte wurden Infarktareale in der Corona radiata und im Centrum semiovale in Höhe des Ventrikeldaches der ipsilateralen Hemisphäre definiert (siehe Kreis in Abb. 2B). Infarkte der tiefen und oberflächlichen penetrierenden Arterien wurden eingeschlossen, da keine eindeutige Unterscheidung zu inneren Grenzzoneninfarkten möglich ist. Die inneren Grenzzoneninfarkte wurden anhand ihrer Morphologie in drei Grade unterteilt (Grad 0: keine Infarkte, Grad 1: partielle Infarkte, Grad 2: konfluierende Infarkte). In den CT- oder MRT-Angiographien wurden die Durchmesser im M1-Segment (1 cm nach Beginn), im A1-Segment (1 cm nach Beginn), im V4-Segment (1 cm vor Ende), in der AB (1 cm nach Beginn), im P1b-Segment (1 cm nach Abgang der AcoP) und im P2-Segment (hinter dem Hirnstamm) gemessen (siehe graue Kreise in Abb. 1). Zur Messung der Durchmesser wurden die Bilder im Centricity® Enterprise Web Viewer (Version 3.1.1, GE Healthcare, USA) aufgerufen und die entsprechenden Segmente maximal vergrößert. Der Durchmesser wurde bestimmt, indem die Mitte der beiden Gefäßrandzonen einer Arterie ermittelt wurde. Anschließend wurde ihr Abstand mit der Linealfunktion des Centricity® Enterprise Web Viewers gemessen. Das Hirnvo-

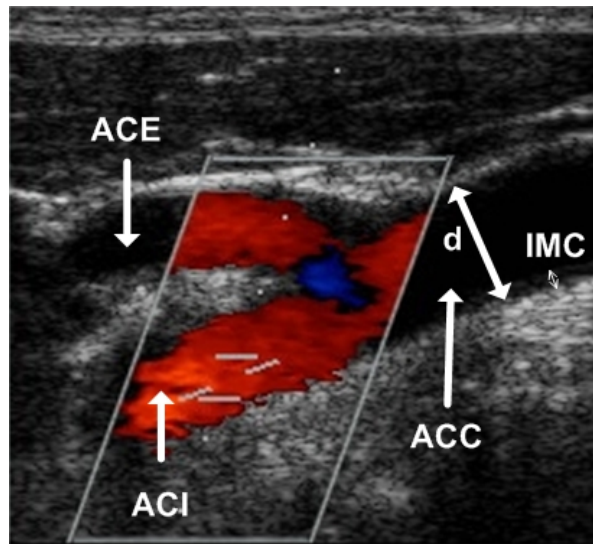


Abbildung 7: Extrakranielle Duplexsonographie des Bulbus caroticus mit ACC, ACI und ACE; Abk.: d Durchmesser, IMC Intima-Media-Komplex

lumen (in ml) wurde mit der Software OsiriX (Version 3.9.4 für MacOS, Antoine Rosset, Schweiz) ermittelt. Dazu wurde semiautomatische Segmentierung (Schwellen-Intervall von 18,072) verwendet, Segmentierungsfehler wurden manuell beseitigt.

3.3 Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien

Die hirnversorgenden Arterien wurden mit dem Ultraschallgerät Acuson Sequoia™ 512 (Siemens, Deutschland) untersucht. Für die extrakraniellen Arterien wurde der 6-MHz-Schallkopf (Mechanischer Index 1,9, PW-Frequenz 3,5 MHz) und für die intrakraniellen Arterien der 3-MHz-Schallkopf (Mechanischer Index 1,9, PW-Frequenz 1,75 MHz) verwendet. Zur Dokumentation der Messungen wurden zu jeder untersuchten Arterie das B-Bild mit Farbfenster (Abb. 7) und die dazugehörige Spektralkurve (Abb. 10) gespeichert.

Extrakraniell wurden das proximale V2-Segment der AV, die distale ACC, die proximale ACE und die proximale ACI (pACI) sowie die noch extrakraniell gelegene distale ACI (dACI) untersucht (siehe weiße Kreise in Abb. 1). Zur sicheren Unterscheidung von ACE und ACI wurde das Rückschlagphänomen genutzt. Der Intima-Media-Komplex (IMC) wurde im B-Bild an der schallkopffernen Wand der ACC an ihrer massivsten Ausprägung gemessen (Abb. 7). Für die transorbitale Untersuchung der AO wurde die Schallenergie reduziert (Mechanischer Index 1,4 am 3-MHz-Schallkopf). Der Patient wurde aufgefordert, mit geschlossenen Augen zum gegenüberliegenden Auge zu schauen. Die AO wurde im medialen Orbitatrichter in einer Tiefe zwischen 30 und 60 mm langstreckig dargestellt. Anschließend wurden im transtemporalen Schallfenster die M1- und M2-Segmente der ACM, die A1- und A2-Segmente der ACA, die P1a-, P1b- und P2-Segmente der ACP sowie in der AcoA und AcoP aufgesucht und die Bildbefunde gespeichert (Abb. 1, 8). Die Unterscheidung von M1- und M2-Segment erfolgte bei einer Tiefe von 40 mm. Die ACP nahe ihres Ursprungs wurde als P1a-Segment definiert. Der Abschnitt der ACP nach Abgang der AcoP und noch mit auf die Schallsonde zu gerichteter Flussrichtung wurde als P1b-Segment bezeichnet (Abb. 8). Der Abschnitt der ACP mit einer von der Ultraschallsonde weg zeigenden Flussrichtung wurde als P2-Segment angesehen. Im transnuchalen Schall-

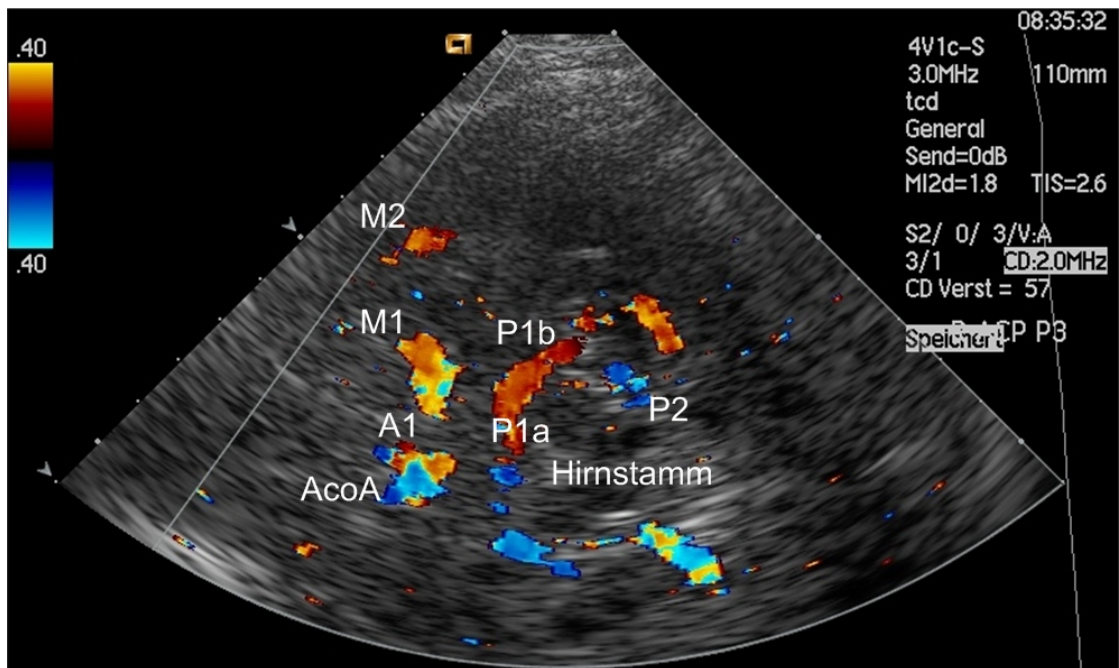


Abbildung 8: Transtemporale Duplexsonographie der Hirnbasisarterien und des Hirnstammes

fenster wurden das V4-Segment und die proximale AB untersucht.

Ein ACI-Verschluss wurde angenommen, wenn folgende drei Kriterien erfüllt waren:

1. im Längs- und Querschnitt der ACI kein Flusssignal im Farbfenster
2. Spektralkurve der ACI zeigt typisches Verschlussignal
3. im B-Bild zeigt ACI verminderte Gefäßpulsation

Ließ sich eine Arterie länger als 2 cm darstellen, wurde eine Winkelkorrektur verwendet. Bei Bedarf wurde die Darstellung der Arterien bzw. der Spektralkurven durch Verkleinerung des Farbfensters, Erhöhung der Schallverstärkung oder durch Reduktion der Pulsrepetitionsfrequenz verbessert. Ein Ultraschallkontrastverstärker wurde nicht verwendet. In den gespeicherten Spektralkurven wurden Flussgeschwindigkeiten, Flussrichtung, Stenosen, Strömungsgeräusche sowie niederfrequente Strömungsstörungen erfasst. Niederfrequente Strömungsstörungen (Abb. 9) wurden als bidirektionale Flusssignale um die Nulllinie herum definiert, die während jeder Systole im Bereich höchster Flussgeschwindigkeiten auftreten. Zur Beurteilung des Einflusses der Strömungsstörungen auf die zerebrale Hämodynamik wurde der Strömungsstörungs-Index definiert. Er entspricht der Anzahl der Strömungsstörungen in allen untersuchten Arterien pro Patient. Strömungsstörungen in der Nähe von Gefäßaufzweigungen wurden mitgezählt, weil auch sie mit einem Verlust kinetischer Energie einhergehen. Beim Nachweis eines Möwenschreiphänomens oder bei massiven Strömungsstörungen, sodass die Flussrichtung bzw. Flussgeschwindigkeiten nicht eindeutig bestimmbar waren, wurden die Strömungsstörungs-Indizes jeweils um einen Extrapunkt erhöht. Der Kollateralfluss über die AcoA geht entlang des kontralateralen A1-Segmentes, der AcoA und des ipsilateralen A1-Segmentes. Wenn mindestens zwei der drei Segmente im transkraniellen Ultraschall beurteilbar waren, wurde der AcoA-Strömungsstörungs-Index ermittelt. Als Messgröße für vordere und hintere Strömungshindernisse wurde analog

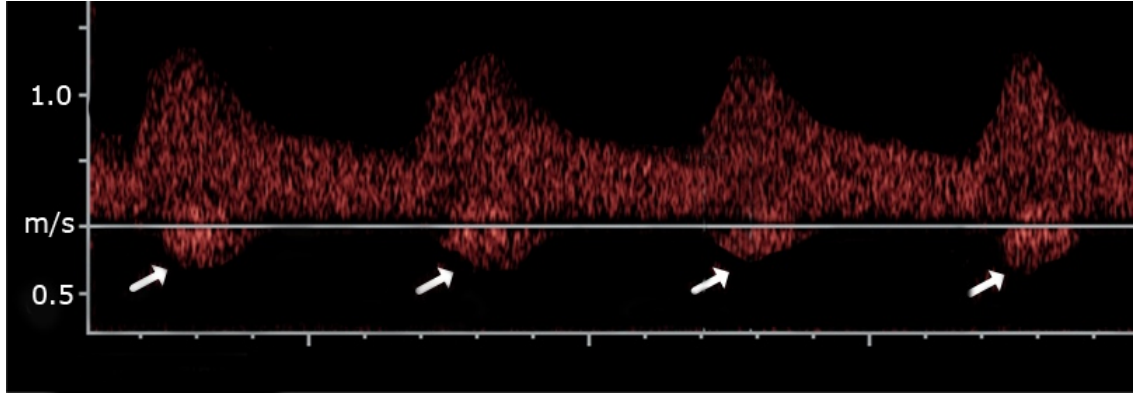


Abbildung 9: Niederfrequente Strömungsstörungen (Pfeile), erhöhte Flussgeschwindigkeiten und aufgehobene systolische Fenster in einer ipsilateral zum ACI-Verschluss gelegenen ACA

der ACI-Strömungsstörungs-Index und der vertebrobasiläre Strömungsstörungs-Index definiert, indem die Anzahl der Strömungsstörungen entlang der kontralateralen ACI bzw. entlang der AV, AB und ACP aufsummiert wurden.

Zur Bestimmung des zerebralen Blutflusses wurden zusätzlich die Durchmesser (d) und die Zeit-gemittelte Flussgeschwindigkeit (= time-average velocity, TAV) im proximalen V2-Segment der AV, in der distalen ACC, in der proximalen ACE und in der pACI bestimmt. Die Durchmesser (d) wurden im B-Bild ohne Farbfenster nach der Leading-edge-Methode gemessen. Die Messung der TAV erfolgte mit einem entsprechend großen „sample volume“, sodass das gesamte Lumen erfasst wurde. Der Blutfluss (in ml/min) wurde wie folgt berechnet:

$$\text{Blutfluss} = \frac{\pi * d^2 * TAV}{4} \quad (3)$$

Der Mittelwert dreier Messungen wurde gebildet. Bei den Patienten mit ACI-Verschluss wurden der CBF als Summe der Blutflüsse in kontralateraler pACI und beiden AV berechnet.

Mit Hilfe der Linearfunktion im Centricity® Enterprise Web Viewer wurden die systolischen Anstiegszeiten (SA, in ms), die maximalsystolischen Flussgeschwindigkeiten (= peak systolic velocity, PSV, in cm/s) und die enddiastolischen Flussgeschwindigkeiten (= enddiastolic velocity, EDV, in cm/s) bestimmt (Abb. 10). Daraus wurden die mean flow velocity (MFV, in cm/s):

$$MFV = \frac{PSV + 2 * EDV}{3} \quad (4)$$

und die Amplitude der Flussgeschwindigkeiten (in cm/s):

$$\text{Amplitude} = PSV - EDV \quad (5)$$

sowie der Resistance-Index (RI, Pourcelot-Index) berechnet:

$$RI = \frac{PSV - EDV}{PSV} \quad (6)$$

RI wurde als Widerstandsindex gewählt, weil er den zerebrovaskulären Flusswiderstand

besser als der PI widerspiegelt [65].

Zum Nachweis von Kollateralfüssen wurden indirekte Kriterien verwendet:

- AcoA (direkt zur ipsilateralen ACM)
 - retrograde Flussrichtung im ipsilateralen A1-Segment
- AcoA
 - MFV im kontralateralen A1-Segment ist höher als im kontralateralen M1-Segment und die MFV im kontralateralen M1-Segment ist im Normbereich (21–77 cm/s als Mittelwert \pm zweifache Standardabweichung der Kontrollen), oder
 - die MFV im kontralateralen A1-Segment ist mindestens 20% höher als im ipsilateralen A1-Segment [66]
- ipsi- und kontralaterale AcoP
 - die MFV im P1a-Segment ist mindestens 30% höher als im P1b-Segment und die MFV im P1b-Segment ist im Normbereich (10–54 cm/s als Mittelwert \pm zweifache Standardabweichung der Kontrollen), oder
 - die AcoP (in einer Tiefe von 58 bis 68 mm, posterior der distalen ACI) ist transtemporal darstellbar und die Flussrichtung ist auf die Sonde zu bzw. die MFV der AcoP ist höher als im gleichseitigen M1-Segment [66]
- ipsi- und kontralaterale AO
 - transorbital ist die Flussrichtung in der AO von der Sonde weg (= retrograd)
- ipsi- und kontralaterale vordere LMA
 - die MFV ist in einem A2-Segment höher als im gleichseitigen M1-Segment, oder
 - die MFV im A2-Segment ist mindestens 30% höher als im anderen A2-Segment
- ipsi- und kontralaterale hintere LMA
 - die MFV im P1b- oder P2-Segment ist mindestens 30% höher als gegenüber und die MFV der Gegenseite ist im Normbereich (P1b 10–54 cm/s und P2 11–47 cm/s als Mittelwert \pm zweifache Standardabweichung der Kontrollen), oder
 - die Arteria temporalis anterior oder die Arteria occipitotemporalis stellt sich nur ipsilateral dar, oder
 - die MFV im P1b- oder P2-Segment beträgt mindestens 50 cm/s und RI ist in P1b/P2 gleich dem RI in ACM [67]

Die Kollateralversorgung erfolgt hauptsächlich über das ipsilaterale M1-Segment der ACM (iM1), wenn:

- ein Flusssignal im ipsilateralen M1-Segment der ACM vorhanden ist, und
- die Strömungsrichtung im ipsilateralen A1-Segment retrograd ist, oder
- kein Flusssignal im ipsilateralen A1-Segment und Kollateralfüsse über ipsilaterale AO und AcoP nachweisbar sind.

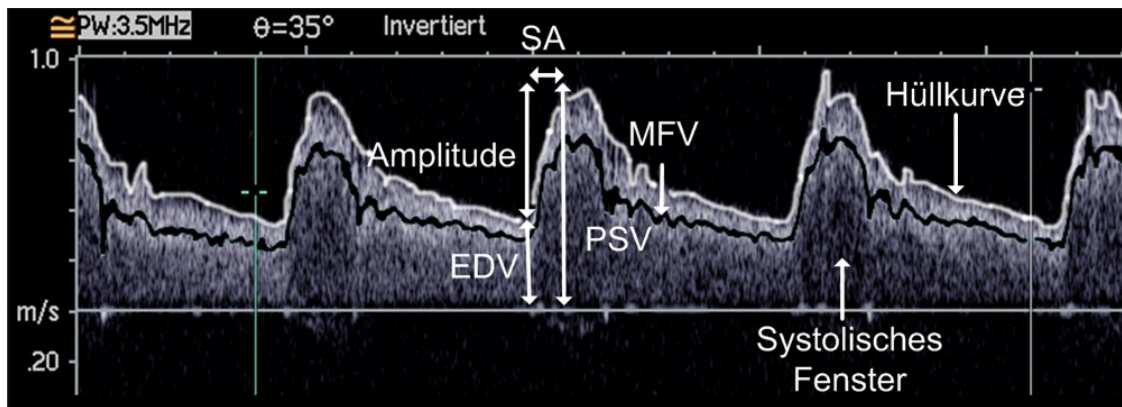


Abbildung 10: Normale Spektralkurve der Arteria carotis interna; Abk.: EDV enddiastolische Flussgeschwindigkeit, MFV mittlere Flussgeschwindigkeit, PSV maximalsystolische Flussgeschwindigkeit

Die Kollateralversorgung erfolgt hauptsächlich über LMA, wenn:

- bei suffizientem Schallfenster kein eindeutiges Flussignal im ipsilateralen M1-Segment der ACM auffindbar ist, oder
- eine hochgradige Stenose oder ein Verschluss im ipsilateralen M1-Segment angiographisch nachgewiesen wurde.

Die Kollateralversorgung erfolgt hauptsächlich über vordere bzw. hintere LMA (vLMA bzw. hLMA), wenn Kollateralfüsse über vordere bzw. hintere LMA vorliegen. Die Kollateralversorgung erfolgt hauptsächlich über vordere und hintere LMA, wenn vordere und hintere LMA gleichzeitig vorliegen. Eine gemischte Kollateralversorgung liegt vor, wenn mit den obigen Kriterien die Kollateralversorgung nicht bestimmt werden kann.

3.4 Dopplersonographische Bestimmung der zerebrovaskulären Reaktivitäten

Die zerebrovaskulären Reaktivitäten lassen sich in Hypokapnie-Reaktivitäten und Hyperkapnie-Reaktivitäten unterteilen. Die Reaktivitäten wurden in beiden ACM mit Hilfe der transkraniellen Dopplersonographie (Multi-DOP X4, DWL Sippligen, Deutschland) bestimmt. Hierzu wurde bilateral eine 2-MHz-Ultraschallsonde (Leistung 30–200 nW, sample volume 6,8 mm, Tiefpassfilter 40 kHz, Hochpassfilter 300 Hz) mit einer selbst konstruierten Kopfhalterung (zum Gebrauchsmuster angemeldet) am transtemporalen Schallfenster des sitzenden Patienten fixiert. Das Signal-Rausch-Verhältnis in den Spektralkurven wurde durch Korrektur der Sondenlage verbessert, bei Bedarf wurde der Gain angepasst.

Zur Bestimmung der Hypokapnie-Reaktivität wurde die Ultraschallsonde auf das M1-Segment der ACM ausgerichtet und in mindestens zwei und optimal in den vier Tiefen (44, 49, 54 und 59 mm Entfernung vom Schallkopf) simultan abgeleitet (Abb. 12A). Durch die gleichzeitige Darstellung in mehreren Tiefen wurde der Winkel zwischen dem Schallstrahl der Ultraschallsonde und der ACM minimiert, sodass Messfehler aufgrund der Winkelproblematik minimiert wurden. Zuerst wurde die linke ACM und dann die rechte ACM untersucht. Nach einer mindestens einminütigen Ruhephase wurde der Patient aufgefordert,



Abbildung 11: Für die Studie konstruierte Kopfhalterung für Doppler- und Duplexsonden (Einwilligung der abgebildeten Person liegt vor, mit freundlicher Genehmigung UKH/Zentrale Fotostelle/Daniel Gandyra)

60 Sekunden lang zu hyperventilieren. Bei jedem per Multi-DOP X4 lautgestellten Herzschlag sollte er ein- bzw. ausatmen. Seine Atemtiefe sollte er dabei beibehalten. Anschließend wurde er gebeten, normal weiterzuatmen. Die maximalen Flussgeschwindigkeiten zu jedem Zeitpunkt ergaben die Hüllkurve (Abb. 10), diese Hüllkurve wurde kontinuierlich vom Multi-DOP X4 aufgezeichnet. Beginn und Ende der Hyperventilation wurden in der Hüllkurve markiert und die Aufzeichnung wurde nach Beendigung der Hyperventilation noch mindestens 30 Sekunden fortgeführt.

Zur Bestimmung der Hyperkapnie-Reaktivität wurde die Sondenposition belassen, jedoch das Signal nur in 54 mm Tiefe abgeleitet. Ein mit Carbogen® (Linde, Deutschland) befüllter Beatmungsbeutel mit einem Volumen von 40 Litern wurde mit einem T-Ventil verbunden. An die anderen beiden Ausgänge des T-Ventils wurden ein Mundstück und eine CO₂-Messsonde des Beatmungsgerätes Evita® XL (Dräger, Deutschland) angeschlossen. Beim Einatmen über das Mundstück öffnet das T-Ventil die Verbindung zum Beatmungsbeutel, beim Ausatmen gelangt die Luft zur CO₂-Messsonde (Abb. 12B). Um die Totraum- atmung minimal zu halten, wurden kurze Verbindungsstücke verwendet (maximal 20 cm). Um eine nasale Atmung mit Raumluft zu verhindern, erhielt der Patient eine Nasenklemme. Der Blutdruck wurde vor und nach Carbogen®-Inhalation manuell gemessen. Nach einer mindestens einminütigen Ruhephase mit konstanter MFV erhielten die Patienten das Mundstück und wurden aufgefordert normal weiterzuatmen. Die korrekte Atmung aus dem Beatmungsbeutel wurde anhand der atemsynchronen Bewegung des Beatmungsbeutels kontrolliert. Der maximale pCO₂-Wert in der Ausatemluft als indirekte Messgröße für den PaCO₂ wurde dokumentiert [6]. Die Inhalation des Carbogen®-Gases wurde für sechs Minuten durchgeführt, Beginn und Ende wurden markiert, anschließend wurde die Aufzeichnung der Hüllkurven für mindestens 30 Sekunden fortgeführt.

Die Hüllkurven der Hypo- und Hyperkapnie-Reaktivitäten (Abb. 13) wurden in eine Textdatei exportiert, wobei der Abstand der einzelnen Datenpunkte 20 ms betrug. Die Textdatei wurde in die Software OriginPro® (Version 8.5.1, OriginLab, USA) importiert,

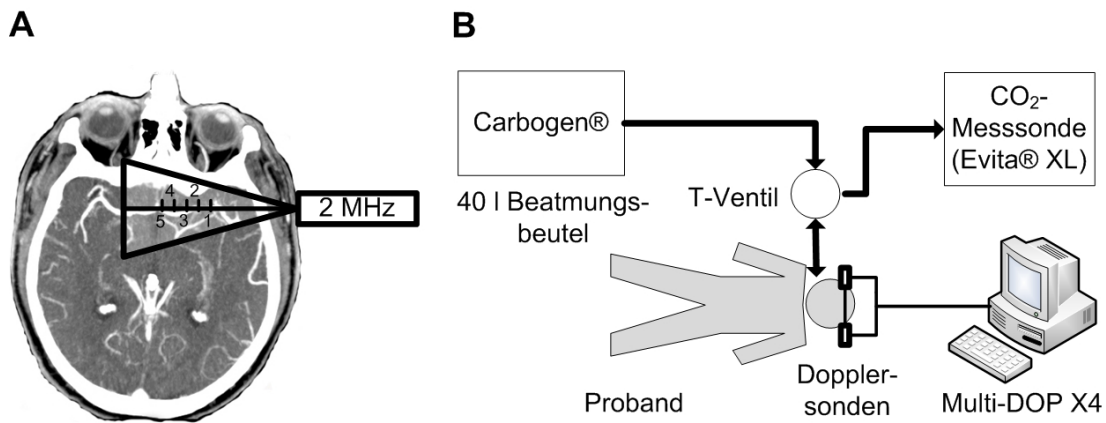


Abbildung 12: Dopplersonde mit Messungen an ACM und ACA (A), CT mit freundlicher Genehmigung der Klinik für Diagnostische Radiologie, Universitätsklinikum Halle (Saale). Schematischer Versuchsaufbau zur Bestimmung der zerebrovaskulären Reaktivitäten (B)

Datenausreißer wurden entfernt und fehlende Datenpunkte ersetzt. Als Ausreißer wurden Messwerte definiert, die eine Differenz größer als 25 cm/s zum vorherigen und zum nachfolgenden Messwert aufwiesen. Sie wurden durch den Mittelwert des vorherigen und nachfolgenden Messwertes ersetzt. Fehlende Messwerte in Fällen mit weniger als fünf aufeinanderfolgenden Messwertlücken wurden durch die Mittelwerte der anliegenden Messwerte ersetzt. Lokale Maxima (= PSV) und Minima (= EDV) wurden über eine eigenprogrammierte Prozedur in OriginPro® als lokale Extrempunkte bestimmt. Als EDV wurde ein lokales Minimum definiert, wenn anschließend die Hüllkurve einen maximalen Anstieg innerhalb von 60 ms aufwies. Von der EDV ausgehend wurde ein nachfolgendes Maximum innerhalb der nächsten 300 ms gesucht, dieses Maximum wurde als PSV definiert.

Zur Berechnung der zerebrovaskulären Reaktivitäten wurden eine halbminütige Ruhephase sowie eine Plateauphase während der Hypokapnie bzw. Hyperkapnie ausgewählt (Abb. 13). Anhand der EDV und PSV wurden die MFV, RI, Amplitude der Flussgeschwindigkeiten und SA in Ruhe und während Plateauphase berechnet und anschließend für diese Phasen die Mittelwerte gebildet. Aus den Mittelwerten wurden anschließend die relativen Änderungen in Prozent der PSV, EDV, MFV, RI, Amplitude der Flussgeschwindigkeiten und SA berechnet. Die Hyperkapnie-Reaktivitäten wurden auf den maximalen $p\text{CO}_2$ -Wert normiert, sodass sich als Einheit $\%/Vol\%CO_2$ ergab. Die Herzfrequenz wurde aus dem Abstand der einzelnen PSV ermittelt. Bei absoluter Arrhythmie, Schwankung der Herzfrequenz um mehr als 20% oder Änderung des mittleren arteriellen Blutdruckes um mehr als 10 mmHg wurden die Messungen verworfen.

Der Flow-Index ist von den Reflexionen an im Blut fließenden Teilchen abhängig. Er korreliert somit mit dem wahren Blutfluss und ist von Durchmesseränderungen unabhängig [68, 69]. Der Flow-Index wurde bei einem Teil der Patienten bzw. Kontrollen bestimmt (Hypokapnie-Reaktivität fünf Kontrollen; Hyperkapnie-Reaktivität fünf Patienten und sieben Kontrollen). Dazu wurde das Spektralbild in Ruhe und während maximaler Änderung der MFV gespeichert. Mit der CROP-Funktion der Bildbearbeitungssoftware ImageJ (Version 1.50e, NIH, Bethesda, USA) wurden aus dem Spektralbild eine Spanne von 2,5 Sekunden extrahiert und Ausreißer oberhalb der Hüllkurve und unterhalb der Nulllinie entfernt.

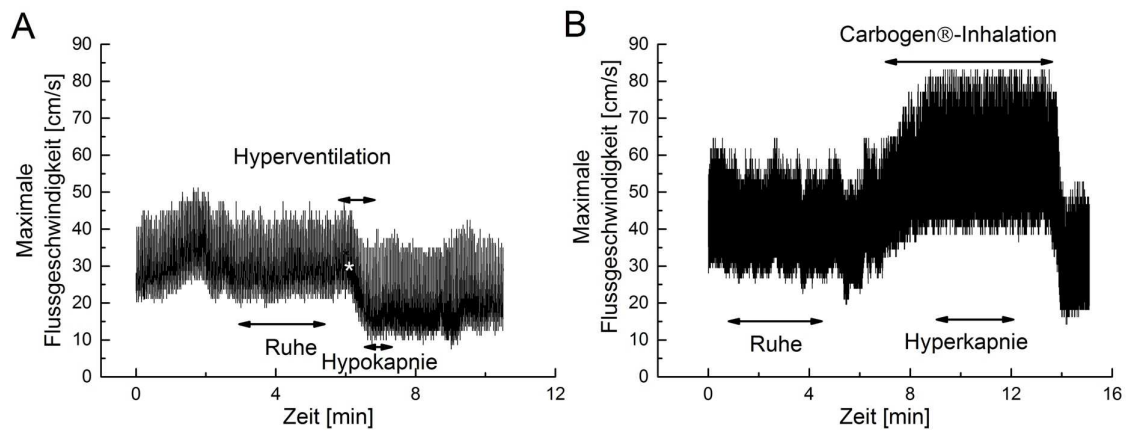


Abbildung 13: Maximale Flussgeschwindigkeiten (= Hüllkurve) der ACM während (A) 90 Sekunden Hyperventilation (= Bestimmung der Hypokapnie-Reaktivität) und (B) 6 Minuten Carbogen®-Inhalation (= Bestimmung der Hyperkapnie-Reaktivität); beachte: * zu Beginn der Hyperventilation kurzer Anstieg der Flussgeschwindigkeiten

Das gesäuberte Spektralbild wurde in OriginPro® importiert und der Flow-Index berechnet, indem Intensität und Geschwindigkeit eines jeden Pixels miteinander multipliziert und die Produkte aufaddiert wurden. Unter Annahme einer keisförmigen Querschnittsfläche der ACM wurde aus dem Flow-Index der Durchmesser-Index berechnet:

$$\text{Durchmesser-Index} = 2 * \sqrt{\frac{\text{Flow-Index}}{\text{MFV} * \pi}} \quad (7)$$

Die relative Änderung der Flow-Indizes und Durchmesser-Indizes in Ruhe und bei maximaler Stimulation wurden berechnet.

3.5 Datenauswertung

Alle Untersuchungen wurden unverblindet durchgeführt, die erhobenen Daten wurden in einer FileMaker Pro-Datenbank (Version Pro 11.0v1, FileMaker, USA) gespeichert. Die graphische und statistische Auswertung erfolgte in OriginPro®. Statistische Angaben werden als Mittelwert mit einfacher Standardabweichung angegeben oder als Anzahl und Prozent der Gesamtzahl. Korrelationsanalysen wurden mit dem Pearson-Korrelationskoeffizienten durchgeführt. Die Normalverteilung wurde mit dem Kolgomorov-Smirnov-Test untersucht. Bei Normalverteilung wurde bei unabhängigen Stichproben der t-Test angewandt und bei abhängigen Stichproben der gepaarte t-Test. Wenn keine Normalverteilung vorlag, wurde der Mann-Whitney-U-Test bzw. der Wilcoxon-Test angewendet. Ein p-Wert <0,05 wurde als statistisch signifikant angenommen. Wenn bei den Kontrollen sich linke und rechte Messwerte mit dem gepaarten t-Test nicht unterschieden, wurden die bilateralen Messwerte zusammengefasst.

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung der Patienten

Es wurden 17 männliche Patienten mit subakutem oder chronischem ACI-Verschluss (Alter $66,2 \pm 8,4$ Jahre, $mRS=1,4 \pm 1,4$, $NIHSS=3,9 \pm 3,2$) in die Auswertung aufgenommen. Patienten wurden ausgeschlossen, wenn kein ACI-Verschluss vorlag ($n=5$), kein transtemporales Schallfenster vorhanden war ($n=2$), die Carbogen®-Inhalation einen Blutdruckanstieg >10 mmHg verursachte ($n=1$) oder Probleme der Datenspeicherung auftraten ($n=1$).

Die Diagnose ACI-Verschluss wurde im Median 41 Monate (1-85 Monate) vor der Untersuchung gestellt. Der letzte Schlaganfall lag median neun Monate (von 1 Woche bis 83 Monate) zurück. ACI-Verschlüsse oder Schlaganfälle können asymptomatisch entstehen, sodass diese Zeitangaben einem ungenauen, aber minimalen Zeitraum entsprechen.

Im Mittel lagen Untersuchung und zerebrale Bildgebung 774 ± 758 Tage (Kontrollen 1 ± 1 Tage) auseinander. Das Hirnvolumen der Patienten betrug 1140 ± 83 ml. Vor Untersuchung war der arterielle Blutdruck $134/76$ mmHg und der pCO_2 betrug $4,89 \pm 0,55$ kPa. Die Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren betrug $2,6 \pm 1,1$. Bei 12/15 (80%) der Patienten gab es Hinweise auf eine hämodynamische Genese der Schlaganfälle.

4.2 Zerebrale Hämodynamik in Ruhe

Flussgeschwindigkeiten (MFV, EDV, PSV)

Die MFV waren in den extrakraniellen Arterien (ACE, AV und kontralaterale ACI) und in beiden A1-Segmenten erhöht (Tab. 4, 5). Die MFV waren in den Hirnbasisarterien ACM und ACP ipsi- und kontralateral reduziert. Die Durchmesser in beiden A1-Segmenten und im ipsilateralen P1b-Segment waren bei den Patienten größer als in der Kontrollgruppe, sodass die MFV den wahren Blutfluss unterschätzen.

Die EDV in ipsi- und kontralateraler ACM korrelierten miteinander (M1 Pearson $r=0,56$, $p<0,05$, M2 Pearson $r=0,71$, $p<0,05$). Die MFV in beiden ACM korrelierten nur im M2-Segment miteinander (M2 Pearson $r=0,60$, $p<0,05$). Die PSV in beiden ACM korrelierten nicht miteinander. Bei den Kontrollen korrelierten nur die EDV im linken und rechten M2-Segment miteinander (M2 Pearson $r=0,65$, $p<0,05$).

Mit der Zeit nach ACI-Verschluss sanken die MFV im kontralateralen A1-Segment (Pearson $r=-0,67$, $p<0,05$, im Trend auch kontralaterale ACC $p=0,06$ und kontralaterale pACI $p=0,05$).

Zerebraler Blutfluss (CBF)

Der CBF als Summe aus kontralateraler pACI und beiden V2-Segmenten betrug 514 ± 137 ml/min (auf das Hirnvolumen normiert $44,6 \pm 14,5$ ml/100 g/min). 74% des CBF gelangten über die kontralaterale pACI und 27% über beide V2-Segmente ins Gehirn. Bei den Patienten mit Kollateralfluss über die ipsilaterale AO war der Blutfluss in der ipsilateralen ACE um $50,8$ ml/min höher als kontralateral.

Patienten mit hohem CBF wiesen in den ipsilateralen Hirnbasisarterien verminderte RI (M1 Pearson $r=-0,62$, $p<0,05$, Abb. 14A; M2 $r=-0,64$, $p<0,05$; P2 $r=-0,59$, $p<0,05$) auf. Im Trend hatten diese Patienten auch verminderte Hyperkapnie-Reaktivitäten im ipsilateralen M1-Segment ($p=0,09$, Abb. 14B).

Tabelle 1: Klinische und radiologische Charakteristika der 17 Patienten

Patient	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	P17
Alter in Jahren	74	61	70	73	78	71	72	79	72	53	57	56	57	59	59	68	71
arterieller Blutdruck in mmHg	140/70	160/80	170/80	130/70	130/70	130/80	130/60	130/70	130/70	110/80	130/80	120/80	120/80	130/80	160/90	110/70	150/85
pCO ₂ in kPa	3,7	5,4	n.e.	4,78	4,4	4,6	n.e.	4,9	5,1	5,0	5,0	4,5	n.e.	5,6	n.e.	5,6	n.e.
NIHSS/mRS	2/2	10/3	0/0	0/0	0/0	7/3	0/0	0/0	6/3	1/0	5/3	8/3	0/0	1/1	7/1	1/1	6/3
letzter Schlaganfall ¹	32*	48*	40	83	20	70	nie	60	72	71	70*	42*	4*	0,1	0,25	9	1*
ACI-Verschluss ²	32	69	40	84	20	74	60	59	85	66	76	41	1	1	1	8	1
hämodynamische Genese ³	ja	nein	ja	ja	ja	nein	n.e.	ja	ja	ja	ja	n.e.	ja	ja	nein	ja	ja
kardiovaskuläre Risikofaktoren	a,b,c	b,c,d	b,c	b,c	b,c	b,c	b,c,d	b,c	b,c,d	b,c,d	b,c,d	d	a,d	b,d	a,b,c,d	b,c	a,b,c
Begleiterkrankungen	f,k,l	i,j,k	e,k		f,i	g,j,l	f,i	e,i,l	h	f,j,k			f,k		j		e,i
Hirnvolumen in ml	1058	1362	1110	k.B.	1189	k.B.	k.B.	1119	n.e.	n.e.	n.e.	1095	1139	1166	1062	1124	1118
äußere Grenzoneninfarkte ⁴	2	1	1, 2	k.B.	0	k.B.	k.B.	1	0	0	1	1, 2	1, 2	2	1, 2	0	0
innere Grenzoneninfarkte ⁵	0	2	1	k.B.	2	k.B.	k.B.	1	1	0	2	0	1	1	0	2	0

Erläuterungen: 1 Zeitraum zwischen letztem Schlaganfall und Untersuchung in Monaten (* transient-ischämische Attacke in den letzten 12 Monaten); 2 Zeitraum zwischen erstmaliger Diagnose ACI-Verschluss und Untersuchung in Monaten, 3 anamnestic Hirnweise auf eine hämodynamische Genese (limb shaking, Amaurosis fugax, Claudicatio retinae, Auftreten am Morgen, bei niedrigem Blutdruck oder neuer Blutdruckmedikation); 4 Lage äußerer Grenzoneninfarkte (0: keine, 1: vordere, 2: hintere), 5 Morphologie innerer Grenzoneninfarkte (0: keine, 1: partiell, 2: konfluierend); Abk.: a Diabetes mellitus, b art. Hypertonie, c Hypercholesterinämie oder Statintherapie, d chronischer Nikotinabusus, e absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, f periphere arterielle Verschlusskrankheit, g persistierendes Foramen ovale, h Thrombophilie, i KHK, j Depression, k.B. keine CT- oder MR-Bildgebung des Gehirnes, l Z.n. Thrombendarteriektomie der kontralateralen ACI, n.e. nicht erhebbbar

Tabelle 2: Zerebrale Hämodynamik der 17 Patienten

Patient	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	P17	
M1-Segment der Arteria cerebri media (ipsi-/kontralateral/ ggf. Quotient ipsi- und kontralateral)																		
- mittlere Flussgeschwindigkeit (in cm/s)	31/ 36	n.e./ 25	n.e./ 47	47/ 31	27/ 14	15/ 30	16/ 45	36/ 53	31/ 31	32/ 24	46/ 46	33/ 45	54/ 65	46/ 60	25/ 54	31/ 61	n.e./ 35	
- Resistance-Index	0,77/ 0,68/ 1,13	n.e./ 0,50/ n.e.	n.e./ 0,47 / n.e.	0,51/ 0,35 / 1,47	0,46 / 0,68/ 0,68	0,60/ 0,63/ 0,95	0,64/ 0,71/ 0,91	0,63/ 0,73/ 0,86	0,65/ 0,68/ 0,95	0,42 / 0,50/ 0,84	0,49 / 0,59/ 0,83	0,56/ 0,42 / 1,33	0,35 / 0,53/ 0,66	0,49 / 0,65/ 0,75	0,49 / 0,60/ 0,82	0,43 / 0,58/ 0,75	0,63/ 0,60/ 1,05	
- Hypokapnie-Reaktivität (in %)	-11/ -15/ 0,74	n.e./ -21/ n.e.	n.e./ -34 / n.e.	-39 / -35 / 1,12	n.e./ n.e./ n.e.	n.e./ -23 / n.e.	n.e./ n.e./ n.e.	n.e./ -34 / n.e.	-13/ n.e./ n.e.	-15/ n.e./ n.e.	-37 / -38 / 0,97	-26/ -39 / 0,67	-13/ -20/ 0,65	-11/ -10/ 1,11	-14/ n.e./ n.e.	5/ -20/ -0,24	-27/ -36 / 0,75	-6/ -4/ 1,62
- Hyperkapnie-Reaktivität (in %/Vol %CO ₂)	31/ 28/ 1,14	15/ 14/ 1,11	n.e./ 18/ n.e.	-1/ -1/ 0,55	6/ 11/ 0,57	14/ 13/ 1,10	22/ n.e./ n.e.	14/ 22/ 0,62	18/ 18/ 0,95	18/ 18/ 1,00	18/ 18/ 0,19	3/ 15/ 0,87	13/ 15/ 0,87	-2/ 16/ -0,13	3/ 4/ 0,78	3/ 12/ 0,29	8/ 11/ 0,78	16/ 14/ 1,12
Durchmesser (in mm)	2,2/ 2,1	n.e. ^o / 2,5	k.B. k.B.	k.B. 3,6	4,0/ 3,6	k.B. k.B.	k.B. 2,6/ 2,0	2,6/ 2,0	k.B. k.B.	2,8/ 2,9	k.B. k.B.	k.B. k.B.	2,2/ 2,4	2,0/ 2,3	2,2/ 2,9	1,6/ 2,9	2,7/ 3,1	
zerebraler Blutfluss (CBF, Summe aus kontralateraler pACI und beiden V2-Segmenten)																		
- CBF (in ml/min)	399	476	n.e.	516	n.e.	427	n.e.	351	555	548	578	362	709	734	353	735	451	
- normierter CBF (in ml/100 ml/min)	38	35	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	31	n.e.	n.e.	n.e.	33	62	63	33	65	40	
- Anteil kontralaterale ACI an CBF (in %)	74	83	n.e.	60	n.e.	77	n.e.	52	73	62	92	83	80	76	59	70	86	
Gefährungsgrad der zerebralen Hämodynamik (siehe Algorithmus in Abb. 19)																		
	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	1	1	n.e.	1	0	

Legende: fett markiert sind pathologische Messwerte, die außerhalb der doppelten Standardabweichung der Kontrollwerte (Tab. 5, 7, 8) liegen; Abk.: CBF zerebraler Blutfluss, k.B. keine CT- oder MR-Angiographie, n.e. nicht erhebbbar; ° in MR-Angiographie Stenose im ipsilateralen M1-Segment

Tabelle 3: Strömungsstörungen und Kollateralen der 17 Patienten

Patient	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	P17
Strömungsstörungen (ipsilateral/kontralateral)	c* /a	/h	/c*,g*					d,e*,g, n,o /c*,d,g	e*,n* /d		d,e /d*	/n*	d,e* /d,g	c*,d,f /a,b,c,d, h	l,n,o*,p /a,b,c,g,h, j,k,n*	d*,e*	
AcoA-Strömungsstörungen-Index	0	n.e.	n.e.	0	0	0	n.e.	4	3	0	4	0	4	2	n.e.	5	n.e.
Kollateralen (ipsilateral/kontralateral)	e,n /n,r	e	s	e,n	e,n,q,s	e,n,q	n	e,n,s /n	e,n	e,n,r /n	e,n /s	e,q	e,q	e,n	n,q,s /n	e,s	e
Kollateralversorgung	iM1	LMA	hLMA	iM1	iM1	iM1	gemischt iM1	gemischt iM1	iM1	iM1	iM1	iM1	iM1	iM1	gemischt iM1	gemischt iM1	iM1

Abk.: a proximale ACI, b distale ACI, c C1-Segment der ACI, CBF zerebraler Blutfluss, d A1-Segment der ACA, e AcoA in die ipsilaterale ACM, f A2-Segment der ACA, g M1-Segment der ACM, h M2-Segment der ACM, hLMA Kollateralversorgung hauptsächlich über hintere LMA, i V2-Segment der AV, iM1 Kollateralversorgung hauptsächlich über ipsilaterales M1-Segment, j V3/4-Segment der AV, k V4-Segment der AV, l AB, LMA Kollateralversorgung hauptsächlich über leptomeningeale Kollateralen, M1-Segment, m P1a-Segment der ACP, n AcoP, n.e. nicht erhebbar, o P1b-Segment der ACP, p P2-Segment der ACP, q AO, r vordere LMA, s hintere LMA, vLMA Kollateralversorgung hauptsächlich über vordere LMA; * massive Strömungsstörungen, sodass Flussgeschwindigkeiten nicht bestimmt wurden.

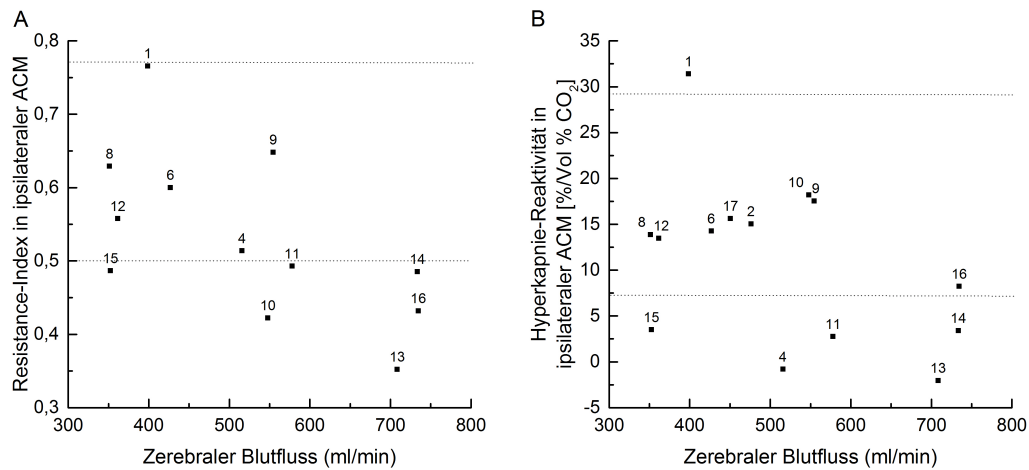


Abbildung 14: Mit Zunahme des zerebralen Blutflusses sinkt der (A) Resistance-Index (Pearson $r=-0,62$, $p<0,05$) und die (B) Hyperkapnie-Reaktivität (Pearson $p=0,09$) im ipsilateralen M1-Segment der ACM. Anmerkungen: gestrichelte Linien kennzeichnen Normalbereich, Ziffern entsprechen Patientennummern

Die höchsten CBF wurden bei den Patienten P13, P14 und P16 gemessen (726 ± 15 versus restliche Patienten 456 ± 85 ml/min; normierter CBF $63,5\pm 1,7$ versus $35,1\pm 3,3$ ml/100 g/min). Die RI waren bei den drei Patienten vermindert (ipsilaterales M1-Segment $0,42\pm 0,07$ versus $0,57\pm 0,10$). Die MFV in der ipsilateralen ACM waren höher als bei den anderen (ipsilaterales M1-Segment 44 ± 11 versus 31 ± 10 cm/s) und den Werten der Kontrollgruppe vergleichbar (M1: 44 ± 11 cm/s versus 49 ± 14 cm/s). Die MFV in der kontralateralen pACI (72 ± 26 cm/s versus 28 ± 10 cm/s) und in beiden A1-Segmenten (ipsilateral 50 ± 3 cm/s und kontralateral 131 ± 21 cm/s versus 33 ± 16 cm/s) waren erhöht.

Die niedrigsten CBF wurden bei P8, P12 und P15 gemessen. P8 und P15 wiesen die meisten Strömungsstörungen auf, wobei an den Strömungsstörungen bei P8 eventuell auch eine Anämie beteiligt war. Bei P15 lagen multiple Stenosen vor (z.B. 70%ige Stenose der kontralateralen ACI, hochgradige AB-Stenose). Bei P12 bestand vermutlich ein kräftiger Kollateralfloss über die AO, da der Blutfluss über die ipsilaterale ACE um 270 ml/min höher als in der kontralateralen ACE war.

Resistance-Index (RI)

Die RI nahmen mit dem Patientenalter (kontralateral pACI Pearson $r=0,73$, $p<0,005$; ipsilateral M1 $r=0,57$, $p<0,05$), mit der Anzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren (kontralateral pACI Pearson $r=0,54$, $p<0,05$) und mit den Pulsamplituden des arteriellen Blutdruckes (kontralateral pACI: Pearson $r=0,53$, $p<0,05$; ipsilateral M1: $r=0,64$, $p<0,05$, M2: $r=0,59$, $p<0,05$) zu. Die RI korrelierten nicht mit der Herzfrequenz, mit dem pCO₂ in Ruhe oder mit der Stärke des Intima-Media-Komplexes. Trotz hohen Alters der untersuchten Patienten und vieler kardiovaskulärer Risikofaktoren waren die RI normal oder erniedrigt (Tab. 4, 5). Die RI im ipsilateralen M1- bzw. M2-Segment korrelierten neben dem CBF auch mit den Blutflüssen in der kontralateralen pACI (jeweils Pearson $r=-0,54$, $p<0,05$). Die RI im ipsilateralen P2-Segment korrelierten neben dem CBF auch mit den Blutflüssen in den V2-Segmenten (beide Pearson $r=-0,61$, $p<0,05$) und mit den RI aus dem ipsilateralen

M2-Segment (Pearson $r=0,57$, $p<0,05$).

Pulsamplituden des arteriellen Blutdruckes, Amplituden der Flussgeschwindigkeiten und systolische Anstiegszeiten

Die Pulsamplituden des arteriellen Blutdruckes betragen bei den Patienten 58 ± 16 mmHg, sie korrelierten nicht mit den Amplituden der Flussgeschwindigkeiten. Die Amplituden der Flussgeschwindigkeiten waren kontralateral in der ACC, in der pACI, im V2-Segment und im A1-Segment sowie in beiden ACE erhöht (Tab. 4 und 5). In den ACM und ACP waren die Amplituden der Flussgeschwindigkeiten erniedrigt und die systolischen Anstiegszeiten (SA) verlängert (= Pulsus parvus-tardus). Nur im kontralateralen A1-Segment war die Amplitude der Flussgeschwindigkeiten erhöht und die systolische Anstiegszeit verlängert. Auch nach Ausschluss der Patienten mit einer kontralateralen pACI-Stenose waren die systolischen Anstiegszeiten verlängert (kontralateral M2 125 ± 44 ms, kontralateral A1 140 ± 47 ms, ipsilateral P1b 133 ± 21 ms, kontralateral P1b 144 ± 53 ms).

Niederfrequente Strömungsstörungen

Niederfrequente Strömungsstörungen traten bei 11/17 (65%) der Patienten auf, im Mittel betragen sie bei allen Patienten 2,8. Der Strömungsstörungs-Index über alle Arterien betrug $3,8\pm 4,2$. Der ACI-Strömungsstörungs-Index ($0,9\pm 1,5$) und vertebrobasiläre Strömungsstörungs-Index ($0,9\pm 2,3$) waren kleiner als der AcoA-Strömungsstörungs-Index ($1,8\pm 2,0$). Der AcoA-Strömungsstörungs-Index stieg im Trend mit dem Blutfluss über die kontralaterale ACI an (Pearson $r=0,54$, $p=0,07$). Mit zunehmendem Strömungsstörungs-Index, ACI-Strömungsstörungs-Index und vertebrobasiläre Strömungsstörungs-Index stieg auch der Intima-Media-Komplex an (Pearson $r=0,67$, $p<0,005$; Pearson $r=0,67$, $p<0,005$; Pearson $r=0,58$, $p<0,05$). Keiner der Strömungsstörungs-Indizes korrelierte mit dem Alter oder der Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren.

4.3 Verwendete Kollateralen

Im untersuchten Kollektiv waren durchschnittlich ca. 3 Kollateralen nachweisbar. Bei 14/17 (82%) Patienten war die Flussrichtung im ipsilateralen A1-Segment retrograd, sodass ein Kollateralfluss via AcoA in die ipsilaterale ACM bestand (Tab. 6). Bei zwei der restlichen drei Patienten war das kontralaterale A1-Segment nicht beurteilbar. Nur bei einem Patienten war die Flussrichtung in beiden A1-Segmenten orthograd. Bei jeweils 4/17 (24%) der Patienten war die Flussrichtung der ipsilateralen AO orthograd, beidseitig oder nicht bestimmbar.

13/17 (77%) Patienten wiesen einen Kollateralfluss hauptsächlich über das ipsilaterale M1-Segment auf. Jeweils 2/17 (12%) Patienten wiesen eine LMA bzw. gemischte Kollateralversorgung auf (Tab. 3). Patienten mit Kollateralfluss hauptsächlich über das ipsilaterale M1-Segment unterschieden sich hinsichtlich der RI bzw. Hyperkapnie-Reaktivitäten in der ipsilateralen ACM (bzw. deren Quotienten) nicht von Patienten mit LMA und gemischter Kollateralversorgung.

Tabelle 4: Extrakranielle hämodynamische Messgrößen (Mittelwert±Standardabweichung)

	Patienten (% der Kontrollen), n=17		Kontrollen, n=24
	ipsilateral	kontralateral	beidseitig
Arteria carotis communis (ACC)			
MFV	21±9 (96%) ***	39±12 (179%) ###	22±10
Durchmesser	6,6±0,8 (97%)	6,2±1,2 (91%) #	6,8±0,9
CBF	218±78 ***	491±167	n.e.
WSS	50±22 (96%) ***	104±44 (201%) ###	52±27
RI	0,80±0,11 (101%) ***	0,68±0,08 (86%) ###	0,80±0,06
Amp	38±20 (104%) *	51±19 (140%) ###	36±14
SA	78±42 (113%)	82±33 (119%)	69±13
proximale Arteria carotis interna (pACI), bulbunah			
MFV	Verschluss	46±20 (166%) ###	28±10
Durchmesser		5,6±1,1 (112%) #	5,0±0,9
CBF		364±121	n.e.
WSS		149±81 (145%) ###	103±50
RI		0,63±0,07 (90%) ###	0,71±0,07
Amp		51±22 (137%) ##	37±13
SA		120±43 (139%) ##	87±42
distale Arteria carotis interna (dACI), extrakraniell			
MFV	Verschluss	38±14	n.e.
RI		0,62±0,08	
Amp		40±13	
SA		119±50	
Arteria carotis externa (ACE)			
MFV	38±17 (141%) ##	45±17 (167%) ###	27±11
Durchmesser	5,0±0,9 (105%)	4,3±1,1 (91%)	4,8±0,9
CBF	203±100	192±106	n.e.
WSS	132±51 (134%) *	186±89 (188%) ###	99±38
RI	0,82±0,07 (98%) **	0,77±0,08 (92%) ###	0,84±0,05
Amp	68±5 (135%) ###	71±28 (141%) ###	50±19
SA	59±12 (89%) *,#	71±18 (107%)	66±10
Arteria ophthalmica (AO)			
MFV	16±7 *	20±4	n.e.
RI	0,61±0,10	0,66±0,06	
Amp	16±5 ***	24±6	
SA	125±52	101±58	
V2-Segment der Arteria vertebralis (V2)			
MFV	17±8 (124%)	22±10 (166%) ###	14±9
Durchmesser	3,3±0,8 (92%) *	3,8±0,8 (106%)	3,6±1,0
CBF	64±52	71±40	n.e.
WSS	95±35 (136%)	105±42 (150%) #	70±54
RI	0,69±0,12 (93%) #	0,70±0,08 (93%) #	0,75±0,07
Amp	21±9 (105%) *	28±21 (156%) ###	20±12
SA	107±63 (151%) ###	120±45 (169%) ###	71±23

Abk.: Amp Amplitude der Flussgeschwindigkeiten in cm/s, CBF zerebraler Blutfluss in ml/min, Durchmesser in mm, MFV mittlere Flussgeschwindigkeit in cm/s, RI Resistance-Index, n.e. nicht erhoben, SA systolische Anstiegszeit in ms, WSS Wandscherspannung (= wall shear stress) in dynes/cm²; * p<0,05 (** p<0,01, *** p<0,005) verglichen mit kontralateraler Hemisphäre (gepaarter t-Test); # p<0,05 (## p<0,01, ### p<0,005) verglichen mit Kontrollen (t-Test)

Tabelle 5: Intrakranielle hämodynamische Messgrößen

	Patienten (% der Kontrollen), n=17		Kontrollen, n=24
	ipsilateral	kontralateral	beidseitig
M1-Segment der Arteria cerebri media (M1)			
MFV	34±12 (69%) ###	41±16 (85%)	49±14
Durchmesser	2,5±0,7 (98%)	2,7±0,5 (106%)	2,5±0,6
RI	0,54±0,11 (84%) ###	0,61±0,07 (92%) #	0,64±0,07
Amp	28±10 (51%) *,###,°	41±19 (75%) ##	54±17
SA	129±50 (142%) #	124±40 (135%) #	91±56
M2-Segment der Arteria cerebri media (M2)			
MFV	21±6 (52%) *,###,°°	28±13 (85%) ##,°°	40±14
RI	0,53±0,09 (84%) ###	0,56±0,06 (89%) ###	0,63±0,07
Amp	17±6 (40%) *,###,°	25±10 (57%) ###,°°	43±16
SA	140±46 (154%) ###	129±37 (141%) #	91±49
A1-Segment der Arteria cerebri anterior (A1)			
MFV	40±17 (118%) **	77±36 (232%) ###	33±16
Durchmesser	2,0±0,3 (118%)	2,1±0,4 (125%) #	1,7±0,5
RI	0,56±0,13 (93%)	0,55±0,11 (91%)	0,60±0,24
Amp	37±23 (109%) *	65±26 (195%) ###	34±21
SA	123±43 (137%) #	151±39 (168%) ###	90±48
V4-Segment der Arteria vertebralis (V4)			
MFV	35±17 (128%) #	36±32 (134%)	27±8
Durchmesser	2,6±0,7 (93%)	2,6±0,7 (91%)	2,8±0,9
RI	0,59±0,04 (92%) #	0,58±0,09 (91%) #	0,63±0,07
Amp	33±16 (112%)	38±44 (126%)	30±10
SA	143±55 (123%)	143±45 (124%)	116±59
Arteria basilaris (AB)			
MFV	39±23 (132%)		30±9
Durchmesser	3,6±0,9 (105%)		3,4±0,5
RI	0,61±0,05 (95%)		0,65±0,05
Amp	41±26 (125%)		33±19
SA	154±54 (127%)		121±68
P1a-Segment der Arteria cerebri posterior (P1a)			
MFV	35±13	29±9	n.e.
RI	0,62±0,09	0,61±0,11	
Amp	37±16	31±14	
SA	144±48	142±53	
P1b-Segment der Arteria cerebri posterior (P1b)			
MFV	26±12 (81%) #	24±9 (77%) #	32±11
Durchmesser	2,2±0,4 (114%) #	2,0±0,4 (104%)	1,9±0,3
RI	0,61±0,09 (96%)	0,59±0,11 (92%)	60,63±0,08
Amp	27±16 (76%)	24±11 (67%) #	35±16
SA	150±28 (155%) ###	142±41 (146%) ##	97±50
P2-Segment der Arteria cerebri posterior (P2)			
MFV	23±10 (79%) #	21±8 (71%) ##	29±9
Durchmesser	2,0±0,6 (110%)	1,9±0,6 (105%)	1,8±0,4
RI	0,53±0,10 (87%) *,###,°	0,61±0,09 (101%)	0,61±0,07
Amp	19±8 (62%) ###,°	23±15 (77%) #	30±8
SA	137±38 (137%) #	149±38 (150%) ##	100±51

Abk.: siehe Tab. 4, * p<0,05 (** p<0,01, *** p<0,005) verglichen mit kontralateraler Hemisphäre (gepaarter t-Test), # p<0,05 (## p<0,01, ### p<0,005) verglichen mit Kontrollen (t-Test), ° p<0,05 (°° p<0,01, °°° p<0,005) verglichen mit dem M1- bzw. P1b-Segment (gepaarter t-Test)

Tabelle 6: Häufigkeiten der nachgewiesenen Kollateralen

	Anzahl (% Anteil der Patienten)	
	ipsilateral	kontralateral
Arteria communicans anterior (AcoA) direkt zur ipsilateralen Arteria cerebri media (ACM)	14/17 (82%)	
Arteria communicans posterior (AcoP)	11/16 (69%)	7/12 (58%)
Arteria ophthalmica (AO)	5/17 (29%)	0/17 (0%)
hintere leptomeningeale Anastomosen (LMA)	5/16 (31%)	5/16 (31%)

4.4 Zerebrovaskuläre Reaktivitäten

Während der Bestimmung der zerebrovaskulären Reaktivitäten trat bei 9/17 (53%) der Patienten ein lokaler Schmerz durch die Kopfhaltung für die Ultraschallsonden, bei 3/17 (18%) der Patienten eine leichte Rhinorrhoe und bei 2/17 (12%) der Patienten eine Dyspnoe auf. Bei jeweils einem Patienten kam es zu einem „komischen Gefühl beim Schlucken“, Hustenreiz, vermehrtem Mundspeichel, trockener Zunge und Kopfschmerzen. Während der Untersuchung traten keine High-intensity transient signals auf. Durch die Untersuchung wurden keine neurologischen Ausfallerscheinungen provoziert.

4.4.1 Hypokapnie-Reaktivitäten

Die unnormierten Hypokapnie-Reaktivitäten in der ACM waren ipsilateral normal und kontralateral erhöht (Tab. 7). Nur bei Patient P15 kam es zum Anstieg der ipsilateralen Flussgeschwindigkeit unter Hypokapnie, was einem inversen Steal-Phänomen [70] entspricht. Die ipsilateralen Hypokapnie-Reaktivitäten in 49 und 59 mm Tiefe betragen $-21\pm 10\%$ und $-17\pm 13\%$ (kontralateral $-25\pm 13\%$ und $-26\pm 12\%$). Die Differenzen der Hypokapnie-Reaktivitäten aus 49 und 59 mm Tiefe betragen ipsilateral $0\pm 3\%$ (maximale Differenz 5%) und kontralateral $2\pm 6\%$ (maximale Differenz 16%). Die Herzfrequenz wurde durch die Hyperventilation nicht verändert.

Die Hypokapnie-Reaktivitäten stiegen (d.h. sie wurden negativer) mit der Zeit nach Erstdiagnose ACI-Verschluss an (ipsilateral Pearson $r=-0,61$, $p<0,05$; kontralateral $r=-0,60$, $p<0,05$). Die Hypokapnie-Reaktivitäten waren bei den vier Patienten mit Diabetes mellitus gegenüber den anderen Patienten vermindert (ipsilateral: $-5,9\pm 7,4\%$ versus $-22,9\pm 10,8\%$; kontralateral $-12,2\pm 6,8\%$ versus $-31,1\pm 7,5\%$). Die Hypokapnie-Reaktivitäten korrelierten nicht mit dem Vorhandensein anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren (arterieller Hypertonus, chronischer Nikotinabusus, Hyperlipidämie), der Stärke des Intima-Media-Komplexes oder dem Alter der Patienten.

Bei den Kontrollen nahm der Flow-Index in beiden M1-Segmenten während der Hyperventilation um $22,4\pm 12,0\%$ ab, der abgeleitete Durchmesser-Index sank dabei um ca. $-4,6\pm 7,7\%$ ($n=20$ Messungen bei 5 Kontrollen beidseitig in 49 und 54 mm Tiefe).

4.4.2 Hyperkapnie-Reaktivitäten

Die Hyperkapnie-Reaktivitäten im ipsi- und kontralateralen M1-Segment waren erniedrigt (Tab. 8) und korrelierten miteinander (Pearson $r=0,73$, $p<0,005$; Abb. 15A). Bei den Kontrollen korrelierten die beiden Hyperkapnie-Reaktivitäten nicht miteinander.

Tabelle 7: Hypokapnie-Reaktivitäten der ACM in 54 mm Tiefe (Mittelwert±Standardabweichung)

	Hypokapnie-Reaktivität in % *		
	Patienten, n=17		Kontrollen, n=26
	ipsilateral	kontralateral	beidseitig
Mittlere Flussgeschwindigkeit (MFV)	-17±13	-25±12 #	-18±8
Maximalsystolische Flussgeschwindigkeit (PSV)	-12±11 °°	-17±11 #, °°	-12±6 °
Enddiastolische Flussgeschwindigkeit (EDV)	-24±15	-37±16 #	-26±12
Resistance-Index (RI)	12,4±1,8	14,6±10,1	12,8±9,8
Amplitude der Flussgeschwindigkeiten	-2±12	-5±14	-1±9
Systolischer Anstieg (SA)	-22±11	-26±21	-17±14

* nicht auf die Änderung des pCO₂ normierte Reaktivitäten, # p<0,05 im Vergleich mit Kontrollen, ° p<0,05 (°° p<0,005) zwischen PSV und EDV auf der gleichen Hemisphäre

Im ipsilateralen M1-Segment korrelierten die Hyperkapnie-Reaktivitäten mit der EDV (Pearson r=-0,74, p<0,005), der MFV (Pearson r=-0,60, p<0,05) und dem RI (M1 Pearson r=0,78, p<0,005; Abb. 15B). Mit sinkenden Hyperkapnie-Reaktivitäten stiegen die MFV in der kontralateralen pACI (Pearson r=-0,60, p<0,05), der CBF (Pearson r<-0,47, p=0,09) und die Blutflüsse in der kontralateralen pACI (Pearson r<-0,45, p=0,08) an. Diese Korrelationen waren für das kontralaterale M1-Segment nicht nachzuweisen. Zwischen den ipsilateralen Hyperkapnie-Reaktivitäten und der Zeit nach Erstdiagnose ACI-Verschluss, Zeit nach letztem Schlaganfall oder Patientenalter bestand kein Zusammenhang.

Bei 2/16 (12%) Patienten kam es während der Hyperkapnie zur Abnahme der Flussgeschwindigkeit in der ipsilateralen ACM (= Steal-Phänomen), bei einem der beiden Patienten (P4) kam es beidseitig zu einem Steal-Phänomen. In der Kontrollgruppe trat kein Steal-Phänomen auf.

Während der Hyperkapnie stieg der Flow-Index im M1-Segment ipsilateral um 41,1±39,6 % und kontralateral um 59,4±35,7% an, der Durchmesser stieg ipsilateral um 4,1±12,0% und kontralateral um 6,1±14,6% (jeweils n=10 Messungen, bei fünf Patienten in 58 und 63 mm Tiefe). Bei den Kontrollen stieg der Flow-Index in beiden M1-Segmenten um 94,5±148,0% und der Durchmesser um 16,8±26,5% an (n=28 Messungen, bei sieben Kontrollen beidseitig in 58 und 63 mm Tiefe).

4.5 Quotientenbildung

Die Quotienten aus ipsi- und kontralateralen RI im M1-Segment waren normal, wenn auch im Trend erniedrigt (0,92±0,24 versus 0,98±0,11 bei Kontrollen, n.s.). Mit der Zeit nach ACI-Verschluss (p=0,07) bzw. nach letztem Schlaganfall (p=0,07) stiegen die Quotienten im Trend an. Patienten ohne innere Grenzoneninfarkte wiesen normale Quotienten auf, während Patienten mit inneren Grenzoneninfarkten verminderte Quotienten hatten (1,03±0,25 versus 0,78±0,10, p<0,05).

