

## 6. Diskussion

### Etablierung eines Ultraschallverfahrens zur Messung zerebraler Zirkulationszeiten

Im ersten Teil der vorgestellten Arbeiten werden methodische Ansätze zur Bestimmung der globalen zerebralen Zirkulationszeit, gemessen als Zeitdauer einer Ultraschallkontrastmittelpassage zwischen der extrakraniellen Arteria carotis interna und der Vena jugularis interna erarbeitet.

Dabei konnte gezeigt werden, dass sowohl eine dopplersonographische als auch duplexsonographische Bestimmung der oben definierten Zirkulationszeit bei Untersuchung gefäßgesunder Kontrollen zuverlässig möglich ist. Die Untersuchung erwies sich als wenig invasiv, mit einer Dauer zwischen 10 und 20 Minuten nicht aufwendig und wurde von allen Untersuchten sehr gut toleriert.

Aus den gewonnenen Daten ließen sich mit CT- oder MRT-Kontrastmitteluntersuchungen vergleichbare s-förmige Zeit-Intensitätskurven mit typischer Bolusdispersion gewinnen, bei denen sich der Umkehrpunkt der Kurve als stabilster cut-off Parameter herausstellte. Die Tests erwiesen sich bei einer intraindividuellen Variabilität < 10% als hinreichend robust um in einem Studienrahmen mit einer klinischen Fragestellung eingesetzt zu werden, wobei das korrekte Aufsuchen und Einstellen der oben genannten Gefäße für den ungeübten Untersucher mit der „blinden“ Dopplermethode schwieriger als mit der Duplexsonographie ist. Letzteres Verfahren dürfte, da es über den B-Bild- und Farbmodus eine sehr leichte Gefäßidentifikation ermöglicht für eine eventuelle breitere Routineanwendung besser geeignet sein.

Als die Zirkulationszeit hochsignifikant beeinflussender Faktor zeigte sich erwartungsgemäß der endexpiratorische Kohlendioxidpartialdruck, dessen Berücksichtigung auch in vielen aktuellen Publikationen weiterhin oft versäumt wird. Bereits ein  $\text{ETCO}_2$  – Abfall um 4 mm Hg führt dabei zu einer Abnahme der globalen zerebralen Zirkulationszeit um ca. 1 Sekunde, was auch für Boluskinetikanalysen im MRT und Kontrastmittel CT gelten dürfte und ohne Kenntnis des  $\text{ETCO}_2$  zu fehlerhaften Messungen führen kann. Kein Zusammenhang ergab sich zwischen Zirkulationszeit und Alter, Blutdruck, Herzfrequenz, Flussgeschwindigkeit der Arteria cerebri media, der Kreislaufzeit sowie dem Blutvolumenfluss in der Arteria carotis interna.

Die dopplersonographisch gemessene mittlere globale zerebrale Zirkulationszeit unterschied sich mit  $7 \pm 1,3$  Sekunden trotz nicht identischer Untersuchungskollektive nicht relevant von der duplexsonographischen Messung ( $7,5 \pm 1,1$  Sekunden). Ein direkter, exakter Vergleich mit Daten aus der Literatur bleibt jedoch problematisch, da in der Vergangenheit je nach Autor und Untersuchungsverfahren sehr willkürliche und heterogene Definitionen einer Zirkulationszeit gewählt wurden.

### Klinische Anwendung zerebraler Zirkulationszeiten

In den vorgelegten Arbeiten wurde geprüft, ob sich die globale zerebrale Zirkulationszeit von Patienten mit einer intrakraniellen Gefäßmalformation, die über einen arteriovenösen Kurzschluss zu einer vorzeitigen venösen Drainage arteriellen Blutes führt, von gesunden Kontrollen unterscheiden lässt.

Wir konnten zeigen, dass sowohl Patienten mit einer arteriovenösen Malformation als auch Patienten mit einer occipitalen duralen Fistel signifikant kürzere Zirkulationszeiten aufweisen. Darüber hinaus ergibt sich die Möglichkeit der Bestimmung der venösen Anstiegszeit als Maß der Bolusdispersion und damit indirekt der Shuntgröße. Die Zirkulationszeiten der Patienten mit einer DAVF wiesen keinerlei Überschneidung mit den Daten der Kontrollen auf, so dass die Ultraschallmessung hier die Detektion eines schädelbasisnahen arteriovenösen Shuntes mit 100%iger Sensitivität ermöglichte. Voraussetzung dafür ist allerdings ein Abfluss des Blutes aus der Malformation über eine der beiden Jugularvenen und eine unter überwiegender Kenntnis der Seite der Malformation in den vorgestellten Studien nicht durchgeführte bilaterale Messung. Malformationen mit Drainage über die Gegenseite, den paraspinalen Venenplexus oder die Vertebralvenen könnten sich der Detektion entziehen und dürften damit die Sensitivität entsprechend reduzieren. Eine Anwendung der Zirkulationszeitmessung im Sinne eines preiswerten und nicht invasiven Screeningverfahrens für z.B. Patienten mit pulsatilem Tinnitus erfordert daher zunächst weitere prospektive Untersuchungen zur genaueren Abschätzung von Sensitivität und Spezifität. Im Falle einer bekannten Malformation und des Befundes einer verkürzten Zirkulationszeit eignet sich der Ultraschall nach den ersten uns vorliegende Daten sehr gut zum Verlaufs- und Therapiemonitoring und könnte z.B. zukünftig in Fällen einer kompletten Normalisierung nach neurochirurgischer bzw. endovaskulär radiologischer

Intervention die häufig üblichen angiographischen Verlaufskontrollen ersetzen. Arteriovenöse Malformationen stellen jedoch nicht das einzige potentielle Anwendungsgebiet der Zirkulationszeitmessungen dar. Erkrankungsbilder wie das akute Schädel-Hirn-Trauma, der Vasospasmus nach Subarachnoidalblutung oder eine schwere zerebrale Mikroangiopathie führen häufig zu einer Verlängerung der zerebralen Zirkulationszeit, so dass die Ultraschallmessung eine Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten darstellen könnte.

Darüber hinaus ist eine Anwendung der Ultraschallmesstechnik auf regionale Zirkulationszeiten, z.B. des posterioren Stromgebietes durch Analyse der Bolusankunft in der Arteria cerebri posterior und der Vena galeni, wie sie von Puls et al. (1999) und Liebetrau et al. aufgezeigt wurden sehr viel versprechend.

Schließlich könnte die Technik auch zur Beurteilung der Kollateralenfunktion bei extrakraniellen hochgradigen Karotisstenosen oder Verschlüssen benutzt werden, in dem der hämodynamische Effekt des Karotisprozesses durch Nachweis eines seitenverzögerten Kontrastmittelanflutens in den abhängigen Arteriae cerebri mediae nachgewiesen wird.

#### Analyse des zerebralen Blutvolumens und klinische Anwendung

Durch Kombination der im Ultraschall messbaren globalen zerebralen Zirkulationszeit und des globalen zerebralen Blutflusses sowie unter Anwendung des zentralen Volumenprinzips ( $CCT \times CBF = CBV$ ) gelang unserer Arbeitsgruppe erstmalig die rein ultraschallgestützte Bestimmung des globalen zerebralