

**Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie  
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**

Direktor: Professor Dr. med. Stephan Zierz



## **Zerebrovaskuläre Reservekapazität bei Patienten mit Herzinsuffizienz**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Maike Karen Sievert

geboren am 17. Juni 1973 in Essen

Gutachter:   1. PD Dr. Georgiadis  
              2. Prof. Dr. Werdan  
              3. Prof. Dr. Borggrefe (Mannheim)

Eröffnungsdatum des Promotionsverfahrens :   04.04.2001

Datum der Verteidigung :                       12.03.2002

**urn:nbn:de:gbv:3-000003315**

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000003315>]

## **Referat und bibliographische Beschreibung**

**Zielsetzung:** Ziel dieser Studie war es, die zerebrale Reservekapazität bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit der transkraniellen Dopplersonographie zu untersuchen und ihre mögliche Abhängigkeit von der kardialen Leistungsfähigkeit zu erfassen.

**Methoden:** Insgesamt wurden 50 herzinsuffiziente Patienten, 20 altersgematchte Kontrollpersonen und 20 Normalpersonen mit transkranieller Dopplersonographie untersucht. Die Patienten gehörten verschiedenen klinischen Stadien der Herzinsuffizienz nach der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) an. Die zerebrale Reservekapazität wurde mit der Rückatmungsmethode bestimmt. Während der Untersuchung wurden die mittleren Flußgeschwindigkeiten beider Arteriae cerebri mediae und die korrespondierenden endexpiratorischen Kohlendioxidpartialdrücke kontinuierlich registriert. Aus den jeweiligen Werten bei Normo- und Hyperkapnie konnte die zerebrale Reservekapazität ermittelt werden. Im Rahmen der Reproduzierbarkeitsstudie wurden 20 Normalpersonen jeweils zweizeitig im Abstand von mindestens 24 Stunden untersucht.

**Ergebnisse:** Die zerebrale Reservekapazität war bei allen herzinsuffizienten Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe ( $\text{VMR} = 7,7 [6,9 - 8,7] \text{ mmHg}^{-1}$ ) signifikant reduziert. Innerhalb der Gruppe der Herzpatienten zeigten die Patienten mit einer Herzinsuffizienz NYHA IV ( $\text{VMR} = 2,7 [2 - 3,4] \text{ mmHg}^{-1}$ ) eine verminderte zerebrale Reservekapazität im Vergleich zu den Patienten der NYHA-Gruppen II ( $\text{VMR} = 5,7 [4,6 - 6,8] \text{ mmHg}^{-1}$ ) und III ( $\text{VMR} = 4,8 [4,1 - 5,4] \text{ mmHg}^{-1}$ ). Weiterhin fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der kardialen linksventrikulären Ejektionsfraktion und der zerebralen Reservekapazität ( $p < 0,001$ ). Die Reproduzierbarkeit der Methode war zufriedenstellend.

**Schlußfolgerung:** In dieser Studie zeigte sich eine signifikant eingeschränkte zerebrale Reservekapazität bei herzinsuffizienten Patienten verglichen mit gleichaltrigen Herzgesunden, die mit dem klinischen Grad der Herzinsuffizienz und der linksventrikulären Ejektionsfraktion korrelierte.

Sievert, Maïke Karen: Zerebrovaskuläre Reservekapazität bei Patienten mit Herzinsuffizienz.

Halle, Martin-Luther-Universität, Medizinische Fakultät, Dissertation, 43 Seiten, 2001

## **Inhaltsverzeichnis**

1	Einleitung	1
1.1	Dopplersonographie	1
1.1.1	Ultraschall in der Medizin	1
1.1.2	Klinische Anwendungen	2
1.1.3	Methodik	4
1.2	Zerebrovaskuläre Reservekapazität	4
1.2.1	Definiton und Physiologie	4
1.2.2	Methoden zur Erfassung der zerebralen Reservekapazität	5
1.2.3	Abhängigkeit der zerebralen Reservekapazität von Alter und Geschlecht	6
1.2.4	Klinische Anwendungsbereiche	7
1.3	Herzinsuffizienz	8
1.3.1	Definition und Pathogenese	8
1.3.2	Pathophysiologie	9
1.3.3	Epidemiologie	10
1.3.4	Klinik und Einteilung	10
1.3.5	Kognitive Veränderungen bei Herzinsuffizienz	11
2	Ziel der Arbeit	12
3	Methodik	13
3.1	Kollektiv der Normalpersonen	13
3.2	Kollektiv der Kontrollgruppe	13
3.2.1	Einschlußkriterien	13
3.2.2	Datenerhebung	13
3.3	Kollektiv der herzinsuffizienten Patienten	13
3.3.1	Einschlußkriterien	14
3.3.2	Datenerhebung	14
3.4	Untersuchungshergang	14
3.4.1	Geräte	14
3.4.2	Untersuchungshergang	15
3.4.3	Bestimmung der zerebrovaskulären Reservekapazität	16
3.5	Statistik	18

4	Ergebnisse	19
4.1	Reproduzierbarkeit	19
4.2	Klinische Daten von Patientenkollektiv und Kontrollgruppe	20
4.3	Zerebrovaskuläre Reservekapazität	22
4.3.1	Einflüsse klinischer Parameter auf die zerebrale Reservekapazität	22
5	Diskussion	27
5.1	Reproduzierbarkeit	27
5.2	Limitationen der Studie	27
5.3	Ergebnisse und Interpretation	28
6	Zusammenfassung	29
7	Literaturverzeichnis	30
8	Anhang	40
8.1	Datenerhebungsbogen-Herzpatienten	40
8.2	Datenerhebungsbogen-Kontrollgruppe	42
9	Thesen	43

## **Verzeichnis der Abbildungen**

Abbildung 1: Aufbau des Rückatmungssystems.	15
Abbildung 2: Bestimmung der zerebralen Reservekapazität bei einer Normalperson.	17
Abbildung 3: Lineare Regressionsanalyse zwischen den Ergebnissen der ersten und zweiten Messung der zerebrovaskulären Reservekapazität bei 20 Normalpersonen.	19
Abbildung 4: Lineare Regressionsanalyse zwischen zerebrovaskulärer Reservekapazität und linksventrikulärer Ejektionsfraktion bei 50 herzinsuffizienten Patienten.	23
Abbildung 5: Zerebrovaskuläre Reservekapazität bei 50 herzinsuffizienten Patienten und 20 Kontrollpersonen .	24

## **Verzeichnis der Tabellen**

Tabelle 1:	Pathophysiologie der Herzinsuffizienz.	10
Tabelle 2:	Klinische Daten von 50 herzinsuffizienten Patienten und 20 Kontrollpersonen.	21
Tabelle 3:	Zerebrale Reservekapazität in Abhängigkeit von der jeweiligen Medikation.	25
Tabelle 4:	Multivariable Regressionsanalyse von relevanten klinischen Parametern zur zerebrovaskulären Reservekapazität.	26

## Verzeichnis der Abkürzungen

A.	Arteria
AVM	arteriovenöse Malformation
BHI	Breath-Holding-Index
bzw.	beziehungsweise
CBF	zerebraler Blutfluß
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
CW	continous-wave
d	dies (Tag)
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
H <sup>+</sup>	Wasserstoff
KHK	koronare Herzkrankheit
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
ACM	Arteria cerebri media
MES	mikroembolisches Signal
N <sub>2</sub> O	Stickstoffmonoxid
NAR	normalized autoregulatory response
NYHA	New York Heart Association
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
n	Anzahl
p	Signifikanzniveau
pCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidpartialdruck
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
PM	Pacemaker (Herzschrittmacher)
PW	pulsed-wave
SAB	Subarachnoidalblutung
SPECT	Single-Photon Emission Computed Tomography
SR	Sinusrhythmus
TCD	Transkranielle Dopplersonographie
TIA	transiente ischämische Attacke

V <sub>m</sub>	mittlere Blutflußgeschwindigkeit
VF	Vorhofflimmern
VMR	Vasomotorenreserve

# 1 Einleitung

## 1.1 Dopplersonographie

### 1.1.1 Ultraschall in der Medizin

Die transkranielle Dopplersonographie (TCD) findet ihren Ursprung 1842 mit der Entdeckung und Beschreibung des Dopplereffektes durch den österreichischen Physiker Christian Doppler [18]. Der Dopplereffekt ist ein bei allen Wellenvorgängen beobachtbares Phänomen, wenn Schallquelle und Beobachter sich relativ zueinander bewegen. Bewegt sich die Schallquelle auf den Beobachter zu, so treffen in einer Zeiteinheit mehr Schallwellen bei ihm ein, die Frequenz wird höher. Das Gegenteil ist der Fall, wenn sich die Quelle vom Beobachter entfernt. Die Grundlage der Ultraschallerzeugung wurde 1883 durch Pierre Curie mit der Entdeckung des piezoelektrischen Effektes von Kristallen geschaffen. Die Möglichkeiten der Anwendung von Ultraschall in der Medizin entwickelten sich in der Mitte des 20. Jahrhunderts. Franklin et al. und Satomura et al. bewerkstelligten die elektronische Realisierung des Dopplerprinzips im Ultraschallbereich [21, 71, 72]. Basierend auf dem Dopplereffekt entstand die Möglichkeit, die Blutflußgeschwindigkeit zu untersuchen. Die Oberflächen der korpuskulären Blutbestandteile, die mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten die Gefäße passieren, eignen sich als reflektierende Grenzflächen für den Ultraschall.

Erste Anwendung der Dopplersonographie am Menschen wurden in Form der "continous wave" (CW)-Dopplersonographie durchgeführt. Bei diesem Verfahren sendet das Gerät stetig Ultraschallwellen aus und registriert die reflektierten Wellen kontinuierlich über einen Empfänger. Es dient zur Strömungsdetektion von Arterien und Venen, allerdings ohne die Möglichkeit der räumlichen Differenzierung. In den Anfangszeiten der Dopplersonographie versuchten zum Beispiel Miyazaki et al., Verschlüsse im Bereich der extrakraniellen Arterien mittels Ultraschall festzustellen [52, 53]. Perfusionsveränderungen und Strömungsumkehr des Blutflusses der A. supraorbitalis und A. supratrochlearis bei Stenosen der A. carotis interna wurden durch Brockenbrough, Maroon et al. und Müller et al. beschrieben [10, 48, 55]. Keller et al. erweiterten die Beschallung der Arterien des Orbitakreislaufs durch

Kompressionstests der A. carotis communis, um Aufschluß über suffiziente bzw. insuffiziente Kollateralen des Circulus Wilisii zu erhalten [32, 33].

Die transkranielle Dopplersonographie (TCD) bedient sich der "pulsed wave" (PW)-Technik. Ein einziges piezoelektrisches Element funktioniert als Sender und Empfänger von Schallwellen. Dabei werden die Schallwellen gepulst, d.h. in einer definierten Frequenz gesendet. Dadurch ist die Messung der Zeit zwischen Aussendung und Empfang der Schallwellen und damit die Tiefenberechnung möglich. Die TCD wurde erst in den achtziger Jahre beschrieben, denn der Schädelknochen galt bis dahin als undurchdringlich für Ultraschall. Aaslid et al. benutzten das temporale Schallfenster, um diese Barriere zu überwinden [1]. So entwickelte sich die TCD, eine nicht-invasive Methode zur Evaluierung der Blutflußgeschwindigkeiten intrakranieller Gefäße.

#### 1.1.2 Klinische Anwendungen

In den letzten Jahren haben sich verschiedene klinische Anwendungsbereiche für die TCD herausgebildet. Zu den wichtigsten Indikationen dieser Untersuchung zählen:

1. die von Aaslid beschriebene Möglichkeit zur Identifizierung von Vasospasmen bei Subarachnoidalblutungen (SAB) [1]. Patienten mit SAB sind neben Rezidivblutungen durch Vasospasmen mit nachfolgender Ischämie gefährdet. Indikatoren für Vasospasmen sind erhöhte Blutflußgeschwindigkeiten in der A. cerebri media (ACM) und erhöhte Pourcelot- und Pulsatilitätsindices in diesem Gefäß [2, 3]. Grosset et al. untersuchten SAB-Patienten und fanden heraus, daß die Höhe der Geschwindigkeitszunahme in der ACM mit dem Eintreten von ischämisch bedingten neurologischen Defiziten korreliert [25]. Die Möglichkeit, durch TCD-Untersuchungen eine drohende Ischämie zu diagnostizieren, wurde von Wardlaw bestätigt [86].

2. die Detektion und Quantifizierung von okklusiven Prozessen im Bereich der basalen Hirnarterien [28, 41, 51]. Zusätzlich können wertvolle Informationen über die Kollateralkreisläufe bei Patienten mit Stenosen bzw. Verschlüssen der extrakraniellen Gefäße gewonnen werden [10, 32, 39, 57].

Studien, die angiographisch und dopplersonographisch erhobene Befunde bei zerebrovaskulären Stenosen und Verschlüssen vergleichen, stellen die TCD als

verlässliche Methode zur Evaluation dieser Erkrankungen dar [57, 65, 66]. Lediglich im Erkennen von vertebrobasiliären Stenosen stellten Rorick et al leichte Defizite der TCD hinsichtlich falsch-positiver Befunde fest [70].

3. die Detektion und Quantifizierung von arteriovenösen Malformationen (AVM). Eine AVM ist eine angeborene Gefäßmißbildung bestehend aus einem Gefäßkonvolut, einer speisenden Arterie (Feeder) und drainierenden Venen. Typischerweise fehlt ein zwischen arterielles und venöses System geschaltetes Arteriolen-, Kapillar- und Venolengebiet. Die Patienten sind vor allem durch daraus entstehende Blutungen gefährdet. Lindegaard et al. beschrieben die Möglichkeit zur Identifikation der Feederarterie anhand der dort vorherrschenden größeren Blutflußgeschwindigkeit [40]. Dieser Sachverhalt wurde von Manchola et al. bestätigt und außerdem die Möglichkeit zur Differenzierung von Feeder-, Nonfeeder- und Kontrollarterie beschrieben [43]. Mast et al. fügten die Kriterien zur Unterscheidung in kleine, mittlere und große AVM hinzu, wobei sich vor allem für mittlere bis große Malformationen eine Sensitivität von über 80% bezüglich der Identifikation durch TCD ergeben hat [49].

4. die Hirntoddiagnostik. Mit Hilfe der dopplersonographischen Untersuchung ist es, in Ergänzung zu EEG- und angiologischen Untersuchungen, möglich, Aussagen bezüglich der Hirndurchblutung im Rahmen der Hirntoddiagnostik zu treffen. Rath et al. beschrieben folgende Phänomene bei progredienter Schädigung des Gehirns [64]: kommt es nach einer Hirnschädigung dazu, daß sich Hirndruck und systemischer Blutdruck annähern, wird bei der TCD zunächst einen Verlust des diastolischen Flußanteiles beobachtet. Bei einer weiteren Steigerung des intrakraniellen Drucks entwickelt sich ein oszillierender Blutfluß mit einer diastolischen Flußumkehr und kurzem systolischem Flow in orthograder Richtung. Dieser sogenannte "to-and-fro-flow" ist mit einem letalen Ausgang bei einem Großteil der Patienten assoziiert [76].

5. die Emboliedetektion. Als Mikroemboli bezeichnet man Blutkoagel, Thrombozytenaggregate oder gasförmige Partikel, die bei der Dopplerableitung eine Veränderung des Frequenzspektrums verursachen und optisch und akustisch dargestellt werden können. Mikroembolische Signale (MES) wurden initial intraoperativ bei Herz- und Karotisoperationen beschrieben. In den folgenden Jahren konnten MES bei verschiedenen Patienten detektiert werden: bei Patienten mit

künstlichen Herzklappen [21, 25], kardioembolischen Quellen [26], akuten Schlaganfällen [80], Sneddon-Syndrom [79], symptomatischen und asymptomatischen Karotisstenosen [44, 74] und während invasiver Untersuchungen wie bei der Karotisangiographie. Es konnte belegt werden, daß MES eine prognostische Bedeutung bezüglich des Schlaganfallrisikos bei Patienten mit asymptomatischen Karotisstenosen besitzen. Das Auftreten von MES bei den anderen Patientengruppen ist derzeit noch Gegenstand von Diskussionen.

6. funktionelle Tests, auf die unten näher eingegangen wird.

### 1.1.3 Methodik

Die Beschallung der Hirngefäße erfolgt an sogenannten Schallfenstern, die temporal, orbital und nuchal lokalisiert sind. Über den transtemporalen Zugang sind die A. cerebri media, A. cerebri anterior, A. cerebri posterior und die Gabelung der A. carotis interna darstellbar. Bei transorbitaler Beschallung lassen sich der Siphon caroticus, die A. cerebri anterior, A. communicans anterior und die A. ophthalmica darstellen. Von nuchal sind die A. vertebralis und die A. basiliaris zu beurteilen. [17]

## **1.2 Zerebrovaskuläre Reservekapazität**

### 1.2.1 Definiton und Physiologie

Die zerebrovaskuläre Reservekapazität (oder “zerebrale Reservekapazität”, “zerebrovaskuläre Reaktivität”, “Vasomotorenreserve” (VMR), “Autoregulationsreserve”) ist definiert als Dilatationsfähigkeit der intrazerebralen Arteriolen auf entsprechende Stimuli. Der Partialdruck von Kohlendioxid (CO<sub>2</sub>) und Sauerstoff (O<sub>2</sub>), sowie Wasserstoffionen (H<sup>+</sup>) und damit der pH-Wert haben einen entscheidenden Einfluß auf die Weite der intrazerebralen Gefäße und dadurch auf die intrazerebrale Durchblutung. Ein Anstieg der CO<sub>2</sub>-Konzentration in den Hirnkapillaren und im umliegenden Gewebe führt zu Vasodilatation, eine Erniedrigung zu Vasokonstriktion. Weiterhin beeinflusst der systemische Blutdruck das Tonusverhalten der intrakraniellen Gefäße, wobei chemische, myogene und neurogene Faktoren beteiligt sind. [36, 37, 41, 74]

Die Autoregulation des zerebralen Blutflusses, die eine Konstanz der Hirndurchblutung unabhängig von Schwankungen des systemischen Blutdruckes gewährleisten soll, wird durch Widerstandsveränderungen infolge Vasodilatation

und Vasokonstriktion zerebraler Arteriolen bewirkt. Zu diesem Schluß kamen Huber und Handa, die angiographisch die Hirngefäße von Patienten untersuchten, die sie hypo- und hyperkapnischen CO<sub>2</sub>-Partialdrücken aussetzten. Dabei fanden sich Vasodilatationen bei Hyperkapnie und Vasokonstriktionen bei Hypokapnie im Bereich der zerebralen Gefäßäste mit einem Durchmesser von weniger als 2,5 mm. Im Bereich der basalen zerebralen Arterien konnten keine relevanten Kaliberschwankungen durch Veränderung des CO<sub>2</sub>-Partialdruckes induziert werden. Hieraus resultiert die Überlegung, daß die kleinen Arteriolen maßgeblich für den zerebralen Gefäßwiderstand verantwortlich sind. [9, 29, 42, 63]

Um eine gleichbleibende intrazerebrale Durchblutung zu gewährleisten, wird durch Vasodilatation der kleinen Arteriolen eine Erhöhung, bei Vasokonstriktion eine Verminderung des Blutflusses in den basalen Arterien, deren Querdurchmesser konstant bleibt, induziert. Diese Reaktionen können durch Manipulation des CO<sub>2</sub>-Gehaltes im Blut provoziert und zur Bestimmung der VMR herangezogen werden. Die Ermittlung der VMR durch TCD wurde zuerst durch Markwalder beschrieben [46]. In seiner Studie, in der 31 Gesunde untersucht wurden, zeigte sich eine exponentielle Beziehung zwischen zerebraler Blutflußgeschwindigkeit und pCO<sub>2</sub>.

### 1.2.2 Methoden zur Erfassung der zerebralen Reservekapazität

Eine Reihe von Studien benutzten die TCD zur Erfassung der zerebralen Reservekapazität. Zur Fixierung der Ultraschallsonden bei transtemporaler Beschallung bedient man sich entweder eines stabilen Drahtgestells, welches auf der Nasenwurzel und im äußeren Gehörgang fixiert wird, oder eines Gummibandes, welches um den Kopf gebunden wird. Bei beiden Verfahren befinden sich zu beiden Seiten Schraubenvorrichtungen zur Feststellung der zu platzierenden Sonden.

Die Rückatmungsmethode [87] stellt ein einfaches, nicht-invasives Verfahren dar, die zerebrale Reservekapazität zu bestimmen. Durch mehrfaches Hin- und Heratmen von ausgeatmeter Luft wird ein Anstieg von Kohlendioxid im Körper induziert. Während des Vorganges werden simultan die endexpiratorischen CO<sub>2</sub>-Werte und die Blutflußgeschwindigkeiten im beschallten Gefäß registriert. Bei der Auswertung werden die Differenzen zwischen den Blutflußgeschwindigkeiten für Normokapnie (Ruheatmung) und Hyperkapnie (Rückatmung) einerseits und die Werte des korrelierenden endexpiratorischen CO<sub>2</sub>-Partialdrucks andererseits

zueinander in Beziehung gesetzt. Eine der Rückatmungsmethode ähnliches Verfahren stellte Widder dar [88], mit dem Unterschied, daß ein vorgefertigtes O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub>-Gasgemisch verwendet wurde, welches zu 95% O<sub>2</sub> und zu 5% CO<sub>2</sub> enthielt. Bezüglich des Gehaltes an CO<sub>2</sub> im Gasgemisch ist bei diesem Verfahren Raum für Variationen gegeben.

Mit dem sogenannten Apnoetests kann man die zerebrale Reservekapazität bestimmen, wenn keine Möglichkeit zur Erfassung der endexpiratorischen CO<sub>2</sub>-Konzentration besteht [44]. Voraussetzung für diese Untersuchung ist die Fähigkeit des Patienten, für mindestens 30 Sekunden die Luft anhalten zu können. Während der Untersuchung werden lediglich die Blutflußgeschwindigkeiten registriert und mit deren Beträgen bei Normo- und Hyperkapnie und der Dauer der Apnoephase ein Breath-Holding Index (BHI) ermittelt.

Der Diamox- oder Azetazolamidtest ist eine weitere Methode zur Erfassung der zerebralen Reservekapazität [14, 62]. Im Vergleich zu den oben beschriebenen Möglichkeiten stellt dieser Test ein invasives Verfahren dar, wobei die Kooperationsfähigkeit des Patienten weniger zu berücksichtigen ist [68]. Durch Hemmung der physiologischen Carboanhydratase in Erythrozyten durch Azetazolamid kommt es zu einer raschen Sättigung des Blutes mit physikalisch gelöstem CO<sub>2</sub> und intrazerebral zu einem extrazellulären Anstieg der CO<sub>2</sub>-Konzentration, womit eine Vasodilatation erreicht wird. Ebenfalls wird hier zunächst die Blutflußgeschwindigkeitskurve für den normokapnischen Bereich registriert. Nach der Injektion von 1 g Azetazolamid wird der zerebrale Blutfluß für 15 Minuten aufgezeichnet. Die Auswertung erfolgt analog zu den anderen Verfahren.

Eine weitere Methode, den zerebralen Blutfluß und die Vasoreaktivität zu messen, ist die Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT) [4, 13, 15, 56, 69].

### 1.2.3 Abhängigkeit der zerebralen Reservekapazität von Alter und Geschlecht

Karnik et al. stellten einen geschlechtsspezifischen Unterschied fest, indem bei 36 Gesunden die zerebrale Reservekapazität mit Hilfe des Azetazolamidtests untersucht wurde. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß es bei Frauen bei der Stimulation durch Azetazolamid zu einem stärkeren Anstieg der Blutströmungsgeschwindigkeit in der ACM kommt als bei der zu vergleichenden Gruppe von Männern [30].

Matteis et al. untersuchten in einer Studie ebenfalls gesunde Männer und Frauen bezüglich der VMR mit dem Apnoetest, trafen aber noch die Unterscheidung zwischen prä- und postmenopausalen Frauen. Ergebnis dieser Untersuchung war der niedrigere BHI bei postmenopausalen Frauen im Vergleich zu prämenopausalen Frauen und der gesamten Männergruppe, wobei die prämenopausalen Frauen die höchsten BHI von allen getesteten Personen erreichten. Matteis schrieb diesem Phänomen eine Bedeutung bei der steigenden Anzahl zerebrovaskulärer Erkrankungen bei älteren Frauen zu [50].

Kastrup et al. kamen zu einem ähnlichen Resultat. Es wurde die Altersabhängigkeit der zerebralen Reservekapazität bei Männern und Frauen untersucht. Bei Männern ließ sich keine Veränderung der VMR mit steigendem Alter feststellen. In der Frauengruppe zeigte sich jedoch ein Abfall der VMR in der 5. Lebensdekade. Bei der Untersuchung von hormonbehandelten postmenopausalen Frauen ergaben sich im Vergleich zu den Frauen in der Prämenopause gleichwertige Ergebnisse [31].

#### 1.2.4 Klinische Anwendungsbereiche

Die Bestimmung der zerebralen Reservekapazität wird genutzt bei Patienten mit extra- und intrakraniellen Stenosen und Verschlüssen in Ergänzung zu der konventionellen Dopplersonographie, um zu untersuchen, ob bereits ein kritischer Punkt der Hirndurchblutung erreicht ist [5], oder ob die Durchblutung noch gesteigert werden kann, zum Beispiel durch eine effiziente Kollateralisierung [11]. Widder et al. untersuchten 150 Patienten mit Stenosen oder Verschlüssen der ICA und 82 Personen ohne zerebrovaskuläre Erkrankungen in Hinblick auf die CO<sub>2</sub>-Reaktivität [88]. Sie ermittelten die sogenannte "normalized autoregulatory response" (NAR), die den prozentualen Anstieg des zerebralen Blutflusses (CBF) bei CO<sub>2</sub>-Werten zwischen 40 und 46,5 mmHg beschreibt. Der Normbereich wurde bei Werten von  $23,3 \pm 5,2$  angegeben. Bei Patienten mit NAR < 14 fiel ein gehäuftes Auftreten von TIA- und/oder Schlaganfallereignissen auf. Allerdings verbesserte sich die NAR bei diesen Patienten durch karotischirurgische Intervention in Richtung auf den Normwertbereich, wohingegen Patienten mit NAR-Werten > 19 postoperativ keine Verbesserung zeigten. In einer weiteren Untersuchung von Patienten mit Karotisstenosen und -okklusionen durch Widder et al. [89] wurde eine

NAR < 5 als erschöpfte VMR und eine NAR zwischen 6 und 9 als eingeschränkte VMR definiert. Die Patienten wurden in zwei Gruppen, einmal mit akuten TIA- oder Schlaganfallereignissen und einmal mit länger zurückliegenden neurologischen Defiziten, eingeteilt. In der ersten Gruppe fanden sich 66% der Patienten mit aufgehobener und 42% der Patienten mit eingeschränkter VMR, wohingegen nur 29% der Patienten mit normaler VMR vertreten waren. In einer weiteren Studie zeigten sich ähnliche Verhältnisse [90]. In einer prospektiven Studie von Patienten mit uni- oder bilateralen Karotisverschlüssen durch Kleiser und Widder kam es bei 55% der Patienten mit aufgehobener VMR, 23% derjenigen mit eingeschränkter VMR und nur 8% derer mit normaler VMR zu einer TIA oder einem Schlaganfall innerhalb des Beobachtungszeitraumes [34]. Ringelstein et al. untersuchten die Vasomotorenreserve bei 40 gesunden Probanden, 40 Patienten mit einseitigen und 15 Patienten mit beidseitigen Karotisverschlüssen mithilfe des Doppler-CO<sub>2</sub>-Tests, wobei die Blutflußgeschwindigkeiten in der ACM bei Hypo-, Normo- und Hyperkapnie bestimmt wurden [67]. Im Vergleich zur Gruppe der Normalpersonen fand sich bei Patienten mit bilateralem Karotisverschluß eine signifikant niedrige Vasomotorenreaktivität auf beiden Seiten. Bei Patienten mit unilateralem Verschluß der A. carotis zeigte sich ebenfalls eine signifikante Einschränkung der Vasomotorenreserve auf der betroffenen Seite, wobei auch auf der Gegenseite eine mäßige aber deutliche Verminderung erhoben werden konnte. Bei Patienten mit anamnestischer transientser ischämischer Attacke wurde im Vergleich zu asymptomatischen Patienten eine stärkere Einschränkung der VMR festgestellt. Die Bestimmung der VMR als Verlaufskontrolle nutzten Markus et al. in ihrer Studie, wobei sie die Verbesserung der zerebralen Hämodynamik bei Patienten mit symptomatischen Karotisstenosen nach erfolgter perkutaner transluminaler Angioplastie nachweisen konnten [46].

Weiterhin wurde die Vasomotorenreserve bei Patienten mit Migräne [20, 76] und arteriovenösen Malformationen [16] untersucht.

### **1.3 Herzinsuffizienz**

#### **1.3.1 Definition und Pathogenese**

Die Herzinsuffizienz äußert sich im Unvermögen des Herzens, durch seine Pumparbeit die Homöostase des Körpers aufrechtzuerhalten. Es besteht eine kardiale

Dysfunktion mit vermindertem Auswurfvolumen. Es werden akute und chronische Formen unterschieden. Eine akute Linksherzinsuffizienz kann bei einem frischen Herzinfarkt, bei Lungenödem, hypertensiver Krise oder als akute Dekompensation einer bereits bestehenden Herzinsuffizienz auftreten. Die chronische Herzinsuffizienz zeigt einen progredienten Verlauf mit zugrundeliegender meist ausgeprägter myokardialer Schädigung. Sie äußert sich als Veränderung der Kontraktilität, Herzfrequenz, Vorlast oder Nachlast. Koronarinsuffizienz, Herzvitien, Herzrhythmusstörungen und Kardiomyopathien können die Ursache sein. Weiterhin werden systolische und diastolische Ventrikelfunktionsstörungen und Herzrhythmusstörungen beschrieben. Systolische Ventrikelfunktionsstörungen finden sich bei Kontraktionsschwäche (dilatative Kardiomyopathie, Myokarditis, koronarer Herzkrankheit), bei Volumenbelastung (Shuntvitien, Klappeninsuffizienzen) und bei Druckbelastungen (Klappenstenosen, arterielle und pulmonale Hypertonie). Diastolische Ventrikelfunktionsstörungen sind durch eine behinderte Ventrikelfüllung gekennzeichnet und treten im Rahmen von konstriktiver Perikarditis oder einer restriktiven Kardiomyopathie auf. [23]

### 1.3.2 Pathophysiologie

Bei einer bestehenden Herzinsuffizienz lassen sich zwei wesentliche Phänomene beobachten: zum einen versucht das Herz, die linksventrikuläre Auswurfleistung beizubehalten, zum anderen verändert sich der Tonus der peripheren Gefäße um die Aufrechterhaltung der kardialen und peripheren Durchblutung zu gewährleisten. Die dem zugrundeliegenden Faktoren finden sich in einer Dysfunktion des Baroreflexes, einem erhöhten Sympathikotonus und einer erhöhten Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems. [84, 85]

Im Verlaufe einer akuten Herzinsuffizienz mit vermindertem Auswurfvolumen des Herzens steigt der hydrostatische Druck in den herznahen Venen schnell an, wodurch die Pressorezeptoren kreislaufregulatorisch eine Sympathikusaktivierung vermitteln. Bei chronischen Prozessen führt die Vasokonstriktion durch den Sympathikus in der Niere zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems mit daraus resultierender Verstärkung der vasokonstriktorisches Komponente und einer Salz- und Wasserretention. [88]

<b>Kompensations- mechanismus</b>	<b>Kurzzeiteffekt</b>	<b>Langzeiteffekt</b>
– Sympathikus- aktivierung	– Herzfrequenzanstieg – gesteigerte Kontraktilität	– Downregulation von Adrenorezeptoren – erhöhter O <sub>2</sub> -Verbrauch – Arrhythmieneigung
– Aktivierung des Renin-Angiotensin- Systems	– Vasokonstriktion – Salz-und Wasser- retention	– Nachlasterhöhung – Erhöhung des O <sub>2</sub> - Verbrauchs – Lungenstauung, periphere Ödeme
– muskuläre Hypertrophie	– erhöhte Kraftentwicklung – verminderte Wandspannung	– Steigerung der Koronarperfusion begrenzt – gestörte Compliance – Anstieg des enddiastolischen Drucks – interstitielle Fibrose – Relaxationsstörung

*Tabelle 1: Pathophysiologie der Herzinsuffizienz.*

### 1.3.3 Epidemiologie

Epidemiologische Daten bezüglich der Herzinsuffizienz berufen sich auf die Framingham-Studie und weisen auf eine wachsende Inzidenz der Herzinsuffizienz mit zunehmendem Alter und eine höhere Inzidenz bei der männlichen Bevölkerung hin. Außerdem ist das Risiko der Entwicklung einer Herzinsuffizienz mit Bluthochdruck, koronarer Herzkrankheit, Diabetes mellitus und Linksherzhypertrophie assoziiert.

### 1.3.4 Klinik und Einteilung

Allgemeine Symptome der Herzinsuffizienz sind Nykturie, sympathikotone Überaktivität mit Tachykardie, eventuell Rhythmusstörungen, feucht-kalte Haut, Herzvergrößerung und Pleuraergüsse. Die Klinik der Linksherzinsuffizienz mit Rückwärtsversagen und Lungenstauung ist durch Dyspnoe, Tachypnoe, Orthopnoe, Asthma cardiale, Lungenödem und Zyanose gekennzeichnet. Bei Vorwärtsversagen stehen Leistungsminderung und Schwächegefühl im Vordergrund. Im Rahmen einer Rechtsherzinsuffizienz mit Rückstau in den großen Kreislauf kommt es zu sichtbaren Venenstauungen, Gewichtszunahme, Ödemen und Stauungserkrankungen der Organe.

Die klinischen Schweregrade der Herzinsuffizienz werden durch die New York Heart Association (NYHA) in vier Stadien eingeteilt:

- Grad I: Herzranke ohne Beschwerden
- Grad II: Herzranke mit Beschwerden bei schwerer körperlicher Belastung
- Grad III: Herzranke mit Beschwerden bei leichten alltäglichen Tätigkeiten
- Grad IV: Herzranke mit Beschwerden in Ruhe und deren Verstärkung durch jede körperliche Tätigkeit

#### 1.3.5 Kognitive Veränderungen bei Herzinsuffizienz

Die potentielle Beeinflussung kognitiver Prozesse durch kardiovaskuläre Faktoren wurde in verschiedenen klinischen Studien untersucht.

Bornstein et al. untersuchten die kognitiven Funktionen bei 62 Patienten mit endgradiger Herzinsuffizienz mittels neuropsychologischer Tests [8]. Bei einer kleinen Gruppe von transplantierten (n = 7) und nicht-transplantierten (n = 4) Patienten wurden die Tests wiederholt. Zum einen ergaben sich bei 50% der Patienten Beeinträchtigungen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, zum anderen ging ein höheres Schlagvolumen, ein höherer Herzindex und ein niedriger rechtsatrialer Druck mit einer besseren kognitiven Hirnleistung einher. Bei den transplantierten Patienten ergab sich beim Vergleich der prä- und postoperativen Ergebnisse eine Verbesserung der geistigen Funktionen im Gegensatz zu den ebenfalls reexamierten nicht-transplantierten Patienten. Schall et al. prüften die kognitive Leistung bei 54 Patienten mit symptomatischer dilatativer Kardiomyopathie, die Kandidaten für eine Herztransplantation waren [73]. 20 dieser Patienten wurden auch postoperativ untersucht. Bei den präoperativen Untersuchungen wurde eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit in Hinblick auf Gedächtnis, Informationsverarbeitung und motorischer Aktivität bei einem Großteil der Patienten beobachtet. Signifikante Unterschiede ließen sich bei einem Vergleich der Genese der Kardiomyopathie nicht feststellen, allerdings bei Vergleich der Altersgruppen (Alter < 50 Jahre, Alter > 50 Jahre). Bei den 20 ebenfalls postoperativ untersuchten Patienten stellte sich trotz einer Verbesserung des klinischen Bildes keine signifikante Verbesserung der kognitiven Leistung ein. Grimm et al. untersuchten die Hirnfunktion von 55 herzinsuffizienten Patienten, die zu einer Herztransplantation vorgesehen waren, mit akustisch evozierten Potentialen (P300)

und standardisierten psychometrischen Tests [24]. Präoperativ fand sich eine Einschränkung sowohl in den P300-Tests als auch in den psychometrischen Tests im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Die postoperativ untersuchten Patienten zeigten innerhalb der ersten 4 Monate zunächst eine Verbesserung der kognitiven Hirnleistung, die sich allerdings innerhalb der folgenden Monate wieder in Richtung präoperativ gemessener Werte verschlechterte. Die Autoren führen diese Phänomene auf die Neurotoxizität von Cyclosporin zurück, welches die transplantierten Patienten in hohen Dosen verabreicht bekommen hatten.

Zusammenfassend konnte eine kognitive Einschränkung bei Patienten mit Herzinsuffizienz beobachtet werden. Es stellt sich nun die Frage, ob bei diesen Patienten auch eine veränderte Hämodynamik vorliegt.

## **2 Ziel der Arbeit**

Ziel der Arbeit ist die Erfassung der Vasomotorenreserve bei Patienten mit Herzinsuffizienz mithilfe der transkraniellen Dopplersonographie. Weiterhin soll untersucht werden, ob zwischen klinischer Symptomatik der Herzinsuffizienz und CO<sub>2</sub>-Reaktivität ein Zusammenhang besteht.

### **3 Methodik**

#### **3.1 Kollektiv der Normalpersonen**

Im Rahmen der Reproduzierbarkeitsstudie wurde eine Gruppe bestehend aus Medizinstudenten und Klinikpersonal mit insgesamt 20 Personen gebildet. Sie bestand aus 11 Männern und 9 Frauen im Alter von  $29 \pm 11$  Jahren. Bei diesen Personen lagen anamnestisch keine kardiovaskulären und neurologischen Erkrankungen vor. Es wurden keine weiterführenden Untersuchungen durchgeführt.

#### **3.2 Kollektiv der Kontrollgruppe**

Die Kontrollpersonengruppe, die sich aus der Klinik für Neurologie rekrutierte, umfaßte 20 Patienten: 13 Männer und 7 Frauen im Alter von  $57 \pm 9$  Jahren.

##### 3.2.1 Einschlußkriterien

Die Patienten der Kontrollgruppe sollten bezüglich des Alters der Gruppe der herzinsuffizienten Patienten entsprechen. Anamnestisch und im EKG sollten keine kardialen Erkrankungen vorliegen. Außerdem wurden bei den Patienten Stenosen oder Verschlüsse der hirnversorgenden Gefäße mit einer CW- und Duplexuntersuchung ausgeschlossen. Weiterhin wurden Patienten, die Medikamente mit Einfluß auf den Gefäßtonus einnehmen mußten, von der Studie ausgeschlossen.

##### 3.2.2 Datenerhebung

Im Datenerhebungsbogen wurden Grunderkrankung und der Befund der extra- und transkraniellen Dopplersonographie berücksichtigt. Bei diesen Personen wurde aufgrund leerer kardialer Anamnese und blander EKG-Befunde keine Echokardiographie durchgeführt.

#### **3.3 Kollektiv der herzinsuffizienten Patienten**

Das Patientenkollektiv dieser Studie setzte sich zusammen aus stationär aufgenommenen Patienten der Klinik für Innere Medizin und Patienten der Ambulanz der Herz-Thorax-Chirurgie, welche auf der Transplantationsliste registriert waren. In regelmäßigen Abständen wurde das Patientengut in den beiden Einrichtungen überprüft, um geeignete Patienten für die Studie zu finden. Insgesamt

wurden 50 herzinsuffiziente Patienten, 38 Männer und 12 Frauen im Alter von  $59 \pm 11$  Jahren untersucht.

### 3.3.1 Einschlußkriterien

Hauptkriterien für die Aufnahme in die Studie waren die aktuelle klinische Symptomatik nach der NYHA-Gradeinteilung. Weiterhin sollten keine Stenosen oder Verschlüsse der extra- und intrakraniellen Gefäße vorliegen. Alle Patienten wurden mit CW-Doppler- bzw. Duplexsonographie untersucht. Ferner sollte die neurologische Anamnese leer sein. Außerdem sollten die Patienten orientiert und kooperativ sein. Nach Prüfen der Einschlußkriterien wurden die Patienten angesprochen, über Ziel, Methodik und mögliche Nebenwirkungen der Studie aufgeklärt und ihr Einverständnis eingeholt.

### 3.3.2 Datenerhebung

Als allgemeine Parameter wurden die jeweiligen bestehenden Risikofaktoren für Herz-, Kreislauferkrankungen, die aktuelle kardiale Diagnose, aktueller Puls- und Blutdruckwert, Herzrhythmus und Medikation in den Datenerhebungsbogen aufgenommen. Als kardiologische Parameter waren, neben der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) und der aktuellen Einteilung in die NYHA-Klassifikation, der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP), der Grad der bestehenden koronaren Herzkrankheit, Lokalisation von bestehenden stenosierten Koronargefäßen und Genese einer Kardiomyopathie von Bedeutung. Bei allen Patienten wurde die Ejektionsfraktion mittels Echokardiographie bestimmt. Die Werte des linksventrikulären enddiastolischen Drucks wurden durch die Linksherzkatheteruntersuchung ermittelt.

## **3.4 Untersuchungshergang**

### 3.4.1 Geräte

Die CO<sub>2</sub>-Stimulation zur Erfassung der Vasomotorenreserve wurde mit der Rückatmungsmethode durchgeführt. Der transkraniellen Doppleruntersuchung diente ein DWL-MultidopX4-Gerät mit 2-MHz-Sonden. Eine bilaterale Ableitungsmöglichkeit war gegeben. Um Artefakte durch manuelles Halten der Ultraschallsonden zu vermeiden, wurde ein Gummiband benutzt, welches dem

Patienten um den Kopf gebunden wurde. Schraubenvorrichtungen zu beiden Seiten des Bandes gewährleisteten eine stabile Fixierung der Sonden. Zur kontinuierlichen Messung des endexpiratorischen CO<sub>2</sub>-Gehaltes stand ein Kapnometer (NORMOCAP OXY; Datex Engström, Finnland) zur Verfügung. Für die Rückatmung wurde ein System verwendet, bestehend aus zwei 5-Liter-Atembeuteln aus Gummi, die durch ein Y-Stück und einen Bakterienfilter mit einem Mundstück verbunden wurden. Am Bakterienfilter befand sich ein Gasprobenschlauch als Verbindung zum Kapnometer (Abbildung 1).

### Rückatmungssystem

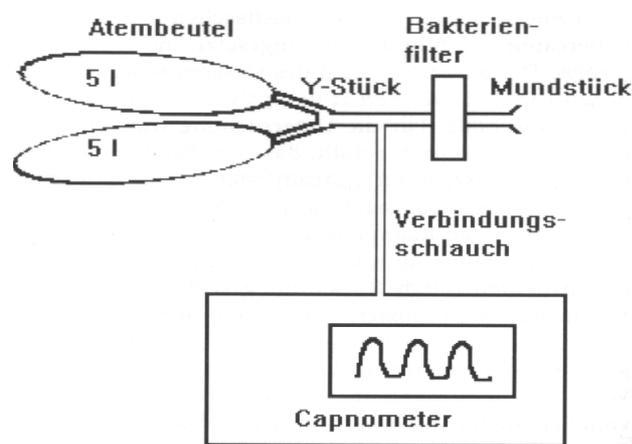


Abbildung 1: Aufbau des Rückatmungssystems [17].

#### 3.4.2 Untersuchungshergang

Die Patienten wurden in halbsitzender Position gelagert. Das Gummiband wurde am Kopf des Patienten befestigt, und die TCD-Sonden plaziert. Bei dieser Untersuchung wurden durch transtemporale Beschallung beidseits die Arteriae cerebri mediae (ACM) nach standardisierten Kriterien in einer Tiefe zwischen 45 - 60 mm identifiziert [17]. Nach Aufsuchen der ACM wurden die Ultraschallsonden fixiert. Dem Patienten wurde anschließend das Rückatmungssystem zum Festhalten gegeben. Zur Bestimmung eines stabilen Ausgangsniveaus wurden die Atembeutel zunächst nicht mit dem System verbunden. Der Patient wurde aufgefordert, das Mundstück in den Mund zu nehmen, ruhig durch das System zu atmen und Hyper- bzw. Hypoventilation zu vermeiden. Über eine Dauer von fünf Minuten wurde Raumluft geatmet. Am Monitor wurden die beiden zerebralen Blutflußkurven und

die CO<sub>2</sub>-Kurve verfolgt und registriert. Hatte sich ein steady-state eingestellt, wurden die Atembeutel konnektiert. Der Patient wurde jetzt aufgefordert, ruhig die Beutel („wie einen Luftballon“) mit Atemluft zu füllen. Enthielten sie ca. 2 - 3 Liter Luft, erhielt der Patient eine Nasenklemme und wurde angehalten, nur noch durch den Mund seine Atemluft aus den Beuteln ein- und wieder in die Beutel auszuatmen. Dieses sollte solange geschehen, bis dem Patienten der Sauerstoffgehalt der Luft nicht mehr ausreichte. Der Patient wurde vorab instruiert, zu diesem Zeitpunkt das Mundstück aus dem Mund zu nehmen. Anschließend wurden die Atembeutel diskonnektiert, und nochmals die Ruheatmung unter normokapnischen Bedingungen für 1 - 2 Minuten registriert.

### 3.4.3 Bestimmung der zerebrovaskulären Reservekapazität

Nach der Untersuchung wurden die endexpiratorischen CO<sub>2</sub>-Werte bei Normo- (n) und Hyperkapnie (h) und die dazugehörigen mittleren Blutflußgeschwindigkeiten (V<sub>m</sub>) von linker (li) und rechter (re) ACM markiert (Abbildung 2). Die zerebrale Reservekapazität wurde für jede ACM nach folgender Formel berechnet [30]:

$$\text{VMR} = [((V_m(h) - V_m(n)) \times 100) / V_m(n)] / (p\text{CO}_2(h) - p\text{CO}_2(n))$$

Anschließend wurde der Mittelwert aus den Ergebnissen von linker und rechter ACM gebildet.

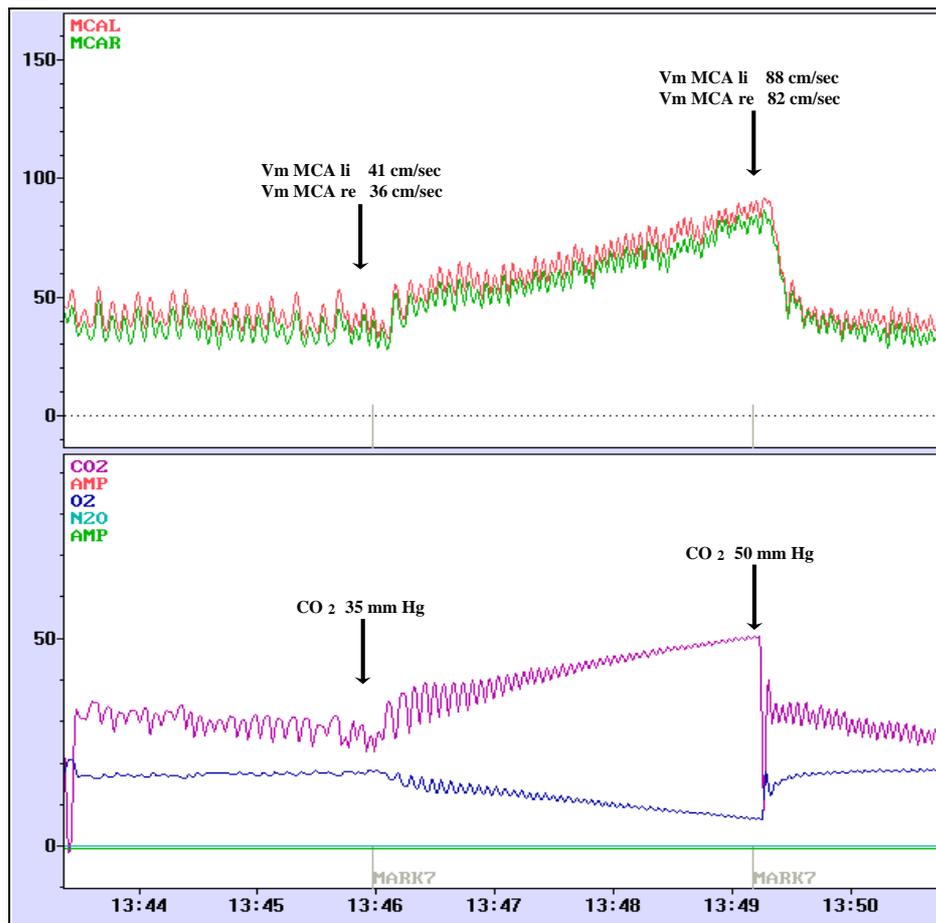


Abbildung 2: Bestimmung der zerebralen Reservekapazität bei einer Normalperson.

Im oberen Abbildungsteil werden auf der x-Achse die Blutflußgeschwindigkeiten ( $V_m$ ) [cm/s] von linker (rot/oben) und rechter (grün/unten) ACM dargestellt. Der untere Abbildungsteil zeigt die Atemkurve mit  $CO_2$ -Partialdrücken [mmHg]. Auf beiden y-Achsen wird die Zeit [min] angegeben.

Die Bestimmung von  $V_m$  unter normokapnischen Bedingungen ( $V_m(n)$ ) erfolgt nach einer Ruheatmung von 2 Minuten nach Erreichen eines steady-states (linker Pfeil). Die Bestimmung von  $V_m$  während Hyperkapnie ( $V_m(h)$ ) erfolgt zum Zeitpunkt des höchsten endexpiratorischen  $CO_2$ -wertes (rechter Pfeil). In diesem Beispiel ergibt sich nach oben stehender Formel für die zerebrale Reservekapazität (VMR) mit

$\Delta V_m re = 46 \text{ cm/s}$ ,  $\Delta V_m li = 47 \text{ cm/s}$ ,  $\Delta CO_2 = 15 \text{ mmHg}$ :

$$VMR = [(46 \text{ cm/s}/36 \text{ cm/s}) \times 100]/15 \text{ mmHg} = 8,52 \text{ mmHg}^{-1}$$

für die rechte ACM und

$$VMR = [(47 \text{ cm/s}/41 \text{ cm/s}) \times 100]/15 \text{ mmHg} = 7,64 \text{ mmHg}^{-1}$$

für die linke ACM. Die VMR als Mittelwert zwischen rechter und linker ACM beträgt  $8,10 \text{ mmHg}^{-1}$ .

### 3.5 Statistik

Normal und nicht-normal verteilte Daten werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung bzw. als Median [95% Konfidenzintervall] angegeben. Der ungepaarte t-Test diente dem Vergleich von normal verteilten Daten, während der Mann-Whitney-U-Test für die nicht-normal verteilten Daten benutzt wurde. Häufigkeitsverteilungen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test miteinander verglichen. Students't-Test und die lineare Regressionsanalyse wurden zur Evaluation der Reproduktivität herangezogen. Zur Bestimmung, ob nicht-selektive  $\beta$ -Blocker, ACE-Hemmer, Calcium-Antagonisten oder Nitrate die Studienergebnisse beeinträchtigen, wurde die zerebrale Reservekapazität derjenigen Patienten, die diese Medikamente erhielten, mit den übrigen verglichen. Der Einfluß von Alter, Geschlecht, LVEDP, LVEF und Medikation auf die zerebrale Reservekapazität wurde mit der multivariablen Regressionsanalyse geprüft. Schließlich wurde mittels linearer Regressionsanalyse die Abhängigkeit von zerebraler Reservekapazität und LVEF untersucht. Das Signifikanzniveau betrug  $p < 0,05$ .

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Reproduzierbarkeit

Die Normalpersonen waren im Vergleich mit der Patienten- und Kontrollgruppe mit  $29 \pm 11$  Jahren signifikant jünger ( $p < 0,001$ ). Bei Vergleich der zerebralen Reservekapazität in der Normalpersonengruppe konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen linker und rechter ACM oder zwischen den beiden Untersuchungstagen (1, 2) festgestellt werden:

$$\text{ACM re: } \text{VMR}_1 = 7,3 \pm 1,6 \text{ mmHg}^{-1}, \text{VMR}_2 = 7,4 \pm 2 \text{ mmHg}^{-1},$$

$$\text{ACM li: } \text{VMR}_1 = 7,4 \pm 1,9 \text{ mmHg}^{-1}, \text{VMR}_2 = 7,4 \pm 2,3 \text{ mmHg}^{-1}$$

Die größte beobachtete Diskrepanz bei den zweizeitigen Messungen betrug 11,7 % und zwischen rechter und linker ACM 13,7 %. Alle Vergleiche  $p > 0,05$ , ungepaarter t-Test.

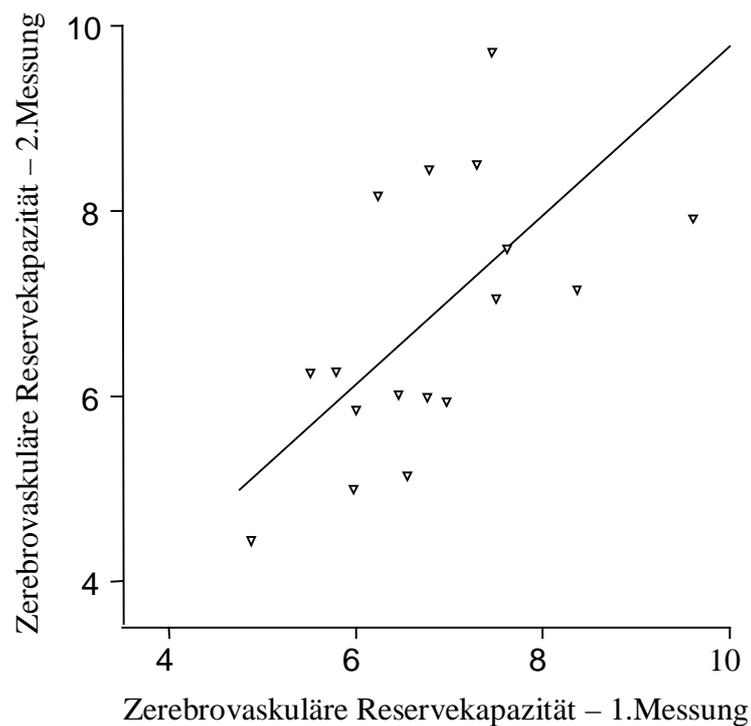


Abbildung 3: Lineare Regressionsanalyse zwischen den Ergebnissen der ersten und zweiten Messung der zerebrovaskulären Reservekapazität bei 20 Normalpersonen.

Die lineare Regressionsanalyse zeigte eine hochsignifikante Korrelation ( $r = 0,78$ ,  $p = 0,9$ ) zwischen den Ergebnissen der beiden Untersuchungstage (Abbildung 3).

#### **4.2 Klinische Daten von Patientenkollektiv und Kontrollgruppe**

Insgesamt sind 50 herzinsuffiziente Patienten in die Studie aufgenommen worden. Alter, Geschlecht und klinische Daten dieser Gruppe sind Tabelle 2 zu entnehmen. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion war bei den Patienten mit einer Herzinsuffizienz NYHA IV signifikant niedriger als bei den Patienten mit NYHA II und III ( $p < 0,001$  bzw.  $p < 0,0002$ , Mann-Whitney-Test). Zwischen den NYHA-Gruppen II und III war kein signifikanter Unterschied bezüglich der LVEF zu verzeichnen. Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich zwischen den drei Gruppen von Herzpatienten beim Vergleich des LVEDP. Alle untersuchten Patienten erhielten in Kombination den Beta-Blocker Metoprolol, nur in einem Fall wurde stattdessen Bisoprololfumarat verabreicht. In den vier Patientengruppen gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter und Geschlecht.

Die Patienten der Kontrollgruppe waren an lumbalem Bandscheibenvorfall ( $n = 2$ ), Epilepsie ( $n = 2$ ), Myositis ( $n = 3$ ), Multipler Slerose ( $n = 2$ ), paroxysmalem Lagerungsschwindel ( $n = 1$ ), Spannungskopfschmerz ( $n = 1$ ) und Polyneuropathie ( $n = 9$ ) erkrankt. Keiner dieser Patienten nahm Medikamente ein, die eine Veränderung des Gefäßtonus bewirken.

	<b>NYHA II</b>	<b>NYHA III</b>	<b>NYHA IV</b>	<b>Kontrollen</b>
<b>Patientenanzahl</b>	19	21	10	20
<b>Alter (Jahren)</b>	59 ± 11	61 ± 11	53 ± 11	57 ± 9
<b>Geschlecht (männlich/weiblich)</b>	14/5	15/6	9/1	13/7
<b>Herzrhythmus (SR/VF/PM)</b>	15/4/0	15/5/1	7/1/2	20/0/0
<b>LVEF, %</b>	44 [36-54]	35 [29-43]	19 [12-28]	--
<b>LVEDP, mm Hg</b>	22 [16-29]	16 [12-20]	22 [13-33]	--
<b>Diuretika</b>	13 (68 %)	16 (76 %)	6 (60 %)	0
<b>ACE-Hemmer</b>	14 (74 %)	10 (48 %)	7 (70 %)	0
<b>Nitrate</b>	14 (74 %)	17 (81 %)	9 (90 %)	0
<b>β-Blocker</b>	9 (47 %)	10 (48 %)	5 (50 %)	0
<b>Calcium-Antagonisten</b>	4 (21 %)	2 (10 %)	0 (0 %)	0
<b>CO<sub>2</sub>-baseline</b>	35 [34-36]	35 [33-36]	35 [33-35]	36 [35-36]
<b>CO<sub>2</sub>-peak</b>	47 [46-48]	47 [45-49]	46P [44-49]	48 [47-49]
<b>V<sub>m</sub> baseline ACM</b>	43 [41-48]	39 [36-45]	41 [33-50]	43 [40-45]
<b>V<sub>m</sub> peak ACM</b>	76 [68-82]	62 [58-67]	54 [41-69]	88 [83-92]
<b>CO<sub>2</sub>-Reaktivität</b>	5.7 [4.6-6.8]	4.8 [4.1-5.4]	2.7 [2-3.4]	7.7 [6.9-8.7]

*Tabelle 2: Klinische Daten von 50 herzinsuffizienten Patienten und 20 Kontrollpersonen.*

### 4.3 Zerebrovaskuläre Reservekapazität

Es bestanden kein signifikanten Seitenunterschiede zwischen den Blutflußgeschwindigkeiten in linker und rechter ACM. Aus diesem Grund werden die Werte der zerebrovaskulären Reservekapazität als Mittelwerte aus den Geschwindigkeiten von rechter und linker ACM angegeben. Wie in Tabelle 2 zu ersehen, bestanden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Ausgangs-CO<sub>2</sub>-Werte und Blutflußgeschwindigkeiten der ACM innerhalb der Gruppe der herzinsuffizienten Patienten und im Vergleich mit der Kontrollgruppe. Weiterhin zeigten sich keine Veränderungen von Herzfrequenz und Blutdruck während des TCD-Monitorings. Kein Patient wies zu Beginn der Untersuchung hyperkapnische CO<sub>2</sub>-Werte auf oder präsentierte eine pathologische Atmung, wie Cheyne-Stokes-Atmung oder periodisches Atmen, die bei herzinsuffizienten Patienten zu einer verminderten O<sub>2</sub>-Sättigung des Blutes führen kann [54].

Insgesamt zeigte sich eine signifikant höhere VMR bei den Personen der Kontrollgruppe (VMR = 7,7 [6,9 - 8,7] mmHg<sup>-1</sup>) als bei allen herzinsuffizienten Patienten. Unter den Herzinsuffizienten der NYHA-Gruppe II (VMR = 5,7 [4,6 - 6,8] mmHg<sup>-1</sup>) und III (VMR = 4,8 [4,1 - 5,4] mmHg<sup>-1</sup>) war die VMR signifikant höher als bei denen der NYHA-Gruppe IV (VMR = 2,7 [2 - 3,4] mmHg<sup>-1</sup>) (Tabelle 2).

#### 4.3.1 Einflüsse klinischer Parameter auf die zerebrale Reservekapazität

Es zeigte sich in der Multivarianzanalyse, daß die LVEF ein signifikanter Einflußfaktor auf die Vasomotorenreserve unabhängig von Alter, Geschlecht, LVEDP und Medikation der Patienten ist (Tabelle 4). Kein anderer klinischer Parameter zeigte statistische Signifikanz.

In der linearen Regressionsanalyse ergab sich eine signifikante Beziehung zwischen LVEF und VMR. Es ließ sich folgende Gleichung herleiten (Abbildung 4):

$$\text{VMR} = 3,2 + 0,05 \times \text{LVEF} [\%] \quad (R^2 = 0,21, p < 0,001).$$

Wie die LVEF präsentierte sich der Grad der Herzinsuffizienz nach NYHA als signifikanter Prädiktor für die VMR (Abbildung 5). Es ergab sich die Gleichung:

$$\text{VMR} = 9,1 - 1,5 \times \text{NYHA} \quad (R^2 = 0,21, p < 0,0001).$$

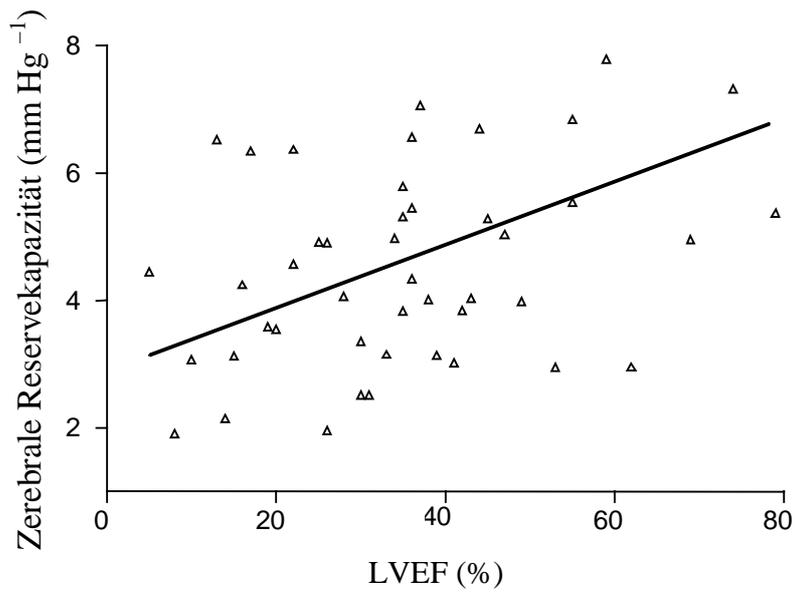


Abbildung 4: Lineare Regressionsanalyse zwischen zerebrovaskulärer Reservekapazität und linksventrikulärer Ejektionsfraktion bei 50 herzinsuffizienten Patienten. ( $R^2 = 0,21$ ,  $S_{y,x} = 1,714$ ,  $p < 0,001$ )

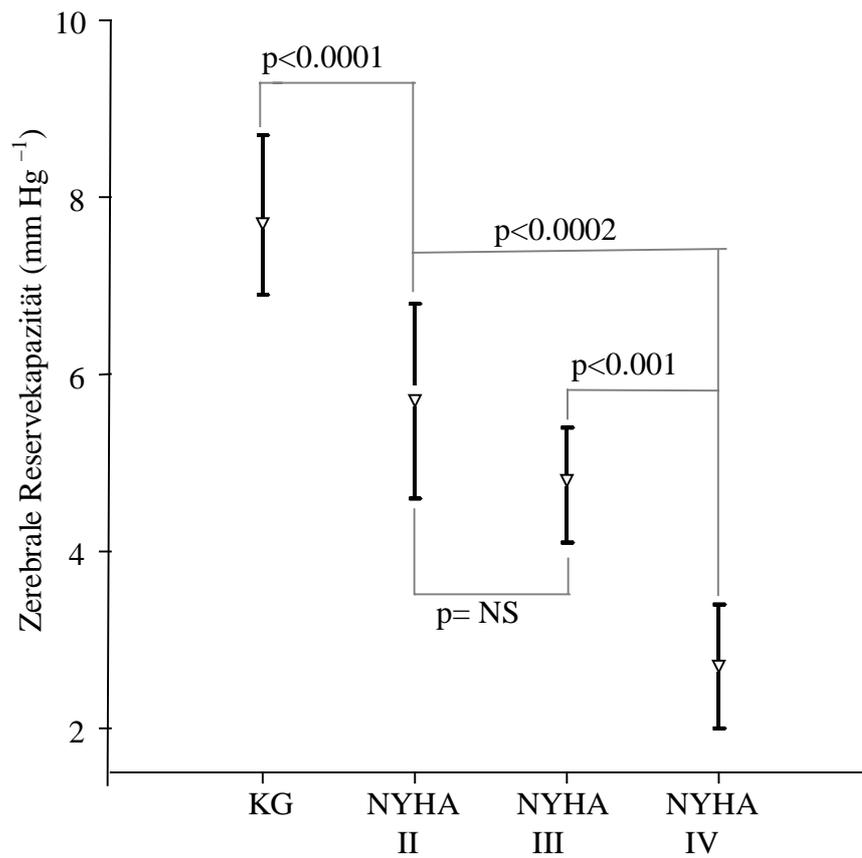


Abbildung 5: Zerebrovaskuläre Reservekapazität bei 50 herzinsuffizienten Patienten und den 20 Personen der Kontrollgruppe (KG).

Medikament	NYHA	VMR [mmHg <sup>-1</sup> ] mit Medikament	VMR [mmHg <sup>-1</sup> ] ohne Medikament	Signifikanz p
Beta-Blocker		n=24 VMR=4,3 [3,5-5,1]	n=26 VMR=5 [4,1-5,8]	p=0,2
	NYHA II	n=9 VMR=5,3 [3,7-6,7]	n=10 VMR=6 [4,7-8,1]	p=0,4
	NYHA III	n=10 VMR=4,3 [3,4-5,3]	n=11 VMR=5,1 [4,2-6,1]	p=0,3
	NYHA IV	n=5 VMR=2,8 [1,9-4,6]	n=5 VMR=3,1 [0,9-3,4]	p=1,0
ACE-Hemmer		n=25 VMR=5,2 [3,9-6,4]	n=15 VMR=4,8 [4,3-6]	p=0,7
	NYHA II	n=14 VMR=5,4 [4-6,9]	n=5 VMR=5,3 [4,9-9,8]	p=0,42
	NYHA III	n=11 VMR=5,1 [3,8-6]	n=10 VMR=4,4 [3,7-5,3]	p=0,61
	NYHA IV	n=7	n=3	*
Nitrate		n=40 VMR=4,6 [4-5,2]	n=10 VMR=5 [3,5-6,7]	p=0,6
	NYHA II	n=14 VMR=5,4 [4,5-6,8]	n=5 VMR=6,4 [3,1-9,8]	p=1
	NYHA III	n=17	n=4	*
	NYHA IV	n=9	n=1	*

\* zu wenige Daten für statistische Analysen

*Tabelle 3: Zerebrale Reservekapazität in Abhängigkeit der jeweiligen Medikation.*

Insgesamt ergab sich für Beta-Blocker, ACE-Hemmer und Nitrate kein signifikanter Einfluß auf die Vasomotorenreserve beim Vergleich der VMR zwischen den Patienten, die diese Medikamente einnahmen und denen ohne die jeweilige Medikation (Tabelle 3, Tabelle 4). Außerdem zeigte sich, daß das Patientenalter ( $p = 0,9$ ), das Geschlecht ( $p = 0,3$ ) und der LVEDP ( $p = 0,3$ ) nicht signifikant mit der VMR korrelieren (Tabelle 4).

<b>Variable</b>	<b>Koeffizient</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>p</b>
Alter (Jahre)	0.004	0.02	0.9
Geschlecht (1=männlich, 2=weiblich)	0.7	0.7	0.3
Diuretika (ja= 1, nein=0)	-0.8	0.6	0.2
Nitrate (ja=1, nein=0)	-1.1	0.8	0.2
ACE-Hemmer (ja =1, nein=0)	0.3	0.7	0.6
β-Blocker (ja=1, nein=0)	-0.8	0.6	0.2
Calcium-Antagonisten (ja=1, nein=0)	1.1	0.9	0.2
LVEDP (mm Hg)	-0.04	0.03	0.3
LVEF (%)	0.05	0.02	0.01

*Tabelle 4: Multivariable Regressionsanalyse von relevanten klinischen Parametern zur zerebrovaskulären Reservekapazität.*

## **5 Diskussion**

### **5.1 Reproduzierbarkeit**

Durch das Fehlen von Diskrepanzen der zerebralen Reservekapazität beim Seitenvergleich von linker und rechter ACM und der Ergebniskonstanz bei der repetitiven Untersuchung der Normalpersonen ergibt sich für die gewählte Methode in dieser Studie eine gute Reproduktivität [81]. Unsere Ergebnisse wurden nicht von altersabhängigen Variablen beeinflusst, denn es bestand kein signifikanter Altersunterschied zwischen den herzinsuffizienten Patienten und der Kontrollgruppe (Tabelle 2).

### **5.2 Limitationen der Studie**

Als hauptsächlich limitierender Faktor der Untersuchungsergebnisse ist die Behandlung der Herzpatienten mit vasodilatierenden Substanzen, im Besonderen die Applikation von Nitraten, zu nennen, bei denen bekannt ist, daß sie eine Dilatation des Stammes der ACM bewirken [13]. Es ist jedoch zu bemerken, daß dieser mögliche Störfaktor nicht zu eradizieren ist. Im Vergleich der Patienten mit und ohne die jeweiligen Medikamente zeigte sich kein signifikanter Effekt von Nitraten, ACE-Hemmern,  $\beta$ -Blockern, Calcium-Antagonisten und Diuretika auf die Vasomotorenreserve.

Bei dieser Methode wurde es dem Patienten überlassen, die Rückatmung zu beenden, wenn der Sauerstoffgehalt der Luft nicht mehr ausreichte. So ergaben sich unterschiedliche (individuelle) Maxima der  $\text{CO}_2$ -Partialdrücke. Bezüglich dieses Faktors ist die Azetazolamid-Methode überlegen, weil allen untersuchten Personen die gleiche Azetazolamiddosis verabreicht wird. Im Hinblick auf die diuretische Wirkung von Azetazolamid und die mögliche ungünstige Wirkung bei den herzinsuffizienten Patienten wurde auf diese Methode verzichtet.. Qualitative Unterschiede zwischen den beiden Methoden, wie sie bei den Stenosen und Verschlüssen der hirnversorgenden Gefäße diskutiert werden [56], sind bezüglich der hier untersuchten Fragestellung noch nicht evaluiert. Auch zeigten sich in der vorliegenden Arbeit zwischen den untersuchten Gruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich des endexpiratorischen  $\text{CO}_2$ -Partialdrucks.

Falsch-positive Ergebnisse für eine verringerte VMR werden bei der angewendeten Methode vor allem durch eine initiale Hyperkapnie verursacht. Bei jedem unserer Patienten wurde dieser Störfaktor durch kontinuierliche Messung der endexpiratorischen CO<sub>2</sub>-Werte ausgeschlossen.

### **5.3 Ergebnisse und Interpretation**

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals die zerebrale Durchblutung bei herzinsuffizienten Patienten anhand der zerebralen Reservekapazität untersucht. Basierend auf den Ergebnissen konnten erstmalig sowohl die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, als auch die klinische Einteilung in die NYHA-Klassifikation als wichtige Indikatoren für eine eingeschränkte zerebrale Hämodynamik bei herzinsuffizienten Patienten identifiziert werden. Der Einfluß von Alter, Geschlecht und LVEDP auf die VMR war dagegen nicht signifikant.

Bei eingeschränkter Herzleistung mit verringerter linksventrikulärer Auswurfleistung kann durch Vasodilatation der intrazerebralen Arteriolen die zerebrale Durchblutung aufrechterhalten werden. Die zerebralen Arteriolen befinden sich dabei in einem permanenten Status der "Vordilatation". Dieser Kompensationsmechanismus limitiert allerdings weitere Dilatationsmöglichkeiten. Bereits bei kardial stabilen Patienten der NYHA-Gruppe II war die VMR reduziert (Abbildung 5). Bei weiterer Progression der Erkrankung machen sich diese Defizite in einer ausgeprägt veränderten VMR bemerkbar, wie es in dieser Studie bei den Patienten mit NYHA III und IV zu sehen war (Abbildung 5). Weiterhin führt eine solche eingeschränkte zerebrale Reservekapazität dazu, daß die intrazerebralen Widerstandsgefäße eine zusätzliche, exogen induzierte Erniedrigung des systemischen Blutdrucks - durch Diuretika und vasodilatierende Medikamente - nicht kompensieren können. Diese Faktoren können letztendlich bewirken, daß sich klinisch eine zerebrale Durchblutungsstörung manifestiert.

Eine inadäquate zerebrale Durchblutung bei herzinsuffizienten Patienten konnte bisher anhand von durchgeführten kognitiven Leistungstests vermutet werden. Mithilfe dieser Untersuchungen zeigte sich in mehreren Studien bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine eingeschränkte kognitive Leistungsfähigkeit. Nach einer erfolgreichen Herztransplantation konnte bei den untersuchten Patienten eine Verbesserung kognitiver Prozesse beobachtet werden [8,

24]. Weiterhin konnte bei herzinsuffizienten Patienten eine Korrelation zwischen linksventrikulärer Ejektionsfraktion bzw. NYHA-Klassifizierung und Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit gezeigt werden [92].

Auch verschiedene tierexperimentelle Studien berichten von eingeschränkter kognitiver Leistungsfähigkeit durch chronisch zerebrale Minderperfusion. Die untersuchten Tiere zeigten nach induzierter zerebraler Hypoperfusion Lern- und Gedächtnisdefizite, denen pathoanatomisch ein Verlust von Hippokampuszellen und eine Gliose der weißen Substanz zugrunde lag. Diese Veränderungen wurden eher bei chronischer als bei akuter Hypoperfusion beobachtet [6, 58-61, 75]. Eventuell liegen derartige Veränderungen auch bei Menschen mit Herzinsuffizienz vor. Diesbezügliche pathoanatomischen Studien liegen derzeit noch nicht vor. Es ist auch nicht bekannt, inwieweit die eingeschränkte VMR mit den kognitiven Defiziten korreliert.

## **6 Zusammenfassung**

Zusammenfassend ist dies die erste Studie, die eine signifikant eingeschränkte zerebrale Reservekapazität bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Vergleich mit gleichaltrigen Herzgesunden beschreibt. Diese ist abhängig vom Grad der NYHA und der linksventrikulären Ejektionsfraktion, aber nicht vom Alter, Geschlecht, LVEDP und Medikation der Patienten. Der Zusammenhang zwischen eingeschränkter Reservekapazität und kognitiven Defiziten sollte weiter untersucht werden.

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] Aaslid RH, Markwalder TM, Nornes H: Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J. Neurosurg.* 57 (1982), 769-774
- [2] Aaslid RH, Nornes H: Musical murmurs in human cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 59 (1984), 32-36
- [3] Aaslid RH, Huber P, Nornes H: Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg* 60 (1984), 37-41
- [4] Barber PA, Davis SM, Infeld B, Baird A, Donnan GA, Jolley D, Lichtenstein M: Spontaneous reperfusion after ischemic stroke is associated with improved outcome. *Stroke* 29 (1998), 2522-2528
- [5] Baumgartner RW, Regard M: Role of impaired CO<sub>2</sub>-reactivity in the diagnosis of cerebral low flow infarcts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57 (1994), 814-817
- [6] Bennett SA, Tenniswood M, Chen JH, Davidson CM, Keyes MT, Fortin T: Chronic cerebral hypoperfusion elicits neuronal apoptosis and behavioural impairment. *Neuroreport* 9 (1998), 161-166
- [7] Bishop CCR, Powell S, Rutt D, Browse NL: Transcranial Doppler measurements of middle cerebral artery blood flow velocity: validation study. *Stroke* 17 (1986), 913-915
- [8] Bornstein RA, Starling RC, Myerowitz PD, Haas GJ: Neuropsychological function in patients with end-stage heart failure before and after cardiac transplantation. *Acta Neurol Scand* 91 (1995), 260-265
- [9] Bradack GB, Simon RS, Heitsieck CH: Angiographically verified transient alteration of the intracranial arteries and veins in dependence on different CO<sub>2</sub> tension. *Neuroradiology* 10 (1976), 257-262
- [10] Brockenbrough EC: Periorbital Doppler velocity evaluation of carotid obstruction. In: Bernstein EF (e.d.): *Non-invasive Diagnostic Techniques Vascular Disease*. Mosby, St. Louis, 1968

- [11] Bullock R, Mendelow AD, Bone I, Patterson J, Macleod WN, Allardice G: Cerebral blood flow and CO<sub>2</sub> reponsiveness as an indicator of collateral reserve capacity in patient with carotid arterial disease. *Br J Surg* 72 (1985), 348-351
- [12] Cacciatore F, Abete P, Ferrara N, Calabrese C, Napoli C, Maggi S, Varicchio M: Congestive heart failure and cognitive impairment in an older population. Osservatorio Geriatrico Campano Study Group. *J Am Geriatr Soc* 46 (1998), 1343-1348
- [13] Dahl A, Russell D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K: Effect of nitroglycerin on cerebral circulation measured by transcranial Doppler and SPECT. *Stroke* 20 (1989), 1733-1736
- [14] Dahl A, Lindegaard KF, Russell D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K, Sorteberg W: A comparison of transcranial Doppler and cerebral blood flow studies to assess cerebral vasoreactivity. *Stroke* 23 (1992); 15-19
- [15] Dahl A, Russell D, Rootwelt K, Nyberg-Hansen R, Kerty E: Cerebral vasoreactivity assessed with transcranial Doppler and regional cerebral blood flow measurements. *Stroke* 26 (1995), 2302-2306
- [16] Diehl RR, Henkes H, Nahser HC, Kühne d, Berlit P: Blood flow velocity and vasomotor reactivity in patients with arteriovenous malformations: a transcranial Doppler study. *Stroke* 25 (1994), 1574-1580
- [17] Diehl RR, Berlit P: Funktionelle Dopplersonographie in der Neurologie. Springer, Berlin Heidelberg, 1996, S. 32-39
- [18] Doppler C: Über das farbige Licht der Doppelsterne und einige andere Gestirne des Himmels. *Abh Kgl Böhm Ge d Wissensch*, Prag 1843, 465-482
- [19] Droste DW, Dittrich R, Hermes S, Kem ny V, Schulte-Altedorneburg G, Hansberg T, Ringelstein EB: Four-gated transcranial Doppler ultrasound in the detection of circulating microemboli. *Eur J Ultrasound* 9 (1999), 117-125
- [20] Fiermonte G, Pierelli F, Pauri F, Cosentino FII, Soccorsi R, Giacomini P: Cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity in migraine with aura and without aura. A transcranial Doppler study. *Acta Neurol Scand* 92 (1995), 166-169

- [21] Franklin DL, Schlegel W, Rushmer RF: Blood flow measured by Doppler frequency shift of back-scattered ultrasound. *Science* 132 (1961), 564-565
- [22] Georgiadis D, Baumgartner RW, Karatschai R, Lindner A, Zerkowski HR: Further evidence of gaseous embolic material in patients with artificial heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 115 (1998), 808-810
- [23] Goebell H, Wagner J: *Innere Medizin*. de Gruyter, Berlin, New York, 1992, S. 38-43
- [24] Grimm M, Yeganehfar W, Laufer G, Madl C, Kramer I, Eisenhuber E, Simon P, Kupilik N, Schreiner W, Pacher R, Bunzel B, Wolner E, Grimm E: Cyclosporine may affect improvement of cognitive brain function after successful cardiac transplantation. *Circulation* 94 (1996), 1339-1345
- [25] Grosset DG, Straiton J, Mc Donald I, Cockburn M, Bullock R: Use of transcranial Doppler sonography to predict development of a delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 78 (1993), 183-187
- [26] Grosset DG, Cowburn P, Georgiadis D, Dargie HJ, Faichney A, Lee KR: Ultrasound detection of cerebral emboli in patients with prosthetic heart valves. *J Heart Valve Dis* 3 (1994), 128-132
- [27] Grosset DG, Georgiadis D, Kelman AW, Cowburn P, Stirling S, Lee KR: Detection of microemboli by transcranial Doppler ultrasound. *Tex Heart Inst J* 23 (1996), 298-292
- [28] Hennerici M, Rautenberg W, Schwartz A: Transcranial Doppler ultrasound for the assessment of intracranial arterial flow velocity - Part II. Evaluation of intracranial artery disease. *Surg Neurol* 27 (1987), 523-532
- [29] Huber P, Handa J: Effect of contrast material, hyperkapnia, hyperventilation, hypertonic glucose and papaverine on the diameter of the cerebral arteries. *Invest. Radiol.* 2 (1967), 17-32
- [30] Karnik A, Valentin A, Winkler WB, Khaffaf N, Donath P, Slany J: Sex dependency of cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity in normal subjects. *Stroke* 28 (1997), 2353-2356

- [31] Kastrup A, Dichgans J, Niemeier M, Schabet M: Changes of cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity during normal aging. *Stroke* 29 (1998), 1311-1314
- [32] Keller HM, Baumgartner G, Brunner HH, Regli F: Karotisstenosen: Diagnose durch perkutane Messung mit dem Doppler-Ultraschall-Prinzip an der A. Supraorbitalis und A. frontalis medialis. K. Prenner (Hrsg.): *Die Chirurgie der supraaortischen Äste*. IV. Jahr
- [33] Keller HM, Baumgartner G: Karotisstenosen und -okklusionen. Diagnose durch perkutane Ultraschall-Doppler-Sonographie an der A. supraorbitalis und A. supratrochlearis. *Dtsch Med Wschr* 98 (1973), 1691-1698
- [34] Kleiser B, Widder B: Course of carotid artery occlusions with impaired cerebrovascular reactivity. *Stroke* 23 (1992), 171-174
- [35] Kofke WA, Brauer P, Polycare R, Panthany S, Barker D, Horton J: Middle cerebral artery blood flow velocity and stable Xenon-enhanced Computed Tomographic blood flow during balloon test occlusion of the internal carotid artery. *Stroke* 26 (1995), 1603-1606
- [36] Kontos HA, Wei EP, Nawari RM, Levasseur JE, Rosenblum WI, Patterson JL: Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension. *Am J Physiol* 234 (1978), 371-383
- [37] Kontos HA, Wei EP, Dietrich WD, Nawari RM, Povlishock JT, Ghatak NR: Mechanism of cerebral arteriolar abnormalities after acute hypertension. *Am J Physiol* 240 (1981), 511-527
- [38] Larsen FS, Olsen KS, Hansen BA, Paulson OB, Knutsen GM: Transcranial Doppler is valid for determination of the lower limit of cerebral blood flow autoregulation. *Stroke* 25 (1994), 1985-1988
- [39] Lindegaard KF, Bakke SJ, Grolimund P, Aaslid R, Huber P, Nornes H: Assessment of intracranial hemodynamics in carotid artery disease by transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg* 63 (1985), 890-898
- [40] Lindegaard KF, Grolimund P, Aaslid RF, Nornes H: Evaluation of cerebral AVM's using transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg* 64 (1986), 335-344

- [41] Lindegaard KF, Bakke SJ, Aaslid RF, Nornes H: Doppler diagnosis of intracranial artery occlusive disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49 (1986), 510-518
- [42] Lindegaard KF, Lundar T, Wiberg J, Sjoberg D, Aaslid R Nornes H: Variations in middle cerebral artery blood flow investigated with noninvasive transcranial blood velocity measurements. *Stroke* 18 (1987), 1025-1030
- [43] Manchola IF, Salles AAF, Foo TK, Ackermann RH, Candia GT, Kjellberg RN: Arteriovenous malformation hemodynamics: a transcranial Doppler study. *Neurosurg* 33 (1993), 556-562
- [44] Markus HS, Harrison MJ: Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke* 23 (1992), 668-673
- [45] Markus HS, Droste DW, Brown MM: Detection of asymptomatic cerebral embolic signals with Doppler ultrasound. *Lancet* 343 (1994), 1011-1012
- [46] Markus HS, Clifton A, Buckenham T, Taylor R, Brown MM: Improvement in cerebral hemodynamics after carotid angioplasty. *Stroke* 27 (1996), 612-616
- [47] Markwalder TM, Grolimund P, Seiler W, Roth F, Aaslid R: Dependency of blood flow velocity in the middle cerebral artery on end-tidal carbondioxide partial pressure - A transcranial ultrasound Doppler study. *J Cereb Blood flow Metab* 4 (1984), 368-372
- [48] Maroon JC, Pieroni DW, Campell RL: Ophthalmosonometry, an ultrasonic method for assessing carotid blood flow. *J. Neurosurg.* 30 (1969), 238-246
- [49] Mast H, Mohr JP, Thompson JLP, Osipow A, Trocio SH, Mayer S, Young WL: Transcranial Doppler ultrasonography in cerebral arteriovenous malformations: diagnostic sensivity and association of flow velocity with spontaneous hemorrhage and focal neurological deficit. *Stroke* 26 (1995), 1024-1027
- [50] Matteis M, Troisi E, Monaldo BC, Caltagirone C, Silvestrini M: Age and sex differences in cerebral hemodynamics: a transcranial Doppler study. *Stroke* 29 (1998), 963-967

- [51] Mattle H, Grolimund P, Huber P, Sturzenegger M, Zubrugg HR: Transcranial Doppler sonographic findings in middle cerebral artery disease. *Arch Neurol* 45 (1988), 289-295
- [52] Miyazaki M, Kato K: Measurement of cerebral blood flow by ultrasonic Doppler technique. Hemodynamic correlation of internal carotid artery and vertebral artery. *Jap Circulat J* 30 (1966), 981-985
- [53] Miyazaki M: Measurement of cerebral blood flow by ultrasonic Doppler technique. *Jap Circulat J* 29 (1965), 383-386
- [54] Mortara A, Bernadi L, Pinna GD, Spadacini G, Maestri R, Dambacher M: Alterations of breathing in chronic heart failure: clinical relevance of arterial oxygen saturation instability. *Clin Sci (Colch)* 91 (1996), 72-74
- [55] Müller HR: Direktionale Doppler-Sonographie der Arteria frontalis medialis. *EEG/EMG* 2 (1971), 24-32
- [56] Müller M, Voges M, Piepgras U, Schimrigk K: Assessment of cerebral vasomotor reactivity by transcranial Doppler ultrasound and breath-holding. A comparison with azetazolamid as vasodilatory stimulus. *Stroke* 26 (1995), 96-100
- [57] Müller M, Hermes M, Bruckmann H, Schimrigk K: Transcranial Doppler ultrasound in the evaluation of collateral blood flow in patients with internal carotid artery occlusion: correlaton with cerebral angiography. *Am J Neuroradiol* 16 (1995), 195-202
- [58] Ni J, Ohta H, Matsumoto K, Watanabe H: Progressive cognitive impairment following chronic cerebral hypoperfusion induced by permanent occlusion of bilateral carotid arteries in rats. *Brain Res* 653 (1994), 231-236
- [59] Ohta H, Nishikawa H, Kimura H, Anayama H, Miyamoto M: Chronic cerebral hypoperfusion by permanent internal carotid ligation produces learning impairment without brain damage in rat. *Neuroscience* 79 (1997), 1039-1050

- [60] Pappas BA, de la Torre JC, Davidson CM, Keyes MT, Fortin T: Chronic reduction of cerebral blood flow in the adult rat: late-emerging CA1 cell loss and memory dysfunction. *Brain Res* 708 (1996), 50-58
- [61] Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L: Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc & Brain metabolism Rev* 2 (1990), 161-192
- [62] Piepgras A, Schmiedek, Leinsinger G, Haberl RL, Kirsch CM, Einhüpl KM: A simple test to assess cerebrovascular reserve capacity using transcranial Doppler ultrasonography and acetazolamide. *Stroke* 21 (1990), 1306-1311
- [63] Poulin MJ, Robins PA: Indexes of flow and cross-sectional area of the middle cerebral artery using Doppler ultrasound during hypoxia and hypercapnia in humans. *Stroke* 27 (1996), 2244-2250
- [64] Rath SA, Richter HP: Transcranial Doppler sonography as a reliable tool in craniocerebral trauma. *Unfallchirurg* 11 (1993), 569-575
- [65] Ringelstein EB, Zeumer K, Poeck K: Non-invasive diagnosis of intracranial lesions in the vertebrobasilar system. A comparison of Doppler sonographic and angiographic findings. *Stroke* 16 (1985), 848-855
- [66] Ringelstein EB, Zeumer K, Korbmacher G, Wulfinghoff F: Transkranielle Dopplersonographie der hirnersorgenden Arterien: atraumatische Diagnostik von Stenosen und Verschlüssen des Karotissiphons und der Arteria cerebri media. *Nervenarzt* 56 (1985), 296-306
- [67] Ringelstein EB, Sievers C, Ecker S, Schneider PA, Otis SM: Noninvasive assessment of CO<sub>2</sub>-induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal carotid artery occlusions. *Stroke* 19 (1988), 963-968
- [68] Ringelstein EB, Van Eyck S, Mertens I: Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: Comparison of CO<sub>2</sub> and acetazolamide. *J Cerebr Blood Flow Metab.* 12 (1992), 162-168
- [69] Rootwelt K, Dybevoold S, Nyberg-Hansen R, Russell D: Measurement of cerebral blood flow with Xe-133 inhalation and dynamic single photon

- emission computed tomography: normal values. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 184 (1986), 97-105
- [70] Rorick MB, Nichols FT, Adams RJ: Transcranial Doppler correlation with angiography in detection of intracranial stenosis. *Stroke* 25 (1994), 1931-1934
- [71] Satomura S: Study of the patterns in peripheral arteries by ultrasonic J acoust. *Soc. Jap.* 15 (1959), 151
- [72] Satomura S, Kaneko Z: Ultrasonic blood rheograph. *Proc. 3rd Intern. Conf. Med. Electronics IEE, London* 1961, 254-258
- [73] Schall RR, Petrucci RJ, Brozena SC, Cavarocchi NC, Jessup M: Cognitive function in patients with symptomatic dilated cardiomyopathy before and after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 14 (1989), 1666-1672
- [74] Schmidt RF, Thews G: *Physiologie des Menschen*. 24. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg, New York, 1990, S. 563
- [75] Sekhon LH, Morgan MK, Spence I, Weber NC: Chronic cerebral hypoperfusion and impaired neuronal function in rats. *Stroke* 25 (1994), 1022-1027
- [76] Shigoai T, Sato E, Tokitsu M, Hara M, Takeuchi K: Transcranial Doppler monitoring in severe brain damage: relationships between intracranial hemodynamics, brain dysfunction and outcome. *Neurol. Re* 12 (1990), 205-213
- [77] Siebler M, Sitzer M, Steinmetz H: Detection of intracranial emboli in patients with symptomatic extracranial carotid artery disease. *Stroke* 23 (1992), 1652-1654
- [78] Silvestrini M, Matteis M, Troisi E, Cupini LM, Bernadi G: Cerebrovascular reactivity in migraine with aura an without aura. *Headache* 36 (1996), 37-40
- [79] Sitzer M, Sohngen D, Siebler M, Specker C, Rademacher J, Janda I, Aulich A, Steinmetz H: Cerebral microembolism in patients with Sneddon's syndrome. *Arch Neurol* 52 (1995), 271-275

- [80] Sliwka U, Lingnau A, Stohlmann WD, Schmidt P, Mull M, Diehl RR, Noth J: Prevalence and time course of microembolic signals in patients with acute stroke. A prospective study. *Stroke* 28 (1997), 358-363
- [81] Sorteberg W, Langmoen IA, Lindegaard KF, Nornes H: Side-to-side differences and day-to-day variations of transcranial Doppler parameters in normal subjects. *J Ultrasound Med* 9 (1990), 403-409
- [82] Stokely EM, Sveinsdottir E, Lassen NA, Rommer P: A single photon dynamic computer assisted tomograph (DCAT) for imaging brain function in multiple cross sections. *J Comput Assist Tomograph* 4 (1980), 230-240
- [83] Sugimori H, Ibayashi S, Kenichiro F, Sadoshima S, Kuwabara Y, Fujishima M: Can transcranial Doppler really detect reduced cerebral perfusion states? *Stroke* 26 (1995), 2053-2060
- [84] Thuillez C, Annane D: Mechanisms and consequences of the vasomotor activity in cardiac insufficiency. *Arch Mal Coeur Vaiss* 84 (1991), 65-68
- [85] Wanless RB, Anand IS, Poole-Wilson PA, Harris P: An experimental model of chronic cardiac failure using adriamycin in the rabbit: central hemodynamics and regional blood flow. *Cardiovasc Res* 21 (1987), 7-13
- [86] Wardlaw JM, Is routine transcranial Doppler ultrasound monitoring useful in the management of subarachnoid hemorrhage? *J Neurosurg* 88 (1998), 272-276
- [87] Widder B: *Doppler-und Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien*. Springer, Berlin 1985
- [88] Widder B, Paulat K, Hackspacher J, Mayr E: Transcranial Doppler CO<sub>2</sub> test for the detection of hemodynamically critical artery stenoses and occlusion *Eur Arch Psychiatr Neurol Sci* 236 (1986), 162-168
- [89] Widder B: The Doppler CO<sub>2</sub>-test to exclude patients not in need of extracranial/intracranial bypass surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52 (1989), 38-42
- [90] Widder B, Kleiser B, Krapf H: Course of cerebrovascular reactivity in patients with carotide artery occlusions. *Stroke* 25 (1994), 1963-1967

- [91] Zelis R, Sinoway L, Musch T, Davis D: The peripheral distribution of cardiac output in heart failure. *Z Kardiol* 77 (1988), 61-65
- [92] Zuccala G, Cattel C, Manes-Gravina E, Di Niro MG, Cocchi A, Bernabei R: Left ventricular dysfunction: a clue to cognitive impairment in older patients with heart failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63 (1997), 509-512

## 8 Anhang

### 8.1 Datenerhebungsbogen-Herzpatienten

Name:

Nr:

Datum:

geb. am:

TCD Datei:

#### Vaskuläre Risikofaktoren

- keine
- Nikotin
- Hyperlipidämie
- Diabetes mellitus
- Art. Hypertonie
- Adipositas
- Gefäßverschlüsse                      wo?
- pAVK,  keine,  I,  II,  III,  IV

#### Herzinsuffizienz

- keine
- NYHA I
- NYHA II
- NYHA III
- NYHA IV

#### Kardiomyopathie

- keine
- alkoholische
- ischämische
- idiopathische

#### Klappenersatz

- Nein                      (0)
- Aorta                    (1)
- Mitrals                 (2)
- Trikuspidalis         (3)
- Aorta + Mitrals      (4)
- Klappentyp:
- Klappengröße:
- OP-Datum:

#### Kardialer Rhythmus

- SR                      (1)
- AF                      (2)
- Schrittmacher       (3)
- HF:
- Blutdruck
- \_\_\_/\_\_\_R
- \_\_\_/\_\_\_L

#### Sonstige Erkrankungen

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.
- 7.

#### Medikation

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.

#### ACE-Hemmer

- nein
- ja, Präparat:
- Dosierung:
- seit:
- Neueinstellung

#### Herzkatheter Befunde

##### Klappenitium

- Keins
- Aorta
- Mitrals
- Trikuspidalis

##### LV-Funktion

- EF (%)
- Kinetik
- LVEDP

##### KHK

- keine (0)
- welche Gefäße?
- Z.n. Infarkt, wo?
- Hypokinese?
- Aneurysma?

#### Neurologischer Status

##### Zerebrovaskuläre Grund- oder Begleiterkrankung:

- keine
- Z.n. Amaurosis fugax
- Z.n. TIA
- Z.n. Schlaganfall
- Symptome:
- CT (MR) -Befund: \_ \_ \_

##### Extrakranieller Duplex:

- normal (0)
- Stenose    R ACI, L ACI
- Plaques (<30%)
- Stenose < 50%
- Stenose 50-69%
- Stenose 70-99%
- Verschuß

## Zerebrale Reservekapazität

Datum:

	Ruhe		Rückatmung	
	R	L	R	L
Vm (cm/s)				
CO <sub>2</sub> (mm Hg)				
Index ( $\Delta Vm/\Delta CO_2$ ):	R:		L:	

---

Datum:

	Ruhe		Rückatmung	
	R	L	R	L
Vm (cm/s)				
CO <sub>2</sub> (mm Hg)				
Index ( $\Delta Vm/\Delta CO_2$ ):	R:		L:	

---

## 8.2 Datenerhebungsbogen-Kontrollgruppe

Name:

Nr:

Datum:

geb. am:

TCD Datei:

### Kardiale Grund- oder Begleiterkrankung

- keine (0)
- KHK (1)
- Z.n. Infarkt (2)
- Z.n. PTCA (3)
- Z.n. ACVB (4)

### Kardialer Rhythmus

- SR (1)
- AF (2)
- Schrittmacher (3)
- Puls:

### ACI-Stenose (R/L)

- keine
- <50%
- 50-70%
- 70-99%
- Verschuß

### Transkranieller Doppler

- unauffälliger Befund
- Auffälligkeiten

### Neurol. Vorerkrankungen

- keine
- Z. n Schlaganfall
- Z. n. TIA
- Z. N. Amaurosis fugax
- Symptome:
- Datum:
- Stationär ? (wo?)
- CT (MR) -Befund:
- Sonstiges

### **Zerebrale Reservekapazität**

Datum:

	Ruhe		Rückatmung	
	R	L	R	L
Vm (cm/s)				
CO <sub>2</sub> (mm Hg)				
Index ( $\Delta Vm/\Delta CO_2$ ):	R:		L:	

Datum:

---

	Ruhe		Rückatmung	
	R	L	R	L
Vm (cm/s)				
CO <sub>2</sub> (mm Hg)				
Index ( $\Delta Vm/\Delta CO_2$ ):	R:		L:	

---

## 9 Thesen

1. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz liegt im Gegensatz zu Herzgesunden eine eingeschränkte zerebrale Reservekapazität als Hinweis auf mangelhafte hämodynamische Kompensationsmechanismen der Hirngefäße vor.
2. Es besteht eine hochsignifikante Korrelation zwischen zerebraler Reservekapazität und linksventrikulärer Ejektionsfraktion.
3. Es besteht eine hochsignifikante Korrelation zwischen zerebraler Reservekapazität und klinischer Einteilung in die NYHA-Klassifikation.
4. Die zerebrale Reservekapazität korreliert nicht mit Alter, Geschlecht und LVEDP. Die aktuelle Medikation hatte keinen Einfluß auf die zerebrale Reservekapazität.

## Tabellarischer Lebenslauf

Name:		Sievert
Vorname:		Maike Karen
Adresse:		Kaulenberg 5, 06108 Halle/Saale
Telefon:		(0345) 5510551
Geburtstag:		17. Juni 1973
Geburtsort:		Essen
Familienstand:		ledig
Konfession:		evangelisch
Schulbildung:	1979-1983	Grundschule a. d. Raadter Str., Essen
	1983-1992	Goetheschule Essen, Abschluß: Allgemeine Hochschulreife
Praktikum:	9/1992-11/1992	Pflegepraktikum, Klinik für Orthopädie, Evangelisches Krankenhaus, Essen-Werden
	11/1992-10/1993	Pflegetätigkeit, Klinik für Innere Medizin, St. Joseph Krankenhaus, Essen
Studium:	seit WS 1993/94	Humanmedizin, Martin-Luther- Universität, Halle-Wittenberg
	9/1998-2/1999	Praktisches Jahr, Chirurgie, BG Klinik Bergmannstrost, Halle
	2/1999-5/1999	Praktisches Jahr, Innere Medizin, Carl-von-Basedow Klinikum, Merseburg
	5/1999-9/1999	Praktisches Jahr, Neurologie, Universitätsklinikum Kröllwitz, Halle
	23.11.1999	Ablegen des 3. Abschnitts der Ärztlichen Prüfung in Halle
Studentische Dienste:	1993-1997	Klinik für Innere Medizin, St. Joseph Krankenhaus, Essen
	1997-1998	Unfallambulanz, BG Klinik Bergmannstrost, Halle
	1994-1999	Intensivstation, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Kröllwitz, Halle
Berufliche Tätigkeit:	seit 1/2000	Arzt im Praktikum, Intensivstation, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Kröllwitz, Halle

## **Selbständigkeitserklärung**

Ich, Maike Karen Sievert, erkläre hiermit an Eides Statt, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe angefertigt und keine anderen als die angegebenen Quellen benutzt habe. Entlehnungen aus anderen Arbeiten sind an den betreffenden Stellen kenntlich gemacht.

Die Arbeit hat in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner Prüfungsbehörde vorgelegen.

Halle, den 3. Februar 2001

Maike Sievert

## **Hinweise auf Publikationen von Ergebnissen dieser Arbeit**

Ergebnisse dieser Arbeit wurden wie folgt publiziert:

Georgiadis D, Sievert M, Krivokuca M, Uhlmann F, Zierz S, Werdan K, Lindner A:  
CO<sub>2</sub>-reactivity is impaired in patients with cardiac failure. Cerebrovasc Dis  
1998;8 (suppl 3):7 (Abstract)

Georgiadis D, Sievert M, Cencetti S, Uhlmann F, Krivokuca M, Zierz S, Werdan K:  
Cerebrovascular reactivity is impaired in patients with cardiac failure. Eur  
Heart Journal 1999

Halle, den 3. Februar 2001

Maike Sievert

## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Ich, Maike Karen Sievert, erkläre hiermit an Eides Statt, daß ich keine früheren Promotionsversuche unternommen habe.

Halle, den 3. Februar 2001

Maike Sievert