Die Quotienten aus den ipsi- und kontralateralen Amplituden der Flussgeschwindigkeiten waren vermindert (0,82 ±0,61 versus 1,10±0,55 bei Kontrollen, p<0,05). Die Quotienten

Tabelle 8: Hyperkapnie-Reaktivitäten der ACM (Mittelwert±Standardabweichung)

	Hyperkapnie-Reaktivität in %/Vol%CO ₂		
	Patienten, n=17		Kontrollen, n=26
	ipsilateral	kontralateral	beidseitig
Mittlere Flussgeschwindigkeit (MFV)	11±9 ##	14±7 #	19±5
Maximalsystolische Flussgeschwindigkeit (PSV)	8±7 ##, °°	12±7 #, °	16±6 °°
Enddiastolische Flussgeschwindigkeit (EDV)	16±15 #	18±9	23±6
Resistance-Index (RI)	-3,5±2,1	-2,5±2,1	-4,2±4,3
Amplitude der Flussgeschwindigkeiten	4±5 ##	9±8	11±9
Systolischer Anstieg (SA)	9±12 #	9±9	27±26

p<0,05 (## p<0,005) im Vergleich mit Kontrollen, ° p<0,05 (°° p<0,005) zwischen PSV und EDV auf der gleichen Hemisphäre

der systolischen Anstiegszeiten im ipsi- und kontralateralen M1-Segment waren normal (1,14±0,46 versus 1,06±0,38 bei Kontrollen, n.s.). Beide Quotienten wiesen keinen Zusammenhang zu Grenzzoneninfarkten, der Zeit nach ACI-Verschluss oder Zeit nach letztem Schlaganfall auf.

Die Quotienten aus ipsi- und kontralateraler Hypokapnie-Reaktivität waren noch normal (0,78±0,49 versus 1,01±0,30 bei Kontrollen, n.s.). Die Quotienten aus ipsi- und kontralateraler Hyperkapnie-Reaktivität waren normal aber ebenfalls im Trend vermindert (0,73±0,38 versus 0,95±0,25 bei Kontrollen, n.s.).

Für die Patienten mit AcoA-Kollateralfluss in die ipsilaterale ACM (n=14), d.h. für die Patienten mit Kollateralversorgung hauptsächlich über das ipsilaterale M1-Segment galt: Umso höher der AcoA-Strömungsstörungs-Index war, umso niedriger waren die Quotienten der ipsi- und kontralateralen RI (Pearson r=-0,69, p<0,005) bzw. der Hyperkapnie-Reaktivitäten (Pearson r=-0,52, p=0,08).

4.6 Infarktareale

In der ipsilateralen Hemisphäre waren bei 13/14 (93%) der Patienten mit zerebraler Bildgebung Infarktareale nachweisbar. Bei 12/14 (86%) der Patienten waren diese entsprechend den Grenzzonenkarten von Zwan et al. (1991, 1992, 1993 [63, 64, 71]) mit Grenzzoneninfarkten vereinbar. Die Infarktareale lagen dabei bei 9/14 (64%) der Patienten in der inneren Grenzzone, bei 7/14 (50%) der Patienten in der vorderen Grenzzone und bei 6/14 (43%) der Patienten in der hinteren Grenzzone. Lakunen in der ipsilateralen Hemisphäre waren bei 10/14 (71%) der Patienten lokalisiert, während sich bei 3/14 (21%) der Patienten am ehesten ein Territorialinfarkt im Stromgebiet der ipsilateralen ACM zuordnen ließ. Der radiologische Nachweis eines Grenzzoneninfarktes (vordere, hintere, innere oder gemeinsam) korrelierte nicht mit dem anamnestischen Hinweisen auf eine hämodynamische Genese der Schlaganfälle.

Patienten ohne innere Grenzzoneninfarkte wiesen einen niedrigeren CBF (422±80 versus 591±145 ml/min, p<0,05) und weniger Strömungsstörungen entlang der AcoA (0±0 versus 3,1±1,7) auf als Patienten mit inneren Grenzzoneninfarkten.

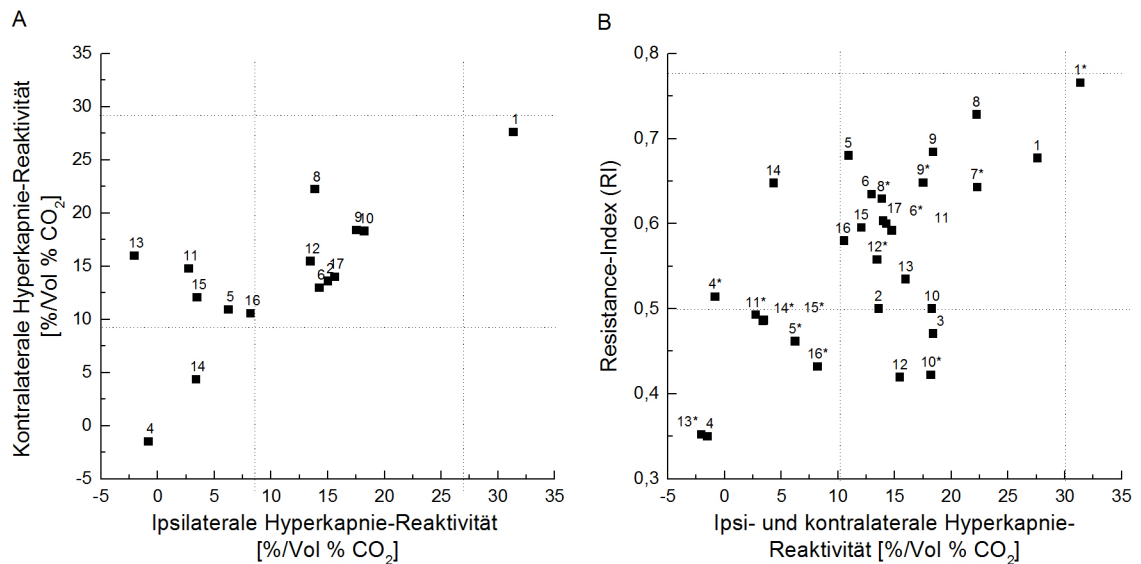


Abbildung 15: (A) Die ipsi- und kontralateralen Hyperkapnie-Reaktivitäten im M1-Segment korrelieren miteinander (Pearson $r=0,73$, $p<0,005$). (B) Die Hyperkapnie-Reaktivitäten korrelieren mit den Resistance-Indizes im M1-Segment miteinander (Pearson $r=0,78$, $p<0,005$); Anmerkungen: * ipsilaterale Messwerte, gestrichelte Linie kennzeichnen Normbereiche, Zahl entspricht Patientennummer

4.7 Nachuntersuchung

Bei Patient P13 erfolgten zwei Nachuntersuchungen. Nach einem Monat war erstmals ein Kollateralfluss über die ipsilaterale AcoP nachweisbar und die RI in den ACM hatten sich normalisiert (ipsilateral 0,51, kontralateral 0,59, Kontrollwerte $0,64\pm 0,07$). Der AcoA-Strömungsstörungs-Index verminderte sich von 4 auf 1. Die ipsilaterale Hyperkapnie-Reaktivität war weiterhin negativ (ipsilateral $-0,20\%$ /Vol%CO₂, kontralateral $20,0\%$ /Vol%CO₂, Kontrollwerte $19\pm 5\%$ /Vol%CO₂).

Vier Monate nach Erstuntersuchung waren die RI in der ACM (ipsilateral 0,52, kontralateral 0,56) und CBF (671 ml/min) normal. Der vorher bestehende Kollateralfluss über die ipsilaterale AO war nicht mehr nachweisbar. Die Strömungsstörungen entlang des AcoA-Kollateralfusses blieben ungefähr gleich (von 1 auf 2). Jedoch waren die Hyperkapnie-Reaktivitäten beidseitig angestiegen (ipsilateral $46,0\%$ /Vol%CO₂, kontralateral $37,5\%$ /Vol%CO₂). Die Quotienten der ipsi- und kontralateralen RI bzw. Hyperkapnie-Reaktivitäten normalisieren sich im Verlauf der drei Untersuchungen (Quotient der RI: 0,66, nach einem Monat 0,86 und nach vier Monaten 0,84; Quotient der Hyperkapnie-Reaktivitäten: -0,03, -0,01 nach einem Monat und 1,26 nach vier Monaten). Die Nachbefragung ein Jahr nach Erstuntersuchung ergab, dass der Patient keinen erneuten Schlaganfall hatte.

5 Diskussion

5.1 Einleitung

Eine Minderversorgung des Gehirnes nach Verschluss einer ACI kann über Kompensationsmechanismen verhindert werden. Im Idealfall gelangt Blut dabei über Kollateralen am ACI-Verschluss vorbei in die bedrohten Stromgebiete, sodass der zerebrale Perfusionsdruck

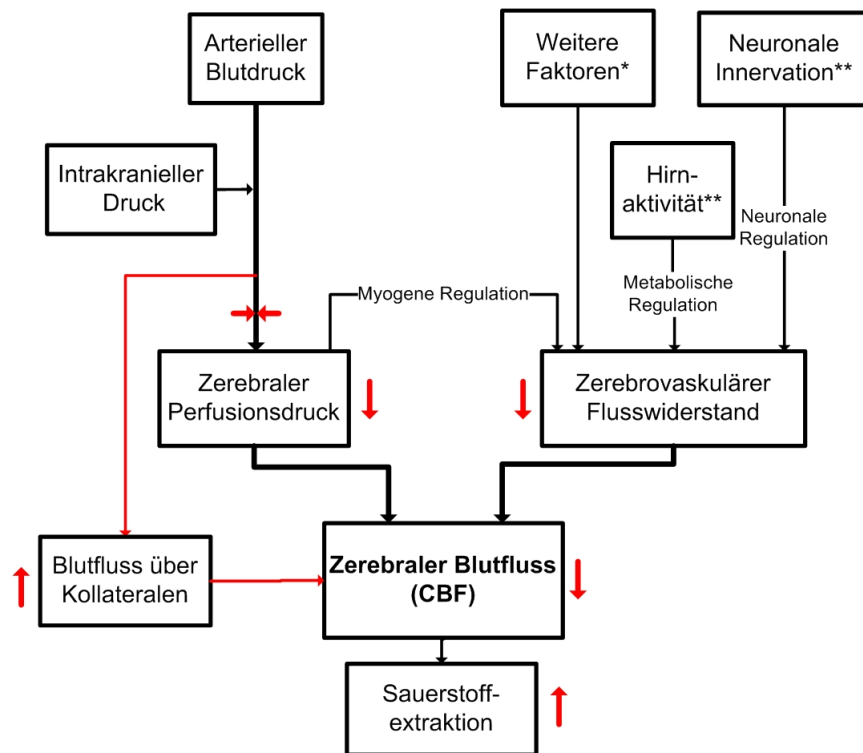


Abbildung 16: Regulation des zerebralen Blutflusses (CBF) und potentielle Kompensationsmechanismen nach ACI-Verschluss (rote Pfeile); * Alter, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Tageszeit und Hämatokrit, ** Bedeutung der metabolischen und neuronalen Regulation bei ACI-Verschluss unklar; modifiziert nach [72]

im Idealfall konstant bleibt. Bei hypoplastischen oder fehlenden Kollateralen wird ein suffizienter Kollateralfluss verhindert und ein erniedrigter Perfusionsdruck resultiert. In diesem Fall bewirkt die myogene Regulation eine Minderung des zerebrovaskulären Flusswiderstandes, wodurch der Blutfluss stimuliert wird. Kann der resultierende Blutfluss den Blutbedarf des Gehirnes nicht decken, wird dem Blut mehr Sauerstoff entzogen und das Risiko eines hämodynamischen Schlaganfalles nimmt zu. Diese Kompensationsmechanismen (Abb. 16) sind nach ACI-Verschluss aber auch beim Verschluss anderer hirnversorgenden Arterien von größter Bedeutung. Das Verständnis dieser Kompensationsmechanismen ist Voraussetzung dafür, um das Risiko einer Minderversorgung des Gehirnes nach ACI-Verschluss beurteilen zu können.

5.2 Zerebrale Blutfluss nach ACI-Verschluss

Der CBF sank nach ACI-Verschluss auf 68–85% der Normwerte [1, 73, 74, 75]. Studien mit anderen Untersuchungsmethoden zeigten eine vergleichbare Minderperfusion (74–87% der Normwerte [29, 76, 77]). Diese Abnahme des CBF ist nicht allein auf Infarktareale zurückzuführen, da auch der auf das Hirnvolumen normierte CBF vermindert war (83% der Normwerte von [75]). Der ermittelte CBF ist jedoch eine grobe Näherung. Der CBF beinhaltet nur den Blutfluss über die kontralaterale ACI und über die proximalen AV. Blut über Muskulatur-versorgende Äste der AV wurden nicht herausgerechnet und Kollateralflüsse über die ACE nicht einbezogen. Außerdem ist die duplexsonographische Bestimmung des CBF recht fehleranfällig, so wurden pulssynchrone Kaliberschwankungen der Gefäßwände

nicht beachtet. Bei den Patienten mit nachgewiesenem Kollateralfluss über die AO ist ein Blutfluss von 50,8 ml/min über die ipsilaterale AO anzunehmen. Diese Menge entspricht den aus der Literatur bekannten Werten (48 ml/min nach [57]). Entweder müssen weitere, sonographisch nicht detektierbare Kollateralflüsse existierten oder bei den Patienten mit ACI-Verschluss herrschte eine chronische Minderperfusion des Gehirnes.

Der verminderte CBF geht auch mit einer Abnahme des Blutflusses in der ipsilateralen und der kontralateralen ACM einher. Bei normalem Durchmesser der ipsilateralen ACM sank die MFV auf 52–69% der Normwerte. Dies könnte auch durch eine Schrumpfung des versorgten Stromgebietes bedingt sein. Andere Studien wiesen jedoch auch eine Abnahme des auf das Hirnvolumen normierten Blutflusses auf 57–62% nach [2, 29, 59, 76, 77]. Erstaunlicherweise war auch das Stromgebiet der kontralateralen ACM nach ACI-Verschluss minderperfundiert. So fielen die MFV in der kontralateralen ACM auf 85% der Kontrollwerte. Laut Literaturangaben sank auch der auf das Hirnvolumen normierte Blutfluss im Stromgebiet der kontralateralen ACM auf 66–78% [2, 29, 59, 76, 77]. Diese Daten sprechen für eine reale Minderperfusion des Stromgebietes der ACM. Eventuell ist dies die Ursache für die kognitive Beeinträchtigung bei den Patienten mit ACI-Verschluss [39].

Das meiste Blut gelangte über die kontralaterale ACI in das Gehirn. Über sie gelangten 74% des CBF ins Gehirn. Dieser Prozentsatz entspricht bei Gesunden dem Blutfluss in beiden ACI (76–80% nach [1, 73]). Intrakraniell wurde das meiste Blut über das kontralaterale A1-Segment weiterbefördert. Bei gleichem Durchmesser war die MFV im kontralateralen A1-Segment doppelt so hoch wie ipsilateral, sodass in etwa die Hälfte des Blutes aus dem kontralateralen A1-Segment über den AcoA-Kollateralfluss in die ipsilaterale ACM gelangte. Die andere Hälfte wurde über beide ACA weitertransportiert.

Drei Patienten (P13, P14, P16) mit subakutem ACI-Verschluss wiesen hämodynamische Besonderheiten auf. Der CBF war bei ihnen dem Gesunder vergleichbar und höher als bei den anderen Patienten. Die RI in der ipsilateralen ACM und den bilateralen P2-Segmenten waren erniedrigt, die Hyperkapnie-Reaktivitäten in beiden ACM waren vermindert. Alle drei Patienten wiesen innere Grenzzoneninfarkte auf. Die verminderten RI und Hyperkapnie-Reaktivitäten implizieren einen verminderten zerebrovaskulären Flusswiderstand. Die letzten Reserven wurden bei den drei Patienten aufgebracht, um den CBF aufrechtzuerhalten. Unklar ist, ob der relativ hohe CBF die minderperfundierten Stromgebiete überhaupt erreicht. Bei einer Luxusperfusion kommt es beispielsweise zur Öffnung arteriovenöser Shunts [78]. Angiographisch ist dieses Phänomen als „frühe venöse Füllung“ bekannt und tritt bei 32–78% der Patienten nach akutem Schlaganfall auf [79, 80]. Im Verlauf von vier Monaten normalisierten sich bei Patient P13 RI und Hyperkapnie-Reaktivität, wobei der CBF konstant blieb. Der AcoA-Strömungsstörungs-Index sank in den Verlaufsuntersuchungen. Die Quotienten der ipsi- und kontralateralen RI bzw. Hyperkapnie-Reaktivitäten normalisierten sich, sodass eine Verbesserung der Kollateraleffizienz anzunehmen ist. Diese Fakten zusammengenommen deuten an, dass sich die zerebrale Hämodynamik bei diesem Patienten verbessert hat.

Bei Patient P15 waren RI, Hyperkapnie-Reaktivitäten und CBF gleichzeitig vermindert. Trotz vermindertem zerebrovaskulären Flusswiderstand (siehe verminderte RI und Hyperkapnie-Reaktivität) war der CBF vermindert. Diese Kombination impliziert wahrscheinlich eine maximale Abnahme des zerebrovaskulären Flusswiderstandes, ohne jedoch

den CBF anzuheben, und kennzeichnet eine maximal gestörte Kompensation des ACI-Verschlusses. Die Kompensation wird durch eine 70%ige Stenose der kontralateralen ACI und eine hochgradige Stenose der AB verhindert.

Bei drei weiteren Patienten (P1, P6, P8) war es trotz niedrigem CBF über einen längeren Zeitraum zu keinem Schlaganfall bzw. zu hämodynamischen Symptomen gekommen. Zusammen mit den normalen RI und Hyperkapnie-Reaktivitäten legt dies nahe, dass diese Patienten trotz niedrigem CBF hämodynamisch ausgeglichen sind. Vielleicht wird das Blut effizienter ausgenutzt oder das Gehirn hat sich dem verminderten Angebot angepasst. Dahingehend passen auch die Befunde von Rutgers et al.: Patienten mit niedrigem CBF entwickeln weniger Schlaganfälle im Verlauf als Patienten mit hohem CBF [29]. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass der CBF bei diesen drei Patienten falsch niedrig ist und weitere, nicht nachgewiesene Kollateralflüsse existieren.

Der CBF ist duplexsonographisch einfach zu bestimmen, der Durchmesser muss jedoch sorgfältig bestimmt und pulssynchrone Kaliberschwankungen beachtet werden. Der Blutfluss in der AV muss so weit wie möglich distal gemessen werden, Kollateralflüsse über die AO und andere müssen mit eingeschlossen werden. Der CBF nach ACI-Verschluss ist essentiell für die Charakterisierung der zerebralen Hämodynamik, er zeigt die Auswirkung des verminderten Perfusionsdruckes und Flusswiderstandes an.

5.3 Durchmesser der hirnversorgenden Arterien

Bei der Interpretation von MFV ist der dazugehörige Durchmesser von entscheidender Bedeutung. Nur wenn beide Messgrößen bekannt sind, kann der Blutfluss beurteilt werden. Die Durchmesser beider A1-Segmente und des ipsilateralen P1b-Segmentes stiegen an (A1-Segmente ipsilateral +18%, kontralateral +25%; P1b-Segmente ipsilateral +14%). Andere Studien zeigten einen vergleichbaren Zuwachs (A1-Segment ipsilateral +17%, kontralateral +58%; P1-Segment ipsilateral +22–56%, kontralateral +21–35%; AcoA +18%; AcoP ipsilateral +20–67%, kontralateral +79% [45, 54, 81]). Dilatationen dieser Größenordnung sind schon bei Patienten mit ACI-Stenosen nachweisbar [81]. Die Dilatationen führen dazu, dass die MFV den wahren Blutfluss unterschätzen. Funktionell erleichtern die Dilatationen in den A1-Segmenten und den ipsilateralen P1b-Segment den Kollateralfluss über die AcoA bzw. in die hinteren LMA der ipsilateralen Hemisphäre.

Die Zunahme der Durchmesser könnte mehrere Ursachen haben. Ein reduzierter Perfusionsdruck wie beispielsweise nach ACI-Verschluss führt zu Dilatationen proximaler Hirnbasisarterien [5, 7, 82]. Außerdem dilatieren mit der Zeit die am Kollateralfluss beteiligten Arterien [43, 44, 83, 84]. Auch die Selektion von Patienten mit geringen neurologischen Ausfällen und somit gut ausgebildeten Kollateralen erklären die Dilatationen [52, 85]. Methodische Fehler sind auch nicht ausgeschlossen. Bei niedrigerem Blutfluss wird der Durchmesser in der MR-Angiographie unterschätzt. Außerdem erfolgte bei den Patienten die Messung der Durchmesser in CTA und MRA, während bei den Kontrollen nur MRA-Messungen durchgeführt wurden.

5.4 Verwendete Kollateralen

Eine Einteilung der Kollateralflüsse in „hauptsächlich über ipsilaterales M1-Segment“ (Nr. 1 in Abb. 4), „hauptsächlich über vordere LMA“ (Nr. 2 in Abb. 4), „hauptsächlich über

hintere LMA" (Nr. 3 in Abb. 4) oder „gemischt“ wird vorgeschlagen. Der Kollateralffluss „hauptsächlich über ipsilaterales M1-Segment“ erhält sein Blut via ipsilaterales A1-Segment oder distaler ACI. Der Kollateralffluss „hauptsächlich über vordere LMA“ erhält sein Blut aus den ipsi- oder kontralateralen A2-Segment, während der Kollateralffluss „hauptsächlich über hintere LMA“ sein Blut über das ipsilaterale P2-Segment empfängt. Entsprechend der Kollateralversorgung werden die relevanten Hirnbasisarterien untersucht. Zur Charakterisierung der zerebralen Hämodynamik ist die Untersuchung der ACM beispielweise nur sinnvoll, wenn die Kollateralflüsse „hauptsächlich über das ipsilaterale M1-Segment“ gehen. Bei Kollateralversorgung über vordere oder hintere LMA müssen die A2-Segmente oder das ipsilaterale P2-Segment untersucht werden. Die vorgeschlagene Einteilung der Kollateralflüsse hat auch eine pathophysiologische Bedeutung. Bei Kollateralversorgung hauptsächlich über das ipsilaterale M1-Segment treten häufiger Grenzzoneninfarkte auf, während eine Kollateralversorgung über LMA mit Territorialinfarkten im Stromgebiet der ACM einhergeht [60].

Jeder Patient hatte mindestens eine aktivierte Kollaterale, wobei bei 77% der Patienten der hauptsächlich Kollateralffluss über das ipsilaterale M1-Segment ging. Bei 92% der Patienten stellten sich primäre Kollateralen dar, was den Ergebnissen anderer Studien (Kollateralffluss über die AcoA: 82% versus 51–98% [45, 51, 86, 87], ipsilaterale AcoP: 69% versus 31–75% [45, 51, 86, 88], kontralaterale AcoP: 58% versus 56% [76]) entspricht. Die hohen Nachweisraten an primären Kollateralen haben wahrscheinlich mehrere Ursachen. Erstens könnte die Selektion von Patienten mit wenigen neurologischen Ausfällen dazu beigetragen haben. Primäre Kollateralen sind relativ kurz und somit nach dem Gesetz von Hagen-Poiseuille besonders effizient. Deshalb mindert ein Kollateralffluss über die AcoA die neurologischen Ausfälle nach einem hämodynamischen Schlaganfall [85], das Volumen innerer Grenzzoneninfarkte [53] sowie das sekundäre Schlaganfallrisiko [45, 47, 53, 89]. Ein Kollateralffluss über die ipsilaterale AcoP führt zu weniger Grenzzoneninfarkten [54, 55]. Zweitens hatte die Arteriogenese bei der Mehrzahl der Patienten ausreichend Zeit, das Lumen der primären Kollateralen zu weiten und somit die Nachweisbarkeit zu erleichtern.

Der Kollateralffluss über die ipsilaterale AO wies vier unterschiedliche Flussprofile auf. Bei jeweils einem Viertel der Patienten war die Flussrichtung der ipsilateralen AO retrograd, orthograd oder beidseitig. Bei den restlichen vier Patienten war kein Blutfluss in der AO darstellbar, sodass vermutlich auch der Abgang der AO aus der ACI verschlossen war. Nur bei den Patienten mit retrograder Flussrichtung besteht ein Kollateralffluss zur ACI. Ein Kollateralffluss über die ipsilaterale AO war im Vergleich zu Untersuchungen mit der DSA seltener (42–80% nach [51, 90]). Bei der DSA verursacht jedoch der Injektionsdruck selbst eine retrograde Flussrichtung. Mehrere Studien kamen zu dem Schluss, dass ein Kollateralffluss über die ipsilaterale AO erst entsteht, wenn primäre Kollateralen überfordert sind [47, 91]. Jedoch unterschieden sich Patienten mit retrograder AO von den anderen Patienten nicht in MFV, Hyperkapnie-Reaktivitäten, RI und daraus abgeleiteten Quotienten. Grenzzoneninfarkte waren bei Patienten mit Kollateralffluss über die AO nicht häufiger. Anhand der vorliegenden Befunde kann ein Einsetzen des Kollateralfusses über die ipsilaterale AO erst bei Versagen der primären Kollateralen nicht bestätigt werden.

Über eine beidseitige Flussrichtung in der ipsilateralen AO wurde bisher nicht berichtet, die Bedeutung ist unklar. Ein beidseitiges Flussprofil tritt physiologisch an Gefäßschleifen

auf, somit wäre ein beidseitiges Flussprofil an der perioptischen Schleife der AO physiologisch. Das Phänomen war jedoch nur in der ipsilateralen und nicht in der kontralateralen AO nachweisbar, außerdem trat es langstreckig auf. Bei erhöhtem Blutfluss, wie es bei einem Kollateralfluss über die AO anzunehmen ist, nimmt auch die Tortuosität zu [92]. Eine gesteigerte Tortuosität könnte die beidseitige Flussrichtung in der ipsilateralen AO erklären. Wie bei den Patienten mit retrograder Flussrichtung in der AO war der Blutfluss in der ipsilateralen ACE bei den Patienten mit beidseitiger Flussrichtung höher als kontralateral (Differenz im Mittel 35 ml/min). Eventuell lag also bei der beidseitigen Flussrichtung auch ein Kollateralfluss über die AO vor.

5.5 Resistance-Index (RI)

Allgemein wird angenommen, dass Widerstandsindizes vom zerebrovaskulären Flusswiderstand abhängen und somit vom einen Widerstandsindex auf den zerebrovaskulären Flusswiderstand geschlussfolgert werden kann. Neben dem zerebrovaskulären Flusswiderstand wirken weitere Einflüsse auf die Widerstandsindizes [11, 93, 94, 95, 96, 97]. Mit zunehmendem Volumen des abhängigen Stromgebietes sinkt beispielsweise der RI [98]. Sinkt außerdem der zerebrale Perfusionsdruck unter die Autoregulationsgrenze von 60 mmHg, fällt der zerebrovaskuläre Flusswiderstand weiter, während die Widerstandsindizes ansteigen [11, 93, 94, 95, 96]. Riva et al. (2012) gehen davon aus, dass Widerstandsindizes durch ein komplexes Zusammenspiel von Pulsamplitude des arteriellen Blutdruckes (a_1), zerebralem Perfusionsdruck (CPP), zerebrovaskulärem Flusswiderstand (CVR), Gefäßcompliance (Ca) und Herzfrequenz (HF) entstehen [97]:

$$\text{Widerstandsindizes} = \frac{a_1 \cdot \sqrt{(CVR \cdot Ca \cdot HF \cdot 2\pi)^2 + 1}}{CPP} \quad (8)$$

Die einzelnen Größen beeinflussen sich gegenseitig. Fällt beispielsweise der zerebrale Perfusionsdruck, sinkt kompensatorisch der zerebrovaskuläre Flusswiderstand. Aufgrund der Komplexität sollte von einem verminderten RI nicht automatisch auf einen erniedrigten zerebrovaskulären Flusswiderstand geschlussfolgert werden.

In der vorliegenden Studie korrelierte der Widerstandsindex RI mit dem Patientenalter und mit der Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren, jedoch nicht mit der Stärke des Intima-Media-Komplexes. Mit dem Alter bzw. unter dem Einfluss der kardiovaskulären Risikofaktoren sinkt bekanntlich die Gefäßcompliance; Pulsamplitude des arteriellen Blutdruckes und zerebrovaskulärer Flusswiderstand steigen an. RI korrelierte außerdem mit der Pulsamplitude des arteriellen Blutdruckes, was die Annahmen von Riva et al. [97] bestätigt.

Die RI waren infolge des ACI-Verschlusses in allen hirnersorgenden Arterien vermindert. Entsprechend der Formel von Riva et al. (2012) (Formel 8, [97]) könnte dies durch niedrige Pulsamplituden des arteriellen Blutdruckes, niedrige zerebrovaskuläre Flusswiderstände, verminderte Gefäßcompliance, niedrige Herzfrequenzen oder hohe zerebrale Perfusionsdrücke bedingt sein. Die Herzfrequenzen waren normal und hohe zerebrale Perfusionsdrücke sind bei den Patienten mit ACI-Verschluss nicht plausibel. Jedoch ist aufgrund des Alters und der Anzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren eine verminderte Gefäßcompliance bei den Patienten anzunehmen. Dies gilt aber auch für die Kontrollen, die ein

ähnliches Alter und vergleichbare Risikofaktoren aufwiesen. Eine verminderte Gefäßcompliance erklärt also die niedrigen RI nicht vollständig. Somit bleiben Pulsamplituden des arteriellen Blutdruckes und zerebrovaskuläre Flusswiderstände als Ursachen der niedrigen RI übrig. RI korrelierte mit den Pulsamplituden des arteriellen Blutdruckes, sodass Patienten mit verminderten Pulsamplituden auch niedrige RI aufwiesen. Somit könnten bei den Patienten mit ACI-Verschluss die niedrigen Pulsamplituden die niedrigen RI mindestens zum Teil erklären.

Da die Patienten mit niedrigen RI in der ipsilateralen ACM auch die höchsten CBF bzw. Blutflüsse in der kontralateralen ACI aufwiesen und beide Größen jeweils vom zerebrovaskulären Flusswiderstand beeinflusst werden, ist bei dem untersuchten Patientenkollektiv ein verminderter zerebrovaskulärer Flusswiderstand wahrscheinlich. Es wurde gezeigt, dass Patienten mit ACI-Verschluss und verminderten Widerstandsindizes [24, 28] bzw. einem relativ hohen Blutfluss über die kontralaterale ACI [29] ein besonders hohes Schlaganfallrisiko besitzen. Der relativ hohe Blutfluss wird über niedrige zerebrovaskuläre Flusswiderstände stimuliert. Der hohe Blutfluss über Kollateralen verursacht Strömungsstörungen, welches mit einem Verlust kinetischer Energie und einer Aktivierung von Thrombozyten einhergeht. Somit weist die Kombination aus niedrigen Widerstandsindizes und relativ hohen Blutflüssen auf eine Störung der zerebralen Hämodynamik hin, welche wahrscheinlich mit einer Zunahme von hämodynamischen aber auch embolischen Schlaganfällen assoziiert ist.

5.6 Zerebrovaskuläre Reaktivitäten

Zerebrovaskuläre Reaktivitäten werden ferner als indirektes Maß für den zerebrovaskulären Flusswiderstand angesehen. Es existieren aber weitere Einflussgrößen, die gegen eine enge Korrelation von zerebrovaskulärer Reaktivität und Flusswiderstand sprechen. Im Allgemeinen weisen die Durchmesser der Hirnbasisarterien eine hohe Variabilität auf [71], bei Patienten mit vermindertem zerebralen Perfusionsdruck dilatiert die proximale ACM [7]. Der Arterienradius hat einen quadratischen Einfluss auf den Blutfluss und somit auch auf die MFV. Aufgrund der quadratischen Funktion sind auch geringe Durchmesserunterschiede relevant. Bei gleicher Blutflussadaptation ändert sich die MFV bei Patienten mit kräftigem Ruhedurchmesser weniger als bei Patienten mit einem schmalen Ruhedurchmesser. Dies hat zur Folge, dass kräftige Hirnbasisarterien niedrige Hyperkapnie- und Hypokapnie-Reaktivitäten verursachen (Abb. 17). Oder anders gesagt, verminderte Hyperkapnie- und Hypokapnie-Reaktivitäten sind bei einem Patienten mit kräftigem Ruhedurchmesser normal. Der Einfluss der Ruhedurchmesser muss folglich bei der Interpretation von zerebrovaskulären Reaktivitäten beachtet werden.

In Abbildung 18 sind für die untersuchten Patienten die zerebrovaskulären Reaktivitäten gegenüber den Durchmessern dargestellt. Ausreißer, d.h. Messwerte die sich ober- oder unterhalb der quadratischen Beziehung befinden, sind von besonderem Interesse. Bei den Hypokapnie-Reaktivitäten (Abb. 18A) handelt es sich dabei um die Patienten P10, P15 und P16. Da die Hypokapnie-Reaktivitäten nicht auf die Änderung des PaCO_2 normiert wurden, kann die Mitarbeit der Patienten eine mögliche Erklärung sein. Die erhöhten Hypokapnie-Reaktivitäten bei Patient P10 und P16 könnten auf einer intensiven Hyperventilation und die verminderten Hypokapnie-Reaktivitäten bei Patient P15 auf einer mangelhaften Hyperventilation beruhen. Die verminderten Hyperkapnie-Reaktivitäten

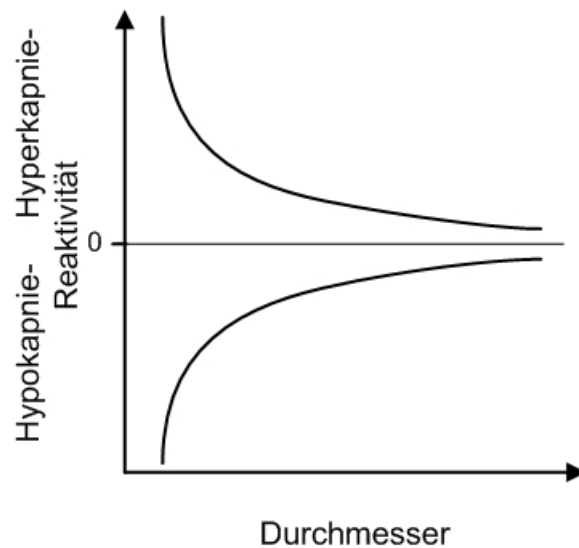


Abbildung 17: Quadratischer Einfluss der Ruhedurchmesser auf die zerebrovaskulären Reaktivitäten

(Abb. 18B) bei den Patienten P13, P14, P15 und P16 lassen sich nicht so erklären, da Hyperkapnie-Reaktivitäten auf die Änderung des $p\text{CO}_2$ normiert wurden. Auch ein kräftiger Ruhedurchmesser erklärt die verminderten Hyperkapnie-Reaktivitäten nicht. Da diese vier Patienten weitere hämodynamische Auffälligkeiten zeigen, ist gerade bei diesen vier Patienten eine besondere Beeinträchtigung der zerebralen Hämodynamik anzunehmen.

Wenn der Ruhedurchmesser einen relevanten Einfluss auf die zerebrovaskulären Reaktivitäten hat, könnte auch der Messort eine Bedeutung haben. Um diese Frage zu beantworten, wurden die Hypokapnie-Reaktivitäten in unterschiedlichen Tiefen der ACM simultan gemessen. Die Hypokapnie-Reaktivitäten in 49 und 59 mm Tiefe der ACM zeigten keine signifikanten Unterschiede, sodass Durchmesseränderungen entlang des M1-Segmentes keinen relevanten Einfluss auf die Hypokapnie-Reaktivitäten haben. Es kann angenommen werden, dass diese Aussage auch für die Hyperkapnie-Reaktivität gilt.

Die induzierte Hypokapnie und Hyperkapnie ändert den Durchmesser der proximalen ACM [99] und der extrakraniellen ACI [100]. Bei Hypokapnie kontrahiert die proximale ACM ca. 3–4% [101, 102], während sie bei Hyperkapnie zwischen 4 und 22% dilatiert [6, 7, 9, 103, 72, 101, 102, 104, 105]. Vergleichbare Durchmesseränderungen bei Hypokapnie und Hyperkapnie wurden auch in der vorliegenden Arbeit nachgewiesen. Während der Hypokapnie sank bei den Kontrollen der Durchmesser um $-4,6 \pm 7,7\%$. Unter Hyperkapnie dilatierte die proximale ACM bei den Patienten um $5,1 \pm 13,1\%$ und bei den Kontrollen um $16,8 \pm 26,5\%$. Diese Änderungen der Durchmesser sind teilweise gering und mit Routinemethoden nicht erfassbar, aber aufgrund des quadratischen Zusammenhanges von Durchmesser und MFV relevant. Verbree et al. (2014) wiesen vergleichbare Durchmesseränderungen mit Hilfe eines 7-Tesla-MRT nach. Sie schlagen deswegen eine Normierung der zerebrovaskulären Reaktivitäten auf die Durchmesseränderung vor [105]. Hypokapnie- und Hyperkapnie-induzierte Durchmesseränderungen müssen bei der Interpretation der zerebrovaskulären Reaktivitäten beachtet werden.

Hypokapnie und Hyperkapnie beeinflussen auch die Herzfrequenz, den arteriellen Blutdruck und den intrakraniellen Druck. Mit Anstieg der Herzfrequenz sinkt der zeitliche Ab-

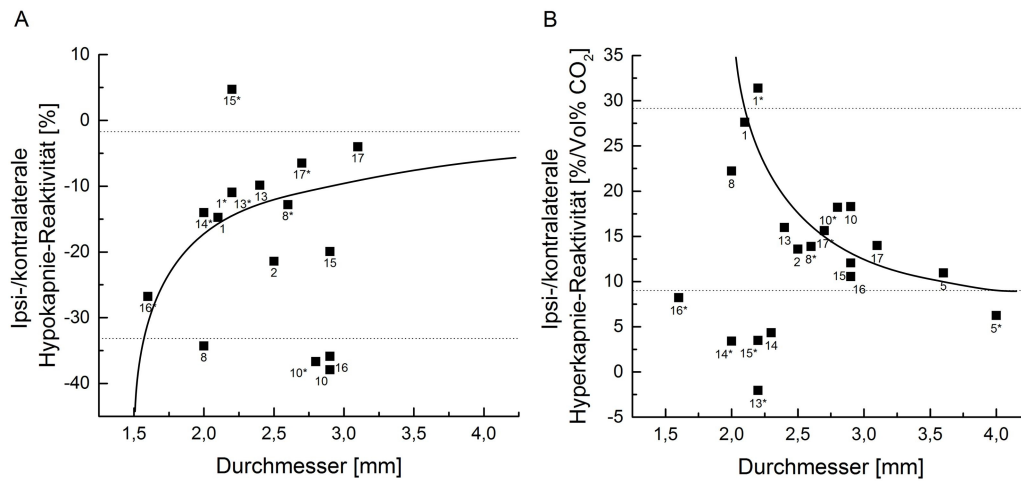


Abbildung 18: Der Einfluss des Durchmessers auf A) Hypokapnie-Reaktivität und B) Hyperkapnie-Reaktivität. Zur Veranschaulichung ist die quadratische Funktion aus Abb. 17 eingezeichnet. In (A) entsprechen die Patienten P10, P15 und P16 nicht dieser Funktion, was aufgrund der Ignorierung der $p\text{CO}_2$ -Änderung am ehesten an der Mitarbeit des Patienten lag. In (B) liegt bei den Ausreißern (P13, P14, P15 und P16) am ehesten eine reale Störung der zerebralen Hämodynamik zugrunde. Anmerkungen: * ipsilaterale Messwerte, gestrichelte Linie kennzeichnen Normbereiche, Zahl entspricht Patientenummer

stand zwischen den PSV. Durch das frühere Erreichen der EDV nimmt diese und sekundär auch der PSV zu. Rein rechnerisch resultiert so ein Anstieg der MFV. Mit dem Abfall der Herzfrequenz sinkt rechnerisch die MFV. Durch Änderung des Blutdruckes und des intrakraniellen Druckes wird auch der zerebrale Perfusionsdruck verändert. Hyperkapnie führt zu einem Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck [106]: Sie verursacht beispielsweise einen Blutdruckanstieg von $\leq 10\%$ [6, 107]. Bei Störungen der zerebralen Autoregulation wirkt sich dies direkt auf den Blutfluss aus. Die Auswirkungen der PaCO_2 -Änderungen auf den zerebralen Perfusionsdruck und die Herzfrequenz sollten auch beachtet werden, um die zerebrovaskulären Reaktivitäten interpretieren zu können. Die Hypokapnie- und Hyperkapnie-Reaktivitäten müssen außerdem auf die $p\text{CO}_2$ -Änderungen normiert werden, sonst ist eine Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Messungen nicht gegeben. Der weitverbreitete Breath-holding-Test misst beispielsweise die Änderung des $p\text{CO}_2$ nicht und sollte deswegen nicht verwendet werden. Studien zeigten falsche Ergebnisse, wenn die Hyperkapnie-Reaktivitäten nicht auf die Änderung des zerebralen Perfusionsdruckes normiert wurden [106, 108]. In der vorliegenden Studie wurde der arterielle Blutdruck vor und nach $p\text{CO}_2$ -Änderung manuell mit einer Blutdruckmanschette gemessen. Die Genauigkeit dieser Messungen war jedoch nicht ausreichend, um eine Änderung des Blutdruckes von $\leq 10\%$ [6] sicher zu erfassen.

Hypokapnie- und Hyperkapnie-Reaktivitäten sind vom Alter abhängig [109]. Die Hypokapnie-Reaktivität wird außerdem durch Bluthochdruck [110] und Diabetes mellitus [111] gehemmt. Die Hyperkapnie-Reaktivität wird durch frische Infarktareale, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Angststörungen, Depressionen oder Medikamente wie Indometacin und Dexamethason gehemmt [111, 112, 113, 114, 115, 116]. Die Gabe von Statinen bessert hingegen die Hyperkapnie-Reaktivität [117]. Die Hyperkapnie-Reaktivitäten weisen einen

zirkadianen Rhythmus mit niedrigen morgendlichen Werten auf [118]. Sie ist außerdem bei Männern höher als bei Frauen [109]. Kürzlich wurde sogar der Einfluss des Wetters auf die Hyperkapnie-Reaktivität gezeigt [119]. Aufgrund der aufgeführten Einflussgrößen ist festzuhalten, dass zerebrovaskuläre Reaktivitäten durch ein komplexes Zusammenspiel multipler Einflussgrößen entstehen, die im Einzelnen nicht vollständig verstanden sind. Deswegen sollte nicht von einer strengen Korrelation von zerebrovaskulärer Reaktivität und Flusswiderstand ausgegangen werden.

Neben diesen grundlegenden Ausführungen ist festzustellen, dass die zerebrovaskulären Reaktivitäten uneinheitlich bestimmt werden. Die Hyperkapnie-Reaktivitäten wurden zu verschiedenen Tageszeiten gemessen, obwohl die Hyperkapnie-Reaktivitäten einem zirkadianen Rhythmus unterliegen [118, 120]. Die Hyperkapnie-Reaktivitäten wurden mit unterschiedlichen CO₂-Konzentrationen (5–13% [24, 121, 122]), unterschiedlichen Gasgemischen (Carbogen® mit 5% CO₂ und 95% O₂ [123], 5% CO₂ in Luft [124], 6% und 8% CO₂ in Luft [24]) und unterschiedlichen Inhalationszeiten (2–10 Minuten [88, 109, 123, 124]) bestimmt. Carbogen® enthält neben 5% CO₂ auch 95% O₂, wobei O₂ eine Vasokonstriktion der Hirnbasisarterien verursacht [6, 13]. Bei der Bestimmung der Hypokapnie-Reaktivität wurden unterschiedliche Hyperventilationslängen und Atemfrequenzen verwendet [8, 125, 126, 127]. Die Acetazolamid-Reaktivität wurde mit unterschiedlichen Acetazolamiddosen bestimmt [128, 129, 130]. Probanden wurden im Liegen [123], im Sitzen [131] oder in 45-Grad-Neige [124] untersucht, obwohl jede Position andere zerebrale Perfusionsdrücke aufweist. Die zur Berechnung der Reaktivität verwendete MFV kann am Ende der Stimulation, bei maximaler bzw. minimaler MFV, nach einer bestimmten Zeitdauer oder bei maximalen bzw. minimalen pCO₂ gemessen werden. Nicht vereinbart ist ferner, auf welche pCO₂-Änderung (mittlere, maximale oder nach bestimmter Zeit) normiert werden soll. Diese Uneinheitlichkeiten sind wahrscheinlich daran beteiligt, dass sich bisher keine Normwerte etabliert haben.

Zerebrovaskuläre Reaktivitäten müssen einheitlich erhoben werden, eine Vereinheitlichung der Methoden ist zwingend notwendig. Eine Bestimmung der zerebrovaskulären Reaktivitäten vormittags (z.B. 8 bis 10 Uhr) und in sitzender Position des Patienten ist zu empfehlen. Als Stimuli sind Inhalation von 5% CO₂ in Luft über fünf Minuten, Hyperventilationen in halber Herzfrequenz über eine Minute oder 15 mg/kg Acetazolamide sinnvoll.

Der Einfluss des Ruhedurchmessers am Messort auf die zerebrovaskulären Reaktivitäten muss beachtet werden. Die Änderungen des zerebralen Perfusionsdruckes, des pCO₂, der Herzfrequenz und des Durchmessers müssen einbezogen werden. Erst wenn diese Bedingungen erfüllt sind, dürfen zerebrovaskuläre Reaktivitäten in die Therapieentscheidung einbezogen werden.

5.6.1 Hypokapnie-Reaktivitäten

Untersuchungen zur Hypokapnie-Reaktivität sind rar, die Bedeutung der Hypokapnie-Reaktivität ist unbestimmt. Gesunde Probanden mit schon dilatierten Widerstandsfäßen weisen höhere Hypokapnie-Reaktivitäten auf [132]. Die Hypokapnie-Reaktivitäten steigen nach einem Schlaganfall in beiden Hemisphären an (d.h. sie werden negativer). Sie nehmen mit der Entfernung zum Infarktareal zu, sodass die kontralateralen Hypokapnie-

Reaktivitäten maximal sind [114]. In der vorliegenden Untersuchung waren die Hypokapnie-Reaktivitäten ipsilateral normal und kontralateral erhöht. Die normalen Hypokapnie-Reaktivitäten ipsilateral zum ACI-Verschluss könnten darauf beruhen, dass dort zwar die Dilation der Widerstandsgefäße maximal ist, aber der Hypokapnie durch die lokale Hyperkapnie entgegengewirkt wird. Die lokale Hypoxie und Laktatazidose wirken ferner vasodilatatorisch und somit der Hypokapnie-induzierten Vasokonstriktion entgegen [133]. Bei niedrigen Blutdrücken und somit niedrigen zerebralen Perfusionsdrücken ist der Einfluss von CO_2 auf die Blutflussregulation zudem vermindert [134]. Pathophysiologisch macht eine kontralateral erhöhte Hypokapnie-Reaktivität durchaus Sinn. Bei Hypokapnie wird der Blutfluss in die kontralaterale ACM stärker vermindert als in die gefährdeten Stromgebiete der ipsilateralen ACM. Einem Steal-Phänomen wird somit entgegengewirkt. Vielleicht war dieser Effekt daran beteiligt, dass bei den untersuchten Patienten während der Hyperventilations-induzierten Hypokapnie trotz der prägnanten Abnahme der MFV keine neurologischen Ausfallerscheinungen auftraten.

Die genaue Analyse des Kurvenverlaufes zeigte noch ein weiteres Phänomen. In allen Untersuchungen stiegen die MFV mit Beginn der Hyperventilation für wenige Sekunden an (Abb. 13A), um anschließend rasch auf ein Minimum zu sinken. Grundsätzlich lässt sich der Anstieg der MFV auf eine Dilation der nachgeschalteten Widerstandsgefäße, einen Blutdruckanstieg oder eine Vasokonstriktion am Messort zurückführen. Der MFV-Anstieg beruhte auf einer gleichmäßigen Zunahme von EDV und PSV, was gegen eine Dilation der nachgeschalteten Widerstandsgefäße spricht. Eine Vasokonstriktion der ACM am Messort als Ursache ist denkbar, obwohl diese erst nach vier Minuten Hypokapnie einsetzen soll [102]. Ein passagerer Blutdruckanstieg mit Beginn der Hyperventilation kann als Ursache jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen den hemmenden Einfluss von arteriellem Hypertonus [110] und Diabetes mellitus [111] auf die Hypokapnie-Reaktivität. Die ipsilateralen Hypokapnie-Reaktivitäten sanken mit steigendem Blutdruck bzw. mit der Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren. Die vier Patienten mit Diabetes mellitus wiesen niedrigere Hypokapnie-Reaktivitäten auf als die anderen Patienten.

5.6.2 Hyperkapnie-Reaktivitäten

Die ipsilateralen wie auch die kontralateralen Hyperkapnie-Reaktivitäten waren vermindert. Die Abnahme der Hyperkapnie-Reaktivitäten in beiden Hemisphären wird durch andere Studien bestätigt [114, 128, 135, 136]. Die ipsi- und kontralateralen Hyperkapnie-Reaktivitäten beeinflussten sich gegenseitig, sodass niedrige Hyperkapnie-Reaktivitäten der ipsilateralen ACM mit niedrigen Hyperkapnie-Reaktivitäten der Gegenseite assoziiert waren. Diese Korrelation war bei den Kontrollen nicht vorhanden. Bei den Patienten muss ein Mechanismus existieren, der die beiden Hyperkapnie-Reaktivitäten bzw. die zerebrovaskulären Flusswiderstände synchronisiert. Die Stromgebiete der ipsi- und kontralateralen ACM könnten über den zerebralen Perfusionsdruck miteinander verkoppelt sein. So sank nach Verschluss einer ACC auch der Perfusionsdruck in der kontralateralen ACM [137]. Der verminderte Perfusionsdruck lässt die Widerstandsgefäße auch im Stromgebiet der kontralateralen ACM dilatieren. So waren neben den Hyperkapnie-Reaktivitäten auch die RI in der kontralateralen ACM vermindert. Außerdem wurde gezeigt, dass auch der Blutfluss

in der kontralateralen ACM nach ACI-Verschluss abnimmt [29, 76, 77].

Anders als vermutet, zeigten die Hyperkapnie-Reaktivitäten mit der Zeit nach ACI-Verschluss bzw. letztem Schlaganfall keine Normalisierung. Andere Studien wiesen ebenfalls keine Zunahme der Hyperkapnie-Reaktivitäten im Verlauf nach [88, 138, 139]. Die klinischen Verläufe von Patient P4 und P5 veranschaulichen dies eindrucksvoll. Obwohl bei P4 der ACI-Verschluss seit mindestens sieben Jahren bestand und zwischenzeitlich kein Schlaganfall aufgetreten war, wies der Patient beidseitig negative Hyperkapnie-Reaktivitäten auf. Patient P5 hatte seit mindestens 18 Monaten einen ACI-Verschluss, bei guter Klinik trat trotz der beidseitig niedrigen Hyperkapnie-Reaktivitäten kein erneuter Schlaganfall auf. Die langanhaltende gute Klinik ohne erneuten Schlaganfall sowie das Fehlen hämodynamischer Symptome lassen bei diesen beiden Patienten trotz der niedrigen Hyperkapnie-Reaktivitäten eine normale zerebrale Hämodynamik vermuten. Die naheliegende Erklärung ist, dass die Hyperkapnie-Reaktivitäten neben dem zerebrovaskulären Flusswiderstand von weiteren Einflussgrößen abhängig sind. Der Durchmesser der ACM am Messort kann solch eine Einflussgröße sein, so war die ipsilaterale ACM bei P5 im Vergleich zu den anderen Patienten kräftiger (Abb. 18B).

Sowohl Hyperkapnie-Reaktivität als auch RI werden neben dem zerebrovaskulären Flusswiderstand von weiteren Einflussgrößen gesteuert. Deswegen war es erstaunlich, dass Hyperkapnie-Reaktivitäten und RI in der jeweiligen ACM miteinander korrelierten. Gooskens et al. (2003) gingen aufgrund theoretischer Überlegungen von einem solchen Zusammenhang aus, konnten dies aber nicht nachweisen [124]. Eventuell haben die Einflussgrößen bei Patienten mit ACI-Verschluss eine untergeordnete Bedeutung auf die beiden Messgrößen. Oder Hyperkapnie-Reaktivitäten und RI teilen sich neben dem zerebrovaskulären Flusswiderstand weitere gemeinsame Einflussgrößen.

Die Weite der Widerstandsgefäße beeinflusst neben der Hyperkapnie-Reaktivität auch den Blutfluss. Deswegen könnten Hyperkapnie-Reaktivität und Blutfluss in einer Arterie miteinander korrelieren. Der Blutfluss in der ACM wurde aufgrund technischer Beschränkungen nicht bestimmt. Jedoch waren niedrige Hyperkapnie-Reaktivitäten der ipsilateralen ACM mit hohen CBF bzw. gesteigerten Blutflüssen in der kontralateralen pACI im Trend verbunden ($p < 0,10$). Dies unterstützt die These, dass eine erschöpfte zerebrale Hämodynamik sich auch durch reduzierte Hyperkapnie-Reaktivitäten bei normalen CBF manifestieren kann.

5.7 Kollateraleffizienzen

Im Idealfall bleiben Gefäßverschlüsse asymptomatisch, weil die Druckgradienten über Kollateralen ausgeglichen werden und der Perfusionsdruck konstant bleibt. Nach ACI-Verschluss bleibt idealerweise der Perfusionsdruck in der ipsilateralen ACM normal. MFV, Blutfluss, Widerstandsindizes und Hyperkapnie-Reaktivitäten sind in beiden ACM ausgeglichen. Die Quotienten der ipsi- und kontralateralen Messgrößen liegen um die 1. Die Quotientenbildung ist von der Effizienz der Kollateralen abhängig. Außerdem beseitigt sie den Einfluss systemischer oder methodischer Einflussgrößen, zugrunde liegende Störungen werden klarer sichtbar. Ein Quotient zwischen 0 und 1 entspricht einer gestörten Kollateralfunktion.

Die Bestimmung der MFV ist fehleranfällig, der Blutfluss in der ACM wurde in der

vorliegenden Studie nicht bestimmt. Insofern wurde die Quotientenbildung von Widerstandsindizes und Hyperkapnie-Reaktivität weiter untersucht. Bei den Patienten mit ACI-Verschluss waren die Quotienten aus ipsi- und kontralateralen RI normal, wenn auch im Trend vermindert. Insbesondere Patienten mit frischem ACI-Verschluss bzw. Schlaganfall hatten niedrige Quotienten, während Patienten mit chronischen Verschlüssen bzw. lange zurückliegendem Schlaganfall eher normale Quotienten aufwiesen. Dies bedeutet vermutlich, dass Patienten mit frischem ACI-Verschluss bzw. kurz nach einem Schlaganfall eine schlechte Kollateraleffizienz haben und diese mit der Zeit zunimmt. Dazu passt, dass niedrige Quotienten aus ipsi- und kontralateralen RI mit vielen Strömungsstörungen entlang des AcoA-Kollateralflusses verknüpft waren. Die Strömungsstörungen störten den Ausgleich der Perfusionsdrücke entlang des AcoA-Kollateralflusses, sodass ein verminderter Perfusionsdruck in der ipsilateralen ACM anzunehmen ist. Lindegaard et al. (1985) führten eine vergleichbare Quotientenbildung von Widerstandsindizes ein, um die hämodynamischen Auswirkungen einer ACI-Stenose zu charakterisieren. Sie definierten den „pulsatility transmission index“, der dem Quotient von PI der ipsilateralen ACM und dem maximalen PI aus kontralateraler ACM oder der ACP entspricht [140]. Zu beachten ist, dass bei überwiegender Kollateralversorgung über LMA oder Stenosen der kontralateralen ACI die Quotientenbildung aus Größen der beiden ACM nicht sinnvoll ist.

Die Quotienten der ipsi- und kontralateralen Hyperkapnie-Reaktivitäten waren im Trend erniedrigt. Die Zeitdauer nach ACI-Verschluss bzw. Schlaganfall war nicht mit den Quotienten assoziiert, Patienten mit besonders niedrigen Quotienten hatten jedoch mehr vordere Grenzzoneninfarkte.

Die Kollateraleffizienz eines Gehirnes ist allgemein von den Flusswiderständen der einzelnen Kollateralen abhängig. Der Flusswiderstand einer Kollaterale wird hauptsächlich vom Durchmesser und in geringerem Umfang von Kollateralenlänge und Blutviskosität bestimmt. Die Durchmesser in beiden A1-Segmenten und im ipsilateralen P1b-Segment waren bei den Patienten kräftiger als bei den Kontrollen. Diese Durchmesserzunahme hat einen relevanten Einfluss auf die Kollateraleffizienz der AcoA und der hinteren LMA. Außerdem berechnet sich der Gesamtwiderstand parallel geschalteter Widerstände aus der Summe der einzelnen Flusswiderstände. Dabei ist der Gesamtwiderstand kleiner als der kleinste Einzelwiderstand und sinkt mit der Anzahl der Einzelwiderstände. Mit steigender Zahl von Kollateralen steigt deswegen die Kollateraleffizienz an.

Der Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Kollateralen ist nicht vollständig geklärt. Kollateralen werden durch arteriellen Hypertonus, Hirnödem, Herzinsuffizienz, Dehydration, Hyperthermie, Hyperglykämie, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, erhöhte Blutviskosität, Lungenerkrankungen sowie systemische Infektionen gestört [18, 50, 141, 142, 143]. LMA werden durch ein metabolisches Syndrom, Hyperurikämie oder hohes Alter gestört [144]. In der vorliegenden Studie hatten kardiovaskuläre Risikofaktoren wie chronischer Nikotinabusus, arterieller Hypertonus und Diabetes mellitus keinen statistischen Einfluss auf die Kollateralenanzahl. Andere Studien bestätigten diesen Befund [85, 145].

5.8 Infarktareale

Die Herleitung der Ätiologie aus der Infarktlokalisierung wird durch mehrere Gründe erschwert. Die direkte Untersuchung der Infarktareale ist am lebenden Patienten nicht mög-

lich. Die Unterscheidung zwischen Grenzzoneninfarkt und Territorialinfarkt ist nur möglich, wenn die Lokalisation der Grenzzonen bekannt ist. Größe und Lokalisation von Grenzzonen sind im gesunden Gehirn äußerst variabel (Abb. 6, [63, 64]). Mit einem ACI-Verschluss verschieben sich die Grenzzonen in unbekanntem Maße. Die Grenzzonen lassen sich außerdem mit Routinemethoden wie CT, MRT oder Ultraschall nicht darstellen. Mit der arterial-spin-labelling-MRT ist die Darstellung von Grenzzonen zwar möglich, die Technik ist aber noch in der experimentellen Erprobung und stand für diese Studie nicht zu Verfügung. Ohne die genaue Kenntnis der Grenzzonen im Einzelfall kann aus der Lokalisation eines Infarktareales nicht sicher abgeleitet werden, ob es sich um einen Grenzzoneninfarkt oder Territorialinfarkt handelt. Innere Grenzzoneninfarkte lassen sich nicht von lakunären Infarkten im Bereich der Corona radiata und des Centrum semiovale unterscheiden. Deswegen musste auf eine Unterscheidung in dieser Studie verzichtet werden.

Zur Beurteilung der Grenzzoneninfarkte wurden in dieser Studie die Grenzzonenvariabilitätskarten von Zwan (1991, 1992, 1993) [63, 64, 71] verwendet, sodass nur Möglichkeit eines Grenzzoneninfarktes beurteilt werden konnten. Anhand dieser Karten wies die Mehrzahl der Patienten mit zerebraler Bildgebung mindestens einen Grenzzoneninfarkt auf. Infarkte in der inneren Grenzzone waren nach den Lakunen in der ipsilateralen Hemisphäre am häufigsten (64% bzw. 71% der Patienten). Vordere und hintere Grenzzoneninfarkte waren seltener (50% bzw. 43% der Patienten). Nicht mit einem Grenzzoneninfarkt bzw. lakunären Infarkt vereinbare Infarkte im Stromgebiet der ipsilateralen ACM waren selten (21% der Patienten) und wurden als Territorialinfarkte klassifiziert. Die hohe Anzahl an Infarktarealen rührt einerseits von der Patientenauswahl, da erst die mit den Infarkten assoziierten neurologischen Ausfälle zu der Diagnostik geführt haben. Andererseits haben die Patienten mit ACI-Verschluss aufgrund ihres kardiovaskulären Risikoprofils ein erhöhtes Schlaganfallrisiko.

Der eingeführte AcoA-Strömungsstörungs-Index beschreibt das Ausmaß von Strömungsstörungen entlang des AcoA-Kollateralfusses, der eine herausragende Bedeutung für die zerebrale Hämodynamik nach ACI-Verschluss hat. Es zeigte sich, dass Patienten mit hohem AcoA-Strömungsstörungs-Index mehr innere Grenzzoneninfarkte aufwiesen. Ein hoher AcoA-Strömungsstörungs-Index impliziert einen Blutbedarf, der auch von anderen Kollateralen nicht gedeckt wird. Zugleich zeigt dies einen ineffizienten Kollateralfuss über die AcoA an. Somit ist wahrscheinlich ein hoher AcoA-Strömungsstörungs-Index mit einem niedrigen Perfusionsdruck in den abhängigen Stromgebieten assoziiert.

Zwei Studien, die den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Grenzzoneninfarkten und Hyperkapnie-Reaktivitäten analysierten, wiesen signifikant niedrigere Hyperkapnie-Reaktivitäten bei den Patienten mit vorderen [146] bzw. inneren [147] Grenzzoneninfarkten nach. Diese Befunde werden durch die vorliegende Untersuchung unterstützt. Patienten mit inneren oder vorderen Grenzzoneninfarkten wiesen im Trend niedrigere Hyperkapnie-Reaktivitäten der ipsilateralen ACM auf.

Hintere Grenzzoneninfarkte treten nach ACI-Verschluss häufig auf. Niedrige Hyperkapnie-Reaktivitäten waren jedoch nicht mit dem Nachweis hinterer Grenzzoneninfarkte assoziiert. Hintere Grenzzoneninfarkte sollen durch einen verminderten zerebralen Perfusionsdruck in der ipsilateralen ACM verursacht werden. Da im Normalfall die Stromgebiete der ACP von der AB und nicht von der ACI versorgt werden, verschieben sich die Grenz-

zonen wahrscheinlich in das vormalige Stromgebiet der ipsilateralen ACM. Das abhängige Stromgebiet der ipsilateralen ACP nimmt zu. Denkbar ist, dass im Rahmen der Kompensation des ACI-Verschlusses der zerebrovaskuläre Flusswiderstand auch in der ipsilateralen ACP sinkt. Dies wäre analog zu den Veränderungen in der kontralateralen ACM zu sehen. Hierfür spricht, dass auch in der ipsilateralen ACP der RI vermindert war, sowie, dass die RI im ipsilateralen M2-Segment mit den RI im ipsilateralen P2-Segment korrelierten. Möglicherweise verursachen aber Embolien die hinteren Grenzzoneninfarkte, denn Embolien einer bestimmten Größe gelangen bevorzugt in die äußeren Grenzzonen [32, 33, 34].

5.9 Charakterisierung der hämodynamischen Gefährdungsgrade

Die duplexsonographischen Messgrößen RI, Hyperkapnie-Reaktivität, CBF und Strömungsstörungen entlang der AcoA charakterisieren die zerebrale Hämodynamik jeweils zu unzuverlässig, um sie in die Therapieplanung einzubinden. Solange keine besseren Messgrößen etabliert sind, sollten diese Messgrößen kombiniert werden. Für Patienten mit Kollateralversorgung hauptsächlich über das ipsilaterale M1-Segment wird ein Algorithmus (Abb. 19) vorgeschlagen, mit dem die Bestimmung des individuellen hämodynamischen Gefährdungsgrades möglich wird (Tab. 2). Zur Erhöhung der Aussagekraft wurde der Algorithmus recht streng angelegt. Dies hatte zur Folge, dass die Gefährdungsgrade nur bei vier Patienten bestimmbar waren. Die drei Patienten P13, P14 und P16 waren zum Zeitpunkt der Untersuchung jeweils im Grad I, die zerebrale Hämodynamik war bei Patient P17 ausgeglichen (Grad 0 der hämodynamischen Gefährdung). Bei den anderen Patienten lag entweder keine aktuelle CT- oder MR-Angiographie vor oder war der „hauptsächliche Kollateralfluss über das ipsilaterale M1-Segment“ nicht nachweisbar.

Dieser Algorithmus muss an einem größeren Patientenkollektiv überprüft werden, bevor er in Therapieentscheidungen eingebunden wird. Im Bedarfsfall kann der Algorithmus angepasst werden, damit er auch für Patienten mit Kollateralflüssen „hauptsächlich über die vordere LMA“ oder „hauptsächlich über die hintere LMA“ anwendbar ist. Zu beachten ist, dass mit diesem Algorithmus nicht das Risiko thrombembolischer Schlaganfälle erfasst wird.

6 Zusammenfassung

Die Untersuchung der zerebralen Hämodynamik wird durch die schützende Schädelkalotte eingeschränkt. Zerebraler Perfusionsdruck und zerebrovaskulärer Flusswiderstand sind nicht direkt messbar. Sekundäre Messgrößen wurden deswegen zu Rate gezogen, um die zerebrale Hämodynamik zu beschreiben. So wurde die Lokalisation eines Infarktes nach ACI-Verschluss in einer Grenzzone als Hinweis auf eine Beeinträchtigung der zerebralen Hämodynamik angesehen. Die Grenzzonen weisen aber eine hohe Variabilität auf, die nach ACI-Verschluss noch weiter zunimmt. Die Lokalisation eines Infarktareales hilft deswegen nicht, Grenzzoneninfarkte und Territorialinfarkte zu unterscheiden. Widerstandsindizes und Hyperkapnie-Reaktivität sind als indirekte Messgrößen für den zerebrovaskulären Flusswiderstand etabliert. Widerstandsindizes entstehen durch ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Einflussgrößen, von denen nur einer der zerebrovaskuläre Flusswiderstand ist. Ein normaler RI nach ACI-Verschluss kann einer normalen, aber auch einer

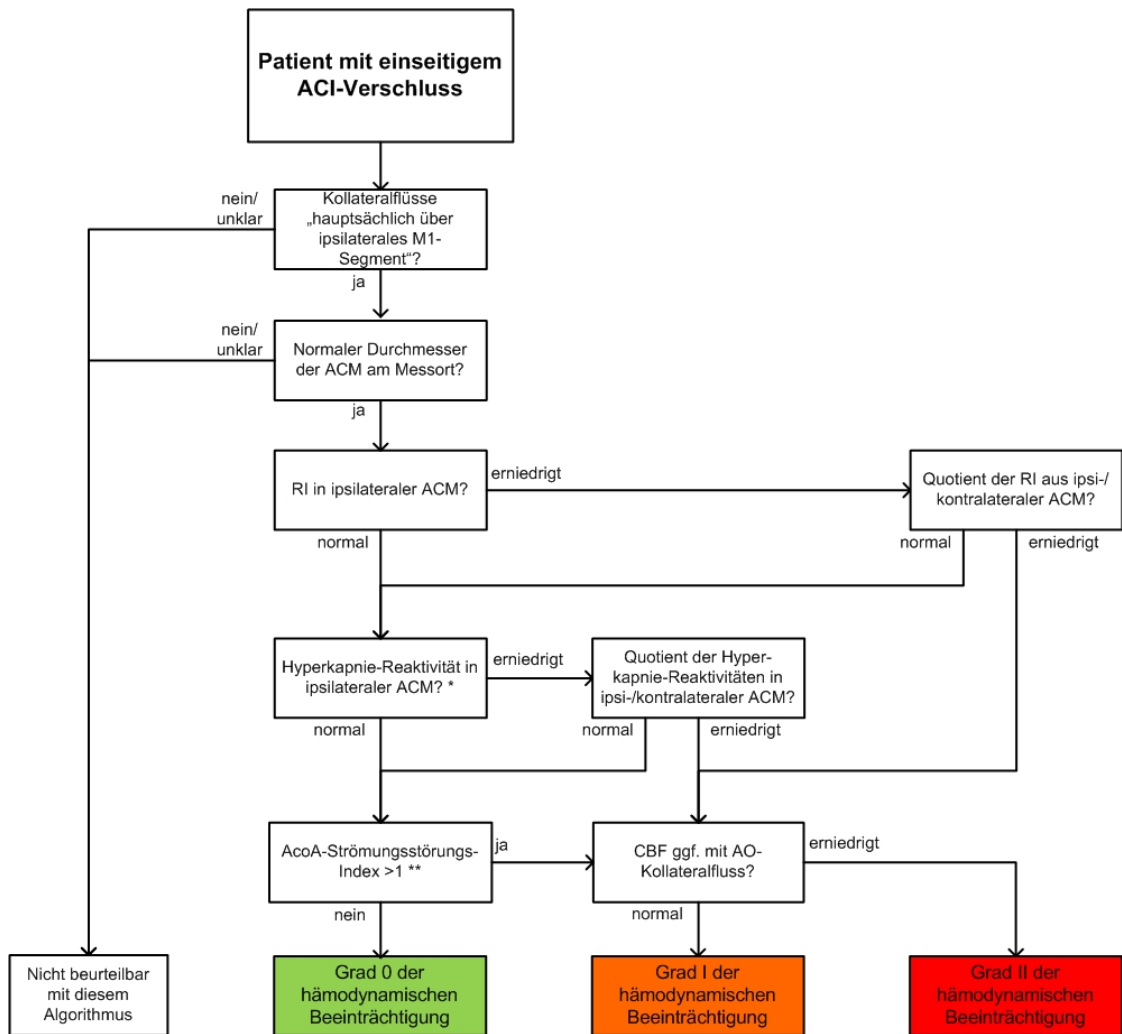


Abbildung 19: Vorgeschlagener Algorithmus zur Bestimmung des hämodynamischen Gefährdungsgrades bei Patienten mit ACI-Verschluß. Normwerte: RI 0,50–0,78 (Quotient 0,76–1,20) und Hyperkapnie-Reaktivität 9–29 %/Vol%CO₂ (Quotient 0,41–1,61) entsprechend dem Kontrollkollektiv. CBF 428–1096 ml/min nach [1]; * Interpretation der Hyperkapnie-Reaktivität bei Beachtung der Änderung von zerebralem Perfusionsdruck, pCO₂, Durchmesser am Messort und Herzfrequenz; ** wenn kein Kollateralfluss über die AcoA oder eine Anämie vorliegt, ist dieses Kriterium nicht anwendbar; Abkürzungen: ACM Arteria cerebri media, AO Arteria ophthalmica, CBF zerebraler Blutfluss, RI Resistance-Index

erschöpften Hämodynamik entsprechen. Auch die zerebrovaskulären Reaktivitäten werden neben dem zerebrovaskulären Flusswiderstand von weiteren Einflussgrößen bestimmt. Die Interpretation der sonographischen Messgrößen im ipsilateralen M1-Segment ist nur sinnvoll, wenn über das ipsilaterale M1-Segment die hauptsächliche Kollateralversorgung erfolgt. Deswegen muss die Kollateralversorgung („hauptsächlich über ipsilaterales M1-Segment“, „hauptsächlich über vordere LMA“, „hauptsächlich über hintere LMA“ oder gemischt) frühzeitig geklärt sein, um anhand dessen die Messungen festzulegen. Die Hypo- und Hyperkapnie-Reaktivitäten hängen vom Durchmesser am Messort ab. Die Durchmesseränderung der ACM während Hypo- und Hyperkapnie beeinflusst die Reaktivitäten in relevantem Maße. Um Hypokapnie- und Hyperkapnie-Reaktivitäten miteinander vergleichen zu können, müssen die Methoden standardisiert erhoben und die Ergebnisse auf rele-

vante Einflussgrößen (z.B. Änderung zerebraler Perfusionsdruck, $p\text{CO}_2$, Durchmesser und Herzfrequenz) normiert werden. Widerstandsindizes und Hyperkapnie-Reaktivität sind keine sicheren Maßstäbe, um den zerebrovaskulären Flusswiderstand zu beurteilen. Die Bestimmung des CBF bei Patienten mit ACI-Verschluss wird bisher nicht durchgeführt und ist nicht trivial. Der CBF nach ACI-Verschluss liefert aber wichtige Informationen über die zerebrale Hämodynamik. Ein im unteren Normbereich liegender CBF kann einer ausgeglichenen zerebralen Hämodynamik, aber auch einer maximal erschöpften Hämodynamik entsprechen. Basierend auf den einzelnen Größen RI, Hyperkapnie-Reaktivität, CBF und Strömungsstörungen entlang der AcoA dürfen keine Therapieentscheidungen getroffen werden. Die Kombination von RI, Hyperkapnie-Reaktivität, CBF und Strömungsstörungen entlang der AcoA zur Charakterisierung der hämodynamischen Beeinträchtigung nach ACI-Verschluss wird empfohlen. Durch die Kombination läßt sich auch eine Gradeinteilung der hämodynamischen Beeinträchtigung nach ACI-Verschluss vornehmen. Grad 0 der hämodynamischen Beeinträchtigung ist durch normale RI und Hyperkapnie-Reaktivitäten gekennzeichnet. Im Grad I der hämodynamischen Beeinträchtigung sind RI und Hyperkapnie-Reaktivitäten vermindert, während der CBF gerade noch normal ist. Sind RI, Hyperkapnie-Reaktivitäten und CBF zusammen vermindert, befindet sich der Patient im Grad II der hämodynamischen Beeinträchtigung. Die Charakterisierung der zerebralen Hämodynamik anhand eines solchen Algorithmus sollte an einem größeren Patientenkollektiv getestet werden.

Strömungsstörungen wurden bisher nicht zur Charakterisierung der zerebralen Hämodynamik verwendet. Sie entstehen, wenn die Arterien durch den benötigten Blutfluss überfordert sind. Viele Strömungsstörungen entlang des AcoA-Kollateralfusses implizieren eine geringe Kollateraleffizienz. Patienten mit vielen Strömungsstörungen entlang der AcoA haben vermutlich ein höheres Schlaganfallrisiko. Im untersuchten Patientenkollektiv wiesen diese Patienten mehr innere Grenzzoneninfarkte auf. Indirekt zeigen möglicherweise viele Strömungsstörungen entlang der AcoA auch eine Ineffizienz aller anderen Kollateralen an. Zur Beurteilung der globalen Kollateraleffizienz bieten sich neben den Strömungsstörungen entlang der AcoA außerdem Quotienten aus ipsi- und kontralateralen RI bzw. Hyperkapnie-Reaktivitäten an.

7 Literaturverzeichnis

Literatur

- [1] Hong JM, Lee JS, Shin DH, Yong SW (2011) Hemodynamic impact of fetal-variant Willisian circle on cerebral circulation: a duplex ultrasonography study. *Eur Neurol* 65(6):340–345.
- [2] Clifton GL, Haden HT, Taylor JR, Sobel M (1988) Cerebrovascular CO₂ reactivity after carotid artery occlusion. *J Neurosurg* 69(1):24–28.
- [3] Thomas RL: *The Eclectic Practice of Medicine*. 2. edn., The Scudder Brothers Co, Cincinnati, 1906, p. 76.
- [4] Faraci FM, Heistad DD (1990) Regulation of large cerebral arteries and cerebral microvascular pressure. *Circ Res* 66(1):8–17.
- [5] Heistad DD, Marcus ML, Abboud FM (1978) Role of large arteries in regulation of cerebral blood flow in dogs. *J Clin Invest* 62(4):761–768.
- [6] Willie CK, Macleod DB, Shaw AD, Smith KJ, Tzeng YC, Eves ND, Ikeda K, Graham J, Lewis NC, Day TA, Ainslie PN (2012) Regional brain blood flow in man during acute changes in arterial blood gases. *J Physiol (Lond)* 590(Pt 14):3261–3275.
- [7] Giller CA, Bowman G, Dyer H, Mootz L, Krippner W (1993) Cerebral arterial diameters during changes in blood pressure and carbon dioxide during craniotomy. *Neurosurgery* 32(5):737–741.
- [8] Valdueza JM, Balzer JO, Villringer A, Vogl TJ, Kutter R, Einhupl KM (1997) Changes in blood flow velocity and diameter of the middle cerebral artery during hyperventilation: assessment with MR and transcranial Doppler sonography. *AJNR Am J Neuroradiol* 18(10):1929–1934.
- [9] Huber P, Handa J (1967) Effect of contrast material, hypercapnia, hyperventilation, hypertonic glucose and papaverine on the diameter of the cerebral arteries: Angiographic determination in man. *Invest Radiol* 2(1):17–32.
- [10] Pennings FA, Bouma GJ, Ince C (2004) Direct observation of the human cerebral microcirculation during aneurysm surgery reveals increased arteriolar contractility. *Stroke* 35(6):1284–1288.
- [11] Bellner J, Romner B, Reinstrup P, Kristiansson KA, Ryding E, Brandt L (2004) Transcranial Doppler sonography pulsatility index (PI) reflects intracranial pressure (ICP). *Surg Neurol* 62(1):45–51.
- [12] Czosnyka M, Smielewski P, Lavinio A, Czosnyka Z, Pickard JD (2007) A synopsis of brain pressures: which? when? are they all useful? *Neurol Res* 29(7):672–679.
- [13] Kuschinsky W: Regulation of cerebral blood flow: an overview. In: Mraovitch S, Sercombe R, eds., *Neurophysiological basis of cerebral blood flow control: an introduction*, 1. edn., John Libbey, London, 1996, pp. 245–258.

- [14] Cote R, Barnett HJ, Taylor DW (1983) Internal carotid occlusion: a prospective study. *Stroke* 14(6):898–902.
- [15] Persoon S, Luitse MJA, Borst GJ, Zwan A van der, Algra A, Kappelle LJ, Klijn CJM (2010) Symptomatic internal carotid artery occlusion: a long-term follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82(5):521–526.
- [16] Schneider J, Sick B, Luft AR, Wegener S (2015) Ultrasound and clinical predictors of recurrent ischemia in symptomatic internal carotid artery occlusion. *Stroke* 46(1):3274–3276.
- [17] Klijn CJM, Kappelle LJ, Huffelen AC van, Visser GH, Algra A, Tulleken CAF, Gijn J van (2000) Recurrent ischemia in symptomatic carotid occlusion: prognostic value of hemodynamic factors. *Neurology* 55(12):1806–1812.
- [18] Henderson RD, Eliasziw M, Fox AJ, Rothwell PM, Barnett HJM (2000) Angiographically Defined Collateral Circulation and Risk of Stroke in Patients With Severe Carotid Artery Stenosis. *Stroke* 31(1):128–132.
- [19] Hu HH, Wang S, Chern CM, Yeh HH, Sheng WY, Lo YK (1995) Clinical significance of the ophthalmic artery in carotid artery disease. *Acta Neurol Scand* 92(3):242–246.
- [20] Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, Nabatame H, Nakamura K, Yamamoto Y, Yonekura Y, Konishi J, Kimura J (1996) Evidence of misery perfusion and risk for recurrent stroke in major cerebral arterial occlusive diseases from PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 61(1):18–25.
- [21] Yamauchi H, Higashi T, Kagawa S, Nishii R, Kudo T, Sugimoto K, Okazawa H, Fukuyama H (2012) Is misery perfusion still a predictor of stroke in symptomatic major cerebral artery disease? *Brain* 135(Pt 8):2515–2526.
- [22] Grubb RL, Derdeyn CP, Fritsch SM, Carpenter DA, Yundt KD, Videen TO, Spitznagel EL, Powers WJ (1998) Importance of hemodynamic factors in the prognosis of symptomatic carotid occlusion. *JAMA* 280(12):1055–1060.
- [23] Hokari M, Kuroda S, Shiga T, Nakayama N, Tamaki N, Iwasaki Y (2009) Impact of oxygen extraction fraction on long-term prognosis in patients with reduced blood flow and vasoreactivity because of occlusive carotid artery disease. *Surg Neurol* 71(5):532–538.
- [24] Markus H, Cullinane M (2001) Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain* 124(Pt 3):457–467.
- [25] Vernieri F, Pasqualetti P, Passarelli F, Rossini PM, Silvestrini M (1999) Outcome of carotid artery occlusion is predicted by cerebrovascular reactivity. *Stroke* 30(3):593–598.
- [26] Liu M, Zhou L (2014) Cerebrovascular reserve may be a more accurate predictor of stroke than degree of ICA or MCA stenosis. *Med Sci Monit* 20:2082–2087.

- [27] Jolink WMT, Heinen R, Persoon S, Zwan A van der, Kappelle LJ, Klijn CJM (2014) Transcranial Doppler ultrasonography CO₂ reactivity does not predict recurrent ischaemic stroke in patients with symptomatic carotid artery occlusion. *Cerebrovasc Dis* 37(1):30–37.
- [28] Eckert B, Thie A, Carvajal M, Groden C, Zeumer H (1998) Predicting hemodynamic ischemia by transcranial Doppler monitoring during therapeutic balloon occlusion of the internal carotid artery. *AJNR Am J Neuroradiol* 19(3):577–582.
- [29] Rutgers DR, Klijn CJM, Kappelle LJ, Grond J van der (2004) Recurrent stroke in patients with symptomatic carotid artery occlusion is associated with high-volume flow to the brain and increased collateral circulation. *Stroke* 35(6):1345–1349.
- [30] Mandell DM, Han JS, Poublanc J, Crawley AP, Kassner A, Fisher JA, Mikulis DJ (2008) Selective reduction of blood flow to white matter during hypercapnia corresponds with leukoaraiosis. *Stroke* 39(7):1993–1998.
- [31] Hendrikse J, Petersen ET, Laar PJ van, Golay X (2008) Cerebral border zones between distal end branches of intracranial arteries: MR imaging. *Radiology* 246(2):572–580.
- [32] Pollanen MS, Deck JH (1989) Directed embolization is an alternate cause of cerebral watershed infarction. *Arch Pathol Lab Med* 113(10):1139–1141.
- [33] Pollanen MS, Deck JH (1990) The mechanism of embolic watershed infarction: experimental studies. *Can J Neurol Sci* 17(4):395–398.
- [34] Bergui M (2015) Selective Vulnerability of Cortical Border Zone to Microembolic Infarct. *Stroke* 46(7):1864–1869.
- [35] Caplan LR, Wong KS, Gao S, Hennerici MG (2006) Is hypoperfusion an important cause of strokes? If so, how? *Cerebrovasc Dis* 21(3):145–153.
- [36] Sedlaczek O, Caplan LR, Hennerici MG (2005) Impaired washout-embolism and ischemic stroke: further examples and proof of concept. *Cerebrovasc Dis* 19(6):396–401.
- [37] Klijn CJM, Kappelle LJ (2010) Haemodynamic stroke: clinical features, prognosis, and management. *Lancet Neurol* 9(10):1008–1017.
- [38] Caplan LR: *Caplan's Stroke: A Clinical Approach*, 4. edn., Saunders, Philadelphia, 2009, pp. 221–257.
- [39] Bakker FC, Klijn CJM, Jennekens-Schinkel A, Tweel I van der, Grond J van der, Huffelen AC van, Tulleken CAF, Kappelle LJ (2003) Cognitive impairment is related to cerebral lactate in patients with carotid artery occlusion and ipsilateral transient ischemic attacks. *Stroke* 34(6):1419–1424.
- [40] Yamauchi H, Kudoh T, Kishibe Y, Iwasaki J, Kagawa S (2005) Selective neuronal damage and borderzone infarction in carotid artery occlusive disease: a 11C-flumazenil PET study. *J Nucl Med* 46(12):1973–1979.

- [41] Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL, Videen TO, Adams HP, Derdeyn CP (2011) Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: the Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial. *JAMA* 306(18):1983–1992.
- [42] The EC/IC Bypass Study Group (1985) Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke: Results of an international randomized trial. *N Engl J Med* 313(19):1191–1200.
- [43] Sho E, Nanjo H, Sho M, Kobayashi M, Komatsu M, Kawamura K, Xu C, Zarins CK, Masuda H (2004) Arterial enlargement, tortuosity, and intimal thickening in response to sequential exposure to high and low wall shear stress. *J Vasc Surg* 39(3):601–612.
- [44] Hoi Y, Gao L, Tremmel M, Paluch RA, Siddiqui AH, Meng H, Mocco J (2008) In vivo assessment of rapid cerebrovascular morphological adaptation following acute blood flow increase. *J Neurosurg* 109(6):1141–1147.
- [45] Hartkamp MJ, Grond J van der, Everdingen KJ van, Hillen B, Mali WP (1999) Circle of Willis collateral flow investigated by magnetic resonance angiography. *Stroke* 30(12):2671–2678.
- [46] Waaijer A, Leeuwen MS van, Worp HB van der, Verhagen HJM, Mali WPTM, Velthuis BK (2007) Anatomic variations in the circle of Willis in patients with symptomatic carotid artery stenosis assessed with multidetector row CT angiography. *Cerebrovasc Dis* 23(4):267–274.
- [47] Kluytmans M, Grond J van der, Everdingen KJ van, Klijn CJM, Kappelle LJ, Viergever MA (1999) Cerebral hemodynamics in relation to patterns of collateral flow. *Stroke* 30(7):1432–1439.
- [48] Yamauchi H, Kudoh T, Sugimoto K, Takahashi M, Kishibe Y, Okazawa H (2004) Pattern of collaterals, type of infarcts, and haemodynamic impairment in carotid artery occlusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75(12):1697–1701.
- [49] Hofmeijer J, Klijn CJM, Kappelle LJ, Huffelen AC van, Gijn van J (2002) Collateral circulation via the ophthalmic artery or leptomeningeal vessels is associated with impaired cerebral vasoreactivity in patients with symptomatic carotid artery occlusion. *Cerebrovasc Dis* 14(1):22–26.
- [50] Krayenbühl H, Yaşargil G (1958) Der cerebrale kollaterale Blutkreislauf im angiographischen Bild. *Acta Neurochir (Wien)* 6(3):30–80.
- [51] Hendrikse J, Klijn CJM, Huffelen AC van, Kappelle LJ, Grond J van der (2008) Diagnosing cerebral collateral flow patterns: accuracy of non-invasive testing. *Cerebrovasc Dis* 25(5):430–437.
- [52] Cassot F, Vergeur V, Bossuet P, Hillen B, Zagzoule M, Marc-Vergnes JP (1995) Effects of anterior communicating artery diameter on cerebral hemodynamics in internal carotid artery disease: A model study. *Circulation* 92(10):3122–3131.

- [53] Bisschops RHC, Klijn CJM, Kappelle LJ, Huffelen AC van, Grond J van der (2003) Collateral flow and ischemic brain lesions in patients with unilateral carotid artery occlusion. *Neurology* 60(9):1435–1441.
- [54] Hendrikse J, Hartkamp MJ, Hillen B, Mali WP, Grond J van der (2001) Collateral ability of the circle of Willis in patients with unilateral internal carotid artery occlusion: border zone infarcts and clinical symptoms. *Stroke* 32(12):2768–2773.
- [55] Schomer DF, Marks MP, Steinberg GK, Johnstone IM, Boothroyd DB, Ross MR, Pelc NJ, Enzmann DR (1994) The anatomy of the posterior communicating artery as a risk factor for ischemic cerebral infarction. *N Engl J Med* 330(22):1565–1570.
- [56] Sillesen H, Schroeder T, Steenberg HJ, Hansen HJ (1987) Doppler examination of the periorbital arteries adds valuable hemodynamic information in carotid artery disease. *Ultrasound Med Biol* 13(4):177–181.
- [57] Tan TY, Schminke U, Lien LM, Eicke BM, Tegeler CH (2002) Extracranial Internal Carotid Artery Occlusion: The Role of Common Carotid Artery Volume Flow. *J Neuroimaging* 12(2):144–147.
- [58] Seze S de: *Pression arterielle et ramollissement cerebral: Recherches cliniques, physiopathologiques et therapeutiques*, G. Doin, Paris, 1931.
- [59] Bokkers RPH, Laar PJ van, Ven KCC van de, Kapelle LJ, Klijn CJM, Hendrikse J (2008) Arterial spin-labeling MR imaging measurements of timing parameters in patients with a carotid artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 29(9):1698–1703.
- [60] Kim JT, Park MS, Choi KH, Nam TS, Choi SM, Cho KM (2011) Clinical implications of collateral middle cerebral artery flow in acute ischaemic stroke with internal carotid artery occlusion. *Eur J Neurol* 18(12):1384–1390.
- [61] Töndury G, Kubik St, Krisch B: *Hirnhäute und Hirngefäße*. In: Leonhardt H, Tillmann B, Töndury G, Zilles K, eds., *Anatomie des Menschen: Lehrbuch und Atlas Band III: Nervensystem, Sinnesorgane*, Thieme, Stuttgart, 1987, pp. 175–233.
- [62] Huber P: *Cerebral angiography*, 2 edn., Thieme, Stuttgart, 1982, pp. 36–180.
- [63] Zwan A van der, Hillen B, Tulleken CAF, Dujovny M, Dragovic L (1992) Variability of the territories of the major cerebral arteries. *J Neurosurg* 77(6):927–940.
- [64] Zwan A van der, Hillen B (1991) Review of the variability of the territories of the major cerebral arteries. *Stroke* 22(8):1078–1084.
- [65] Fürst H, Hartl WH, Janssen I (1994) Patterns of cerebrovascular reactivity in patients with unilateral asymptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 25(6):1193–1200.
- [66] Demchuk AM, Christou I, Wein TH, Felberg RA, Malkoff M, Grotta JC, Alexandrov AV (2000) Specific transcranial Doppler flow findings related to the presence and site of arterial occlusion. *Stroke* 31(1):140–146.

- [67] Reinhard M, Müller T, Roth M, Guschlbauer B, Timmer J, Hetzel A (2003) Bilateral severe carotid artery stenosis or occlusion - cerebral autoregulation dynamics and collateral flow patterns. *Acta Neurochir (Wien)* 145(12):1053–1059.
- [68] Giller CA, Hatab MR, Giller AM: Application of a transcranial Doppler Area Index. In: Klingelhofer J, Ringelstein E, Bartels E, eds., *New Trends in Cerebral Hemodynamics and Neurosonology: 10th International Symposium on Cerebral Hemodynamics Munich 29 August – 1 October 1997*, Elsevier, 1997, pp. 199–209.
- [69] Giller CA, Hatab MR, Giller AM (1999) Oscillations in cerebral blood flow detected with a transcranial Doppler index. *J Cereb Blood Flow Metab* 19(4):452–459.
- [70] Darby JM, Yonas H, Marion DW, Latchaw RE (1988) Local "inverse steal" induced by hyperventilation in head injury. *Neurosurgery* 23(1):84–88.
- [71] Zwan A van der, Hillen B, Tulleken CAF, Dujovny M (1993) A quantitative investigation of the variability of the major cerebral arterial territories. *Stroke* 24(12):1951–1959.
- [72] Ainslie PN, Duffin J (2009) Integration of cerebrovascular CO₂ reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 296(5):R1473–95.
- [73] Scheel P, Ruge C, Petruch UR, Schoning M (2000) Color duplex measurement of cerebral blood flow volume in healthy adults. *Stroke* 31(1):147–150.
- [74] Scheel P, Ruge C, Schöning M (2000) Flow velocity and flow volume measurements in the extracranial carotid and vertebral arteries in healthy adults: reference data and the effects of age. *Ultrasound Med Biol* 26(8):1261–1266.
- [75] Schoning M, Walter J, Scheel P (1994) Estimation of cerebral blood flow through color duplex sonography of the carotid and vertebral arteries in healthy adults. *Stroke* 25(1):17–22.
- [76] Everdingen KJ van, Visser GH, Klijn CJM, Kappelle LJ, Grond J van der (1998) Role of collateral flow on cerebral hemodynamics in patients with unilateral internal carotid artery occlusion. *Ann Neurol* 44(2):167–176.
- [77] Klijn CJM, Kappelle LJ, Grond J van der, Visser GH, Algra A, Tulleken CAF, Gijn J van (2001) Lack of evidence for a poor haemodynamic or metabolic state of the brain in patients with haemodynamic clinical features associated with carotid artery occlusion. *Cerebrovasc Dis* 12(2):99–107.
- [78] Lassen NA, Christensen MS (1976) Physiology of cerebral blood flow. *Br J Anaesth* 48(8):719–734.
- [79] Viallon M, Altrichter S, Pereira VM, Nguyen D, Sekoranja L, Federspiel A, Kulcsar Z, Sztajzel R, Ouared R, Bonvin C, Pfeuffer J, Lovblad KO (2010) Combined use of pulsed arterial spin-labeling and susceptibility-weighted imaging in stroke at 3T. *Eur Neurol* 64(5):286–296.

- [80] Dorn F, Kuntze-Soderqvist A, Popp S, Lockau H, Haller B, Zimmer C, Andersson T, Liebig T (2012) Early venous drainage after successful endovascular recanalization in ischemic stroke – a predictor for final infarct volume? *Neuroradiology* 54(7):745–751.
- [81] Hendrikse J, Rutgers DR, Klijn CJM, Eikelboom BC, Grond J van der (2003) Effect of carotid endarterectomy on primary collateral blood flow in patients with severe carotid artery lesions. *Stroke* 34(7):1650–1654.
- [82] Kontos HA, Wei EP, Navari RM, Levasseur JE, Rosenblum WI, Patterson JL (1978) Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension. *Am J Physiol* 234(4):H371–383.
- [83] Schierling W, Troidl K, Mueller C, Troidl C, Wustrack H, Bachmann G, Kasprzak PM, Schaper W, Schmitz-Rixen T (2009) Increased intravascular flow rate triggers cerebral arteriogenesis. *J Cereb Blood Flow Metab* 29(4):726–737.
- [84] Fujii K, Heistad DD, Faraci FM (1991) Flow-mediated dilatation of the basilar artery in vivo. *Circ Res* 69(3):697–705.
- [85] Silvestrini M, Altamura C, Cerqua R, Pedone C, Balucani C, Luzzi S, Bartolini M, Provinciali L, Vernieri F (2011) Early activation of intracranial collateral vessels influences the outcome of spontaneous internal carotid artery dissection. *Stroke* 42(1):139–143.
- [86] Valdueza JM, Schreiber SJ, Roehl JE, Klingebiel R: *Neurosonology and neuroimaging of stroke*. Thieme, Stuttgart, 2008, pp. 101–110.
- [87] Baumgartner RW, Baumgartner I, Mattle HP, Schroth G (1997) Transcranial color-coded duplex sonography in the evaluation of collateral flow through the circle of Willis. *AJNR Am J Neuroradiol* 18(1):127–133.
- [88] Rutgers DR, Klijn CJM, Kappelle LJ, Huffelen AC van, Grond J van der (2000) A longitudinal study of collateral flow patterns in the circle of Willis and the ophthalmic artery in patients with a symptomatic internal carotid artery occlusion. *Stroke* 31(8):1913–1920.
- [89] Miralles M, Dolz JL, Cotillas J, Aldoma J, Santiso MA, Gimenez A, Capdevila A, Cairols MA (1995) The role of the circle of Willis in carotid occlusion: assessment with phase contrast MR angiography and transcranial duplex. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 10(4):424–430.
- [90] Laar PJ van, Grond J van der, Bremmer JP, Klijn CJM, Hendrikse J (2008) Assessment of the contribution of the external carotid artery to brain perfusion in patients with internal carotid artery occlusion. *Stroke* 39(11):3003–3008.
- [91] Müller M, Schimrigk K (1996) Vasomotor reactivity and pattern of collateral blood flow in severe occlusive carotid artery disease. *Stroke* 27(2):296–299.
- [92] Tutino VM, Mandelbaum M, Choi H, Pope LC, Siddiqui A, Kolega J, Meng H (2014) Aneurysmal remodeling in the circle of Willis after carotid occlusion in an experimental model. *J Cereb Blood Flow Metab* 34(3):415–424.

- [93] Czosnyka M, Richards HK, Whitehouse HE, Pickard JD (1996) Relationship between transcranial Doppler-determined pulsatility index and cerebrovascular resistance: an experimental study. *J Neurosurg* 84(1):79–84.
- [94] Chan KH, Miller JD, Dearden NM, Andrews PJ, Midgley S (1992) The effect of changes in cerebral perfusion pressure upon middle cerebral artery blood flow velocity and jugular bulb venous oxygen saturation after severe brain injury. *J Neurosurg* 77(1):55–61.
- [95] Moreno JA, Mesalles E, Gener J, Tomasa A, Ley A, Roca J, Fernández-Llamazares J (2000) Evaluating the outcome of severe head injury with transcranial Doppler ultrasonography. *Neurosurg Focus* 8(1):e8.
- [96] Lucas SJE, Burgess KR, Thomas KN, Donnelly J, Peebles KC, Lucas RAI, Fan JL, Cotter JD, Basnyat R, Ainslie P N (2011) Alterations in cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity during 14 days at 5050 m. *J Physiol (Lond)* 589(Pt 3):741–753.
- [97] Riva N, Budohoski KP, Smielewski P, Kasprówicz M, Zweifel C, Steiner LA, Reinhard M, Fábregas N, Pickard JD, Czosnyka M (2012) Transcranial Doppler Pulsatility Index: What it is and what it isn't. *Neurocrit Care* 17(1):58–66.
- [98] Bude RO, Rubin JM (1999) Effect of downstream cross-sectional area of an arterial bed on the resistive index and the early systolic acceleration. *Radiology* 212(3):732–738.
- [99] Bradač GB, Simon RS, Heidsieck CH (1976) Angiographically verified transient alteration of the intracranial arteries and veins in dependence of different CO₂ tensions. *Neuroradiology* 10(5):257–262.
- [100] Hoiland RL, Tymko MM, Bain AR, Wildfong KW, Monteleone B, Ainslie PN (2016) Carbon dioxide mediated vasomotion of extra-cranial cerebral arteries in humans: A role for prostaglandins? *J Physiol* 594(12):3463–3481.
- [101] Coverdale NS, Gati JS, Opalevych O, Perrotta A, Shoemaker JK (2014) Cerebral blood flow velocity underestimates cerebral blood flow during modest hypercapnia and hypocapnia. *J Appl Physiol* 117(10):1090–1096.
- [102] Coverdale NS, Lalande S, Perrotta A, Shoemaker JK (2015) Heterogeneous patterns of vasoreactivity in the middle cerebral and internal carotid arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 308(9):H1030–1038.
- [103] Eicke BM, Buss E, Bähr RR, Hajak G, Paulus W (1999) Influence of acetazolamide and CO₂ on extracranial flow volume and intracranial blood flow velocity. *Stroke* 30(1):76–80.
- [104] Valdueza JM, Draganski B, Hoffmann O, Dirnagl U, Einhaupl KM (1999) Analysis of CO₂ vasomotor reactivity and vessel diameter changes by simultaneous venous and arterial Doppler recordings. *Stroke* 30(1):81–86.

- [105] Verbree J, Bronzwaer ASGT, Ghariq E, Versluis MJ, Daemen MJAP, Buchem MA van, Dahan A, Lieshout JJ van, Osch MJP van (2014) Assessment of middle cerebral artery diameter during hypocapnia and hypercapnia in humans using ultra-high-field MRI. *J Appl Physiol* 117(10):1084–1089.
- [106] Hetzel A, Braune S, Guschlbauer B, Dohms K (1999) CO₂ reactivity testing without blood pressure monitoring? *Stroke* 30(2):398–401.
- [107] Ulrich PT, Becker T, Kempfski OS (1995) Correlation of cerebral blood flow and MCA flow velocity measured in healthy volunteers during acetazolamide and CO₂ stimulation. *J Neurol Sci* 129(2):120–130.
- [108] Prakash K, Chandran DS, Khadgawat R, Jaryal AK, Deepak KK (2014) Correction for blood pressure improves correlation between cerebrovascular reactivity assessed by breath holding and 6% CO(2) breathing. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 23(4):630–635.
- [109] Bakker SLM, Leeuw F de, den Heijer T, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MMB (2004) Cerebral haemodynamics in the elderly: the Rotterdam study. *Neuroepidemiology* 23(4):178–184.
- [110] Settakis G, Páll D, Molnár C, Katona E, Bereczki D, Fülesdi B (2006) Hyperventilation-induced cerebrovascular reactivity among hypertensive and healthy adolescents. *Kidney Blood Press Res* 29(5):306–311.
- [111] Siró P, Molnár C, Katona E, Antek C, Kollár J, Settakis G, Fülesdi B (2009) Carotid intima-media thickness and cerebrovascular reactivity in long-term type 1 diabetes mellitus. *J Clin Ultrasound* 37(8):451–456.
- [112] Mathew RJ, Wilson WH, Humphreys D, Lowe JV, Wiethe KE (1997) Cerebral vasodilation and vasoconstriction associated with acute anxiety. *Biol Psychiatry* 41(7):782–795.
- [113] Direk N, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA, Hoogendijk WJ, Tiemeier H (2012) Cerebral hemodynamics and incident depression: the Rotterdam Study. *Biol Psychiatry* 72(4):318–323.
- [114] Zhao P, Alsop DC, Abduljalil A, Selim M, Lipsitz L, Novak P, Caplan LR, Hu K, Novak V (2009) Vasoreactivity and peri-infarct hyperintensities in stroke. *Neurology* 72(7):643–649.
- [115] Fülesdi B, Limburg M, Bereczki D, Káplár M, Molnár C, Kappelmayer J, Neuwirth G, Csiba L (1999) Cerebrovascular reactivity and reserve capacity in type II diabetes mellitus. *J Diabetes Complicat* 13(4):191–199.
- [116] Last D, Alsop DC, Abduljalil AM, Marquis RP, Bazelaire Cde, Hu K, Cavallerano J, Novak V (2007) Global and regional effects of type 2 diabetes on brain tissue volumes and cerebral vasoreactivity. *Diabetes Care* 30(5):1193–1199.
- [117] Sander K, Hof U, Poppert H, Conrad B, Sander D (2005) Improved cerebral vasoreactivity after statin administration in healthy adults. *J Neuroimaging* 15(3):266–270.

- [118] Ainslie PN, Murrell C, Peebles KC, Swart M, Skinner MA, Williams MJA, Taylor RD (2007) Early morning impairment in cerebral autoregulation and cerebrovascular CO₂ reactivity in healthy humans: relation to endothelial function. *Exp Physiol* 92(4):769–777.
- [119] Pan WC, Eliot MN, Koutrakis P, Coull BA, Sorond FA, Wellenius GA (2015) Ambient Temperature and Cerebrovascular Hemodynamics in the Elderly. *PloS one* 10(8):e0134034.
- [120] Ameriso SF, Mohler JG, Suarez M, Fisher M (1994) Morning reduction of cerebral vasomotor reactivity. *Neurology* 44(10):1907–1909.
- [121] Cassaglia PA, Griffiths RI, Walker AM (2008) Sympathetic withdrawal augments cerebral blood flow during acute hypercapnia in sleeping lambs. *Sleep* 31(12):1729–1734.
- [122] Edwards MR, Devitt DL, Hughson RL (2004) Two-breath CO₂ test detects altered dynamic cerebrovascular autoregulation and CO₂ responsiveness with changes in arterial P(CO₂). *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 287(3):R627–R632.
- [123] Kastrup A, Dichgans J, Niemeier M, Schabet M (1998) Changes of cerebrovascular CO₂ reactivity during normal aging. *Stroke* 29(7):1311–1314.
- [124] Gooskens I, Schmidt EA, Czosnyka M, Piechnik SK, Smielewski P, Kirkpatrick PJ, Pickard JD (2003) Pressure-autoregulation, CO₂ reactivity and asymmetry of haemodynamic parameters in patients with carotid artery stenotic disease: A clinical appraisal. *Acta Neurochir (Wien)* 145(7):527–32.
- [125] Markus HS, Vallance P, Brown MM (1994) Differential effect of three cyclooxygenase inhibitors on human cerebral blood flow velocity and carbon dioxide reactivity. *Stroke* 25(9):1760–1764.
- [126] Bek S, Kaşıkçı T, Koç G, Genç G, Demirkaya S, Gökçil Z, Odabaşı Z (2010) Cerebral vasomotor reactivity in epilepsy patients. *J Neurol* 257(5):833–838.
- [127] Ogawa S, Handa N, Matsumoto M, Etani H, Yoneda S, Kimura K, Kamada T (1988) Carbondioxide reactivity of the blood flow in human basilar artery estimated by the transcranial Doppler method in normal men: a comparison with that of the middle cerebral artery. *Ultrasound Med Biol* 14(6):479–483.
- [128] Bokkers RPH, Osch MJP van MJP, Klijn CJM, Kappelle LJ, Hendrikse J (2011) Cerebrovascular reactivity within perfusion territories in patients with an internal carotid artery occlusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82(9):1011–1016.
- [129] Sorteberg W, Lindegaard KF, Rootwelt K, Dahl A, Nyberg-Hansen R, Russell D, Nornes H (1989) Effect of acetazolamide on cerebral artery blood velocity and regional cerebral blood flow in normal subjects. *Acta Neurochir (Wien)* 97(3-4):139–145.
- [130] Garai I, Varga J, Szomják E, Tóth C, Bánk J, Ficzer A, Olvasztó S, Galuska L (2002) Quantitative assessment of blood flow reserve using ^{99m}Tc-HMPAO in carotid stenosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29(2):216–220.

- [131] McDonnell MN, Berry NM, Cutting MA, Keage HA, Buckley JD, Howe PRC (2013) Transcranial Doppler ultrasound to assess cerebrovascular reactivity: reliability, reproducibility and effect of posture. *PeerJ* 1(Suppl 1):e65.
- [132] Bright MG, Donahue MJ, Duyn JH, Jezzard P, Bulte DP (2011) The effect of basal vasodilation on hypercapnic and hypocapnic reactivity measured using magnetic resonance imaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 31(2):426–438.
- [133] Raichle ME, Plum F (1972) Hyperventilation and cerebral blood flow. *Stroke* 3(5):566–575.
- [134] Harper AM, Glass HI (1965) Effect of alterations in the arterial carbon dioxide tension on the blood flow through the cerebral cortex at normal and low arterial blood pressures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 28(5):449–452.
- [135] Ringelstein EB, Sievers C, Ecker S, Schneider PA, Otis SM (1988) Noninvasive assessment of CO₂-induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal carotid artery occlusions. *Stroke* 19(8):963–969.
- [136] Sam K, Small E, Poublanc J, Han JS, Mandell DM, Fisher JA, Crawley AP, Mikulis DJ (2014) Reduced contralateral cerebrovascular reserve in patients with unilateral steno-occlusive disease. *Cerebrovasc Dis* 38(2):94–100.
- [137] Symon L (1967) A comparative study of middle cerebral pressure in dogs and macaques. *J Physiol (Lond)* 191(3):449–465.
- [138] Hasegawa Y, Yamaguchi T, Tsuchiya T, Minematsu K, Nishimura T (1992) Sequential change of hemodynamic reserve in patients with major cerebral artery occlusion or severe stenosis. *Neuroradiology* 34(1):15–21.
- [139] Yokota C, Hasegawa Y, Minematsu K, Yamaguchi T (1998) Effect of acetazolamide reactivity on [corrected] long-term outcome in patients with major cerebral artery occlusive diseases. *Stroke* 29(3):640–644.
- [140] Lindegaard KF, Bakke SJ, Grolimund P, Aaslid R, Huber P, Nornes H (1985) Assessment of intracranial hemodynamics in carotid artery disease by transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg* 63(6):890–898.
- [141] Liebeskind DS (2003) Collateral circulation. *Stroke* 34(9):2279–2284.
- [142] Shuaib A, Butcher K, Ashgar MA, Saqqur M, Liebeskind DS (2011) Collateral blood vessels in acute ischaemic stroke: a potential therapeutic target. *Lancet Neurol* 10(10):909–921.
- [143] Coyle P (1984) Diameter and length changes in cerebral collaterals after middle cerebral artery occlusion in the young rat. *Anat Rec* 210(2):357–364.
- [144] Menon BK, O'Brien B, Bivard A, Spratt NJ, Demchuk AM, Miteff F, Lu X, Levi C, Parsons MW (2013) Assessment of leptomeningeal collaterals using dynamic CT angiography in patients with acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 33(3):365–371.

- [145] Lee MJ, Bang OY, Kim SJ, Kim GM, Chung CS, Lee KH, Ovbiagele B, Liebeskind DS, Saver JL (2014) Role of statin in atrial fibrillation-related stroke: an angiographic study for collateral flow. *Cerebrovasc Dis* 37(2):77–84.
- [146] Baumgartner RW, Regard M (1994) Role of impaired CO₂ reactivity in the diagnosis of cerebral low flow infarcts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57(7):814–817.
- [147] Bisschops RHC, Klijn CJM, Kappelle LJ, Huffelen AC van, Grond J van der (2003) Association between impaired carbon dioxide reactivity and ischemic lesions in arterial border zone territories in patients with unilateral internal carotid artery occlusion. *Arch Neurol* 60(2):229–233.

8 Thesen

1. Die hämodynamische Kompensation eines einseitigen ACI-Verschlusses beeinflusst beide Hemisphären.
2. Eine Einteilung der Kollateralversorgung in „hauptsächlich über ipsilaterales M1-Segment“, „hauptsächlich über vordere LMA“, „hauptsächlich über hintere LMA“ oder „gemischt“ wird vorgeschlagen. Anhand dieser Einteilung werden die entsprechenden Hirnbasisarterien untersucht.
3. Die Messgrößen RI, Hypokapnie- und Hyperkapnie-Reaktivitäten entstehen durch ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Einflussgrößen, von denen einer der zerebrovaskuläre Flusswiderstand ist. Die Hypokapnie- und Hyperkapnie-Reaktivitäten hängen vom Durchmesser am Messort in Ruhe ab, der Durchmesser ändert sich während Hypokapnie oder Hyperkapnie. Um Hypokapnie- und Hyperkapnie-Reaktivitäten aus unterschiedlichen Studien vergleichen zu können, müssen die Methoden standardisiert, die Änderung des zerebralen Perfusionsdruckes, des $p\text{CO}_2$, des Durchmessers und der Herzfrequenz erfasst und wenn notwendig darauf normiert werden.
4. Der CBF nach ACI-Verschluss zeigt die Wirksamkeit der Kompensationsmechanismen an und ist somit ein wichtiger Parameter der zerebralen Hämodynamik.
5. Strömungsstörungen entstehen, wenn eine Perfusionsdruckdifferenz zwischen zwei Arterien besteht und die Kollateralen für den ausgleichenden Blutfluss nicht ausgelegt sind. Viele Strömungsstörungen entlang des AcoA-Kollateralfusses entsprechen somit einer Druckdifferenz zwischen ipsi- und kontralateraler ACM, die aufgrund der geringen Kollateraleffizienz dieser Kollaterale nicht ausgeglichen wird. Indirekt zeigt dies möglicherweise auch eine Ineffizienz der anderen Kollateralen an.
6. Zur Beurteilung der Kollateraleffizienz bieten sich die Quotienten aus ipsi- und kontralateralen RI bzw. Hyperkapnie-Reaktivitäten an.
7. Die Kombination von RI, Hyperkapnie-Reaktivität, CBF und Strömungsstörungen entlang der AcoA charakterisiert den Zustand der zerebralen Hämodynamik besser als die Größen es einzeln vermögen. Durch die Kombination der Messgrößen läßt sich eine Gradeinteilung der hämodynamischen Beeinträchtigung nach ACI-Verschluss vornehmen. Grad 0 der hämodynamischen Beeinträchtigung ist durch normale RI und Hyperkapnie-Reaktivitäten gekennzeichnet. Im Grad I der hämodynamischen Beeinträchtigung sind RI und Hyperkapnie-Reaktivitäten vermindert, während der CBF noch normal ist. Sind RI, Hyperkapnie-Reaktivitäten und CBF gleichzeitig vermindert, befindet sich der Patient im Grad II der hämodynamischen Beeinträchtigung.

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Ole Hensel, an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig, ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Datum und Unterschrift

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, Ole Hensel, dass ich keinerlei frühere Promotionsversuche unternommen habe und dass an keiner anderen Fakultät oder Universität ein Promotionsverfahren anhängig ist.

Datum und Unterschrift

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Stephan Zierz für die Möglichkeit, die Promotion bei ihm durchzuführen. Für fruchtbare Diskussionen möchte ich mich bei Dr. med. Tobias Müller bedanken. Ich danke außerdem Dr. phil. Robert Straube für die kritische Durchsicht des Textes.