

3 Methoden

3.1 Studiendesign

Bei Patienten mit einer gesicherten essentiellen Hypertonie und bei einer normotensiven Kontrollgruppe wurde mit Hilfe der kraniellen Kernspintomographie untersucht, inwieweit anatomisch topographische Unterschiede von Hirngefäßen und Hirnnerven bzw. Hirngewebe einen ätiologischen Zusammenhang mit der essentiellen Hypertonie haben. Als Kriterium für das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie wurden die Definitionen der WHO als Grundlage genommen [4]. Eine milde Hypertonie wird ab einem Blutdruckwert von 140/90 mmHg definiert.

Bei 125 Patienten mit einer essentiellen Hypertonie und einer dem Alter, Geschlecht und BMI vergleichbaren normotensiven Kontrollgruppe von 105 Probanden wurde mit Hilfe eines neuen und weiterentwickelten Verfahrens der kraniellen Magnet-Resonanz-Tomographie (cMRT) untersucht, ob signifikante Unterschiede in der Anatomie der Hirnstammgefäße vorliegen, die Aufschluss über die Genese der essentiellen Hypertonie geben könnten. Bei allen Studienteilnehmern wurden Blutdruckmessungen vorgenommen.

Die vorliegende Studie wurde durch die Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Benjamin-Franklin begutachtet und genehmigt.

3.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

In die Gruppe der Hypertoniker wurden Patienten aufgenommen, die bereits anamnestisch Antihypertensiva verordnet bekommen hatten und/oder in der 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung Werte $\geq 140/90$ mmHg erreichten (Space Labs 90207).

Vor Einschluss in die Studie wurden die Probanden und Patienten sorgfältig untersucht. Es erfolgte eine ausführliche anamnestische und körperliche Untersuchung der Patienten. Wenn bei den Hypertonikern gleichzeitig ein Diabetes mellitus und/oder eine Dyslipidämie vorlag, wurden diese entsprechend definiert (z.B. als Hypercholesterinämie oder Hypertriglyceridämie) und registriert. Nach Durchführung einer Echokardiographie wurde das Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie des Herzens festgestellt. Im Rahmen der Anamnese wurde nach bisherigen Myokardinfarkten, Bypass-Operationen, Angioplastien oder positiven Angiogrammen gefragt. Dadurch wurde eine koronare Herzerkrankung eruiert. Um eine sekundäre

Hypertonie auszuschließen, wurden folgende Laborparameter angefertigt und Untersuchungen durchgeführt: Kreatinin, Kalium, Glukose, Harnsäure, Renin, Aldosteron, Kortisol im Blut und im Urin Proteine und Katecholamine; farbkodierte Duplexsonographie der Nierenarterien, ggf. CT-Abdomen und Sonographie der Nebenniere (Phäochromozytom) und Aorta (Aortenisthmusstenose).

In der normotensiven Kontrollgruppe wurde eine sorgfältige Eigen- und Familienanamnese, vor allem hinsichtlich einer arteriellen Hypertonie durchgeführt. Eine arterielle Hypertonie wurde durch wiederholte Blutdruckmessungen mit einem Blutdruckmessgerät des Typs Dynamap der Firma Critikon (USA) ausgeschlossen. Nur normotensive Probanden, die den WHO-Kriterien entsprechend Blutdruckwerte unter 130/90 mmHg aufwiesen, wurden eingeschlossen.

3.3 Probanden-Akquisition

Patienten mit einer essentiellen Hypertonie wurden aus der Sondersprechstunde für Hypertonie der Hochschulambulanz der Inneren Abteilung des Universitätsklinikums Benjamin-Franklin rekrutiert. Die normotensive Kontrollgruppe setzte sich z.T. aus Bekannten der Hypertoniker, also nicht genetisch verwandten Personen, und durch Leser einer Berliner Zeitung, die auf eine entsprechende Anzeige reagierten, zusammen.

3.4 Dokumentation

Vor Beginn der Messungen wurden die Probanden ausführlich mündlich und schriftlich über den Inhalt und den Ablauf der Studie und über die Risiken und Kontraindikationen einer kardiellen magnetresonanztomographischen Untersuchung (cMRT) aufgeklärt. Allen Teilnehmern stand es jederzeit frei, die Studie ohne Angaben von Gründen abzubrechen. Während der MRT-Untersuchung konnten die Teilnehmer durch einen Alarmknopf signalisieren, den Vorgang unterbrechen zu wollen.

3.5 Untersuchungsablauf

3.5.1 Blutdruckmessung

Vor Beginn der MRT-Untersuchung erfolgte eine Ruheblutdruckmessung im Sitzen in einem separaten Ruheraum. Die Blutdruckmessung dauerte insgesamt 30 Minuten. In Ein-Minuten-Abständen wurde der Ruheblutdruck ermittelt. Hierbei wurde ein oszillatorisch über eine Armband-Druckmanschette messendes Gerät des Typs Dinamap der Firma Critikon (USA) verwendet (Space Labs 90207).

3.5.2 Untersuchung anhand der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)

Die Untersuchungen erfolgten in der Radiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Benjamin-Franklin (Leitung: Herr Prof. Wolf) unter fachkundiger Anleitung von Herrn Dr. Schmitz. Die Kernspinuntersuchung wurde in drei Abschnitte aufgeteilt. Zuerst erfolgte die Aufnahme von Übersichts-Schnittbildern des Schädels in drei Ebenen (Head Scout). Anschließend wurden transversale Schnittbilder im Hirnstammbereich, zunächst mit einer Flash 3D-Sequenz und dann mit einer Constructive Interference of Steady State (CISS)-Sequenz, erstellt. Die gesamte Untersuchungszeit betrug ca. 18 Minuten.

3.6 Technische Methoden

3.6.1 Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)

Bei der Magnet-Resonanz-Tomographie werden die Kerne von Wasserstoffatomen zur Bildgebung genutzt. Das Wasserstoffatom besitzt im Kern nur ein positiv geladenes Teilchen, das Proton. Das Elektron umkreist dieses auf der Atomhülle. Das Proton hat eine sog. Spin-Eigenschaft (engl. to spin = sich drehen). Es ist in der Lage, sich um seine eigene Achse zu drehen wie ein Kreisel. Die positive Ladung des Protons rotiert dabei mit. Eine sich bewegende elektrische Ladung ist ein elektrischer Strom, der von einem Magnetfeld begleitet wird. Das Proton besitzt ein eigenes Magnetfeld. Die Protonen richten sich daher in einem externen Magnetfeld aus. Wird ein Magnetfeld aufgebaut, macht das Proton eine Ausgleichsbewegung, die auch als Präzessionsbewegung bezeichnet wird. Die Präzessionsbewegung erfolgt in einer bestimmten Frequenz, der Larmorfrequenz oder Präzessionsfrequenz. Die Larmorfrequenz verhält sich proportional zur Stärke des Magnetfeldes. Die Protonen geben Energie an die Umgebung ab und richten sich parallel zum Feld aus. Es baut sich allmählich eine Magnetisierung der Protonen, die entlang des externen Magnetfeldes verläuft, auf. Diese wird Longi-

tudinalmagnetisierung genannt und ergibt sich aus der Addition der Magnetvektoren jedes einzelnen Spins. Durch die Longitudinalmagnetisierung entsteht ein stabiler Zustand der Spins, die in eine Richtung ausgerichtet sind. Wird durch eine elektromagnetische Welle Energie in dieses stabile System hineingebracht, bewegen sich die Spins aus der vorher eingenommenen Position heraus. Diese Welle wird beim MRT nur für sehr kurze Zeit gezielt eingebracht. Dieser kurze Wellen-Stoß wird als Hochfrequenzimpuls bezeichnet. Die Longitudinalmagnetisierung wird dadurch verändert. Diesen Vorgang bezeichnet man als Anregung der Spins. Der Hochfrequenzimpuls muss dieselbe Frequenz der Protonen besitzen. Nur so können die Protonen einen Teil der Energie der Welle aufnehmen und auf ein höheres Energieniveau angehoben werden. Dieser Vorgang wird als Resonanz bezeichnet. Die Longitudinalmagnetisierung nimmt durch das Einbringen des Hochfrequenzimpulses ab. Die Spins ordnen sich quer zum angelegten Magnetfeld an. Dieser Vorgang wird Transversalmagnetisierung genannt. Es erfolgt eine „Kippung“ um 90° . Ein sich bewegendes Magnetfeld erzeugt elektrischen Strom, der als sog MR-Signal zur Bilderstellung verwendet wird. Nach Beendigung des Hochfrequenzimpulses nimmt die Transversalmagnetisierung ab (Transversalrelaxation) und die Longitudinalmagnetisierung (Longitudinalrelaxation) bildet sich langsam wieder aus. Das System kehrt in seinen stabilen Zustand zurück. Die Protonen kehren auf das niedrigere Energieniveau zurück. Die Zeit, die die longitudinale Magnetisierung braucht, um ihren Ausgangswert zu erreichen, wird auch Longitudinal- oder T1-Relaxationszeit (300-2000 ms) genannt. Die Zeitkonstante, die die Transversalmagnetisierung nach Abschalten des Hochfrequenzimpulses zur Abnahme braucht, wird als T2-Relaxationszeit (30-150 ms) bezeichnet. Werden mehrere Hochfrequenzimpulse benutzt, entspricht dies einer Puls-Sequenz. Die Puls-Sequenzen können in verschiedenen Winkeln (Pulswinkel von z.B 90° oder 180°) erfolgen und zwischen den Pulsen können die Zeitintervalle variieren. Somit gibt es verschiedene Pulssequenzen. Die Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Pulsen wird Repetitionszeit/Time to Repeat (TR) genannt. Die TR beeinflusst den Bildkontrast von der T1-Aufnahme, denn sie bestimmt, wie lange die Spins Zeit haben, sich von der letzten Anregung zu erholen. Bilder, deren Kontrast vor allem von T1 bestimmt werden, heißen T1-gewichtete Bilder. Nach einer bestimmten Zeit wird ein 180° -Impuls eingestrahlt und die Protonen drehen sich um. Da die Protonen bei dem Impuls von 180° wie an einer Wand abprallen und ihre Richtung ändern wird das dadurch erzeugte Signal auch Echo oder Spin-Echo genannt. Die Zeitspanne, die nach der Anregung der Spins bis zur Messung des MR-Signals vergeht, wird als Echozeit (TE

= Time to Echo) bezeichnet. Der Bildkontrast von T2 wird durch die TE beeinflusst. Bilder, deren Kontrast von T2 bestimmt werden, nennt man T2-gewichtete Bilder [32].

In den letzten Jahren wurde nach zahlreichen Tierversuchen und pathologischen Studien sowie operativen Eingriffen das cMRT als ein nicht-invasives Verfahren genutzt, eine NVC im Bereich der REZ der Hirnnerven IX und X bildlich darzustellen und zu beurteilen. In der vorliegenden Studie wurde ein neues und präziseres MRT-Verfahren angewandt, das bereits in einer vorhergehenden Studie zum Einsatz kam [33]. Die cMRT-Aufnahmen wurden mit einem 1,5 Tesla MR-Tomographen des Typs Vision der Firma Siemens durchgeführt. Durch eine spezielle Kopfspule (Head-Coil) wurde die Qualität der Bildaufnahmen erhöht. Es wurden zwei Pulssequenzen des MRT genutzt, um eine Schichtdicke von einem Millimeter bei jeweils identischen anatomischen Bereichen abzubilden. Das System wurde über die Numaris-Oberfläche der Firma Siemens auf einer UNIX-basierten Rechenanlage gesteuert. Die Aufnahmen wurden sowohl in digitaler Form gespeichert und archiviert als auch direkt über einen Fotoprinter der Firma Kodak ausgedruckt.

3.6.1.1 Head Scout

Zur Festlegung des Zielgebiets erfolgte am Anfang jeder Untersuchung die Head Scout-Aufnahme. Das bestimmte Areal wurde durch die Head Scout-Technik mit drei senkrecht zueinanderstehenden Schnittbildern des Kopfes berechnet und aufgenommen. Die Schnittebenen des Schädels wurden durch koronare, sagittale und axiale Aufnahmen festgehalten und senkrecht zur Vorderwand des vierten Ventrikels von der Mitte des Ponsbereiches bis zur kaudalen medulla oblongata festgelegt (s.Abb.S.13). Das Erstellen dieser Übersichtsaufnahmen dauerte ca. 10 Sekunden.

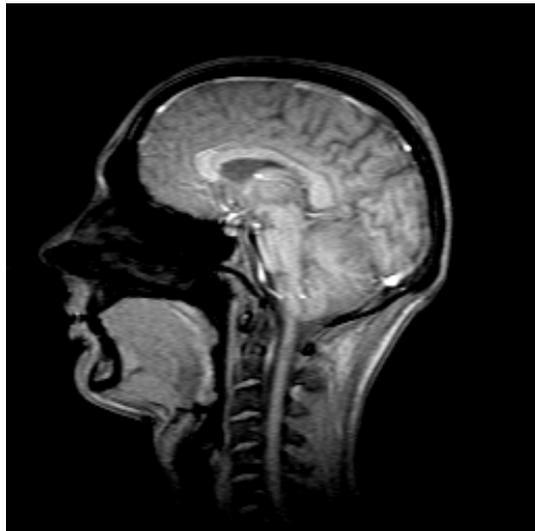


Abbildung 2: Saggiata Aufnahme

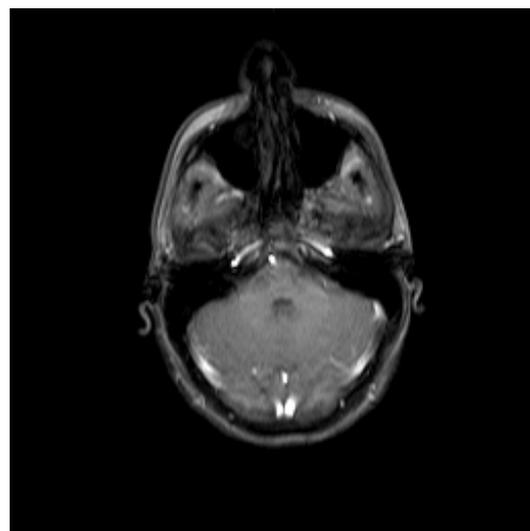


Abbildung 3: Axiale Aufnahme

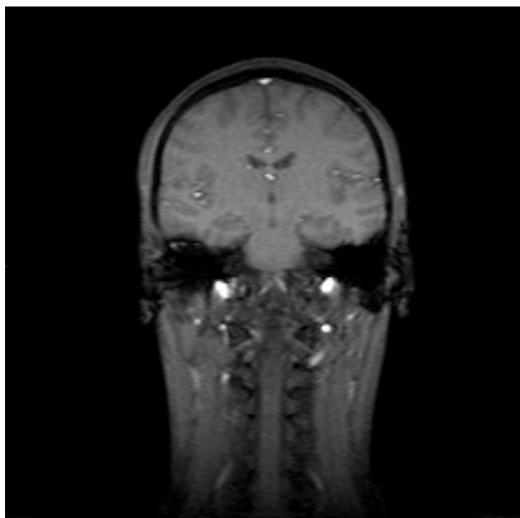


Abbildung 4: Koronare Aufnahme

3.6.1.2 MR-Angiographie

Bei der MR-Angiographie werden mit Kontrastmittel gefüllte Arterien dargestellt, wobei umliegendes Hirngewebe nicht sichtbar wird. Dadurch können selektiv arterielle Gefäße abgebildet werden. Es werden Sequenzen angewandt, die einen sehr guten Gefäß-Gewebe-Kontrast aufzeigen.

Die bei der Studie angewandte cMRT-Angiographie wurde durch eine 3D-Konstruktion mit einer Fast Low Angle Shot-Sequenz (FLASH) durchgeführt und der arterielle Fluss mit der Time of Flight-Methode (TOF) dargestellt (s.Abb.S.15).

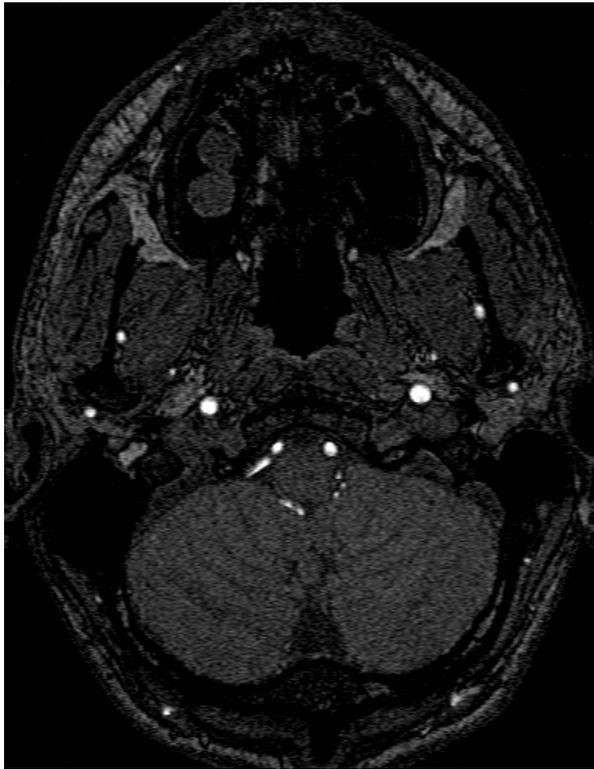


Abbildung 5: MR-Angiographie axiale Aufnahme des Kopfes mit Darstellung der Gefäße (weiß) und des Gehirns (grau) sowie des Liquors (schwarz)

3.6.1.3 TOF FLASH-Sequenz

Mit TOF wird die Time of Flight bezeichnet, die auf dem sog. "Inflow-Effekt" beruht. Bei der Inflow-Angiographie werden eine große Anzahl von dünnen Schichten mit kurzen Repetitionszeiten und hohen Pulswinkeln (45° - 90°) aufgenommen. Das Blut fließt zwischen den Anregungen einer bestimmten Schicht und wird durch frisches, d.h. noch nicht angeregtes Blut ersetzt, das hell auf dem Bild erscheint. Dafür muss die aufnehmende Sequenz so schnell sein, dass überhaupt ein Signal vom fließenden Blut empfangen wird. Durch die hohe Signalintensität des Blutes kann zwischen den Gefäßen und den in ihrer Umgebung befindlichen Strukturen unterschieden werden. Durch diese Technik kann auf das Verwenden von Kontrastmittel verzichtet werden. Der gute Kontrast der Aufnahme, die leichte Durchführung der Sequenzen und die relativ kurze Aufnahmezeit sind Vorteile der Inflow-Angiographie. FLASH steht für Fast Low Angle Shot und ist eine schnelle Einzelecho-Puls-Sequenz. Das Signal erfolgt durch einen niedrig gewählten Kippwinkel ($<90^\circ$). Bei der FLASH-Sequenz wird nur die Längsmagnetisierung genutzt.

Ein 56 mm tiefes Areal wurde mit der MR-Angiographie aufgenommen, das in 56 Schichten mit einem Millimeter Dicke unterteilt wurde. Der Kippwinkel betrug 20° , die Repetitionszeit 39 ms und die Echozeit 6,5 ms. Die Länge und Breite der Schichten betrug 200 mm bei einer Auflösung von 192×512 Pixel, was einer Pixelgröße von $0,78 \times 0,3$ mm entspricht. Die Messung dauerte insgesamt 7,2 Minuten. Nach der Durchführung der MR-Angiographie wurden Schichtbilder mittels einer 3D-Rekonstruktion (MIP) erstellt.

3.6.1.4 Maximum Intensity Projection (MIP)

Die sog. MIP (Maximum Intensity Projection) wird aus der Gesamtheit aller einzelnen dünnen Schichten, die mit kurzer Repetitionszeit und großem Pulswinkel aufgenommen wurde, erstellt. Die Schichtbilder werden in zwölf Ebenen im Rotationsabstand von 15° dargestellt.

Es entsteht eine 3D-Projektionsrekonstruktion der arteriellen Gefäße und somit eine Übersichtsdarstellung der hirnversorgenden Gefäße. In Kombination mit der 3D TOF FLASH-Sequenz konnte eine detaillierte Darstellung der Arterien im Zielbereich erfolgen.



Abbildung 6: 3D-Aufnahme Maximum Intensity Projection (MIP)

3.6.1.5 Constructive Interference of Steady State (CISS)

Die Aufnahmetechnik CISS (Constructive Interference of Steady State) wurde ursprünglich zur Innenohrdiagnostik entwickelt. Der Vorteil ist hierbei eine hohe Auflösung bei einer geringen Schichtdicke von ca. einem Millimeter. Das Nervengewebe und die Gefäße lassen sich im Vergleich zum Liquor durch die CISS-Sequenz sehr gut abgrenzen. Die Gefäße werden schwarz, das Nervengewebe und der Liquor werden hell dargestellt.

Die für die NVC relevanten Strukturen sind somit in ihrer Gesamtheit auf einem Bild darstellbar und gut zu unterscheiden. Durch die dünnen Schichten und die Vereinigung der einzelnen Strukturen und deren Beziehungen im Raum zueinander ist das Vorliegen einer NVC für den Auswerter besser beurteilbar als mit konventionellen MRT-Aufnahmen. Das Zielgebiet bei dieser Aufnahme war 39,6 mm tief. Es wurden insgesamt 36 Schichten mit 1,1 mm Schichtdicke aufgenommen. Der Kippwinkel betrug 70° , die Repetitionszeit 12,3 ms und die Echozeit 5,5 ms. Die Länge und Breite der einzelnen Schichten betrug 160 mm. Bei einer Auflösung von 230 x 512 Pixel ergab sich eine Pixelgröße von 0,52 x 0,31 mm.

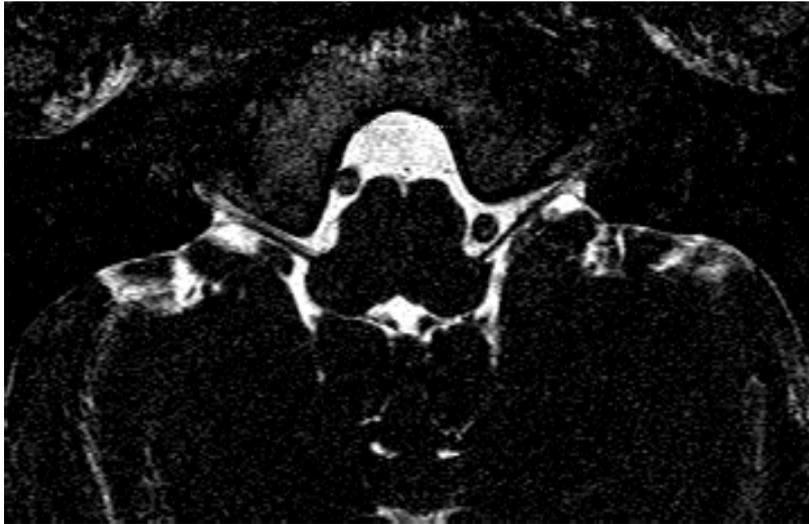


Abbildung 7: CISS-Sequenz kraniales Schnittbild, Liquor ist hell; Hirngewebe, Nerven und Gefäße dunkel dargestellt

3.7 Auswertung

Um bei der Auswertung die Feststellung oder den Ausschluß einer NVC korrekt zu gewährleisten, mußten die erstellten Bilder bestimmten Qualitätsanforderungen entsprechen. Die Austrittsstellen der Hirnnerven IX und X sollten in der CISS-Sequenz genau zu erkennen sein. Die im Sulcus retroolivaris erscheinenden Arterien sollten durch die 3D FLASH TOF-Aufnahme und durch die MR-Angiographie als ein entweder von der PICA, der AICA oder der VA abstammendes Gefäß identifiziert werden können.

Bei der Auswertung waren vier unabhängige Personen beteiligt, ein Radiologe, ein Neurologe, der langjährige neuroradiologische Erfahrung aufweisen konnte sowie zwei Doktoranden, die neu in die Auswertung eingewiesen wurden.

Die Auswertung erfolgte blind, die Auswerter wussten nichts über die Anamnese und evtl. Vorerkrankungen der betroffenen Personen.

Nach festgelegten Kriterien, die die Lokalisation, die Gefäßmorphologie und die Art einer möglichen neurovaskulären Kompression betrafen, wurden die Aufnahmen ausgewertet. Diese Kriterien werden im folgenden noch erläutert. In Fällen, in denen keine Übereinstimmung der Auswerter bestand, wurde in einer Konsensus-Konferenz versucht, ein einheitliches Ergebnis zu finden. Die Bilder, die keine Übereinstimmung aller Auswerter fanden, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

3.7.1 Radiologische Auswertungskriterien für das Vorliegen einer NVC

Die kraniale und kaudale Begrenzung der root-entry zone (REZ) wurde durch die Nervenfasern des IX. und X. Hirnnervs festgelegt. Der Übergang von der Konvexität der Olive zur Konkavität des Sulcus retroolivaris wurde als anteriore Grenze definiert. Die Vereinigung des Medullaparenchyms und der Hirnnervenfasern bildete die posterolaterale Begrenzung. Ein Gefäß wurde als Arterie definiert, wenn ein arterielles Flußsignal festgestellt und der Ursprung zur A. vertebralis oder A. basilaris zurückverfolgt werden konnte.

Grundlegendes Merkmal für das Vorliegen einer Kompression in der CISS-Sequenz war, dass zwischen der medulla oblongata und dem betreffenden Gefäß kein Liquor zu sehen war. Eine positive linksseitige NVC lag dann vor, wenn ein arterielles Gefäß bzw. ein „Gefäßloop“ mit der konvexen Seite die Oberfläche des Hirnstamms berührte.

Das Fehlen eines linksseitigen Kontaktes zwischen Hirnstamm und den arteriellen Gefäßen im oben beschriebenen Zielgebiet, wurde als negativ bewertet. Ebenso wurden rechtseitige NVCs als negativ definiert. Als borderline-Fälle wurden solche definiert, bei denen die Arterien den Hirnstamm zwei Millimeter über oder unter den o.g. Grenzen berührten.

3.8 Datenanalyse

Die Datenanalyse erfolgte durch deskriptive und vergleichende Statistik durch Verwendung vom t- und χ^2 -Test. Der χ^2 -Test wurde bei der Übereinstimmung der Auswerter-Ergebnisse genommen. Der Bereich der Signifikanz wurde bei $p < 0.05$ festgelegt. Bei $p > 0,05$ wurde das Ergebnis als nicht signifikant bezeichnet. Die Fall-Gruppe der Hypertoniker wurde mit der Kontroll-Gruppe der Normotoniker hinsichtlich verschiedener Variablen verglichen. Es wurde eine Vierfeldertafel gebildet und der χ^2 -Test verwendet. Zur Berechnung der Signifikanz der Standardabweichung der Mittelwerte wurde der t-Test für unabhängige Variablen eingesetzt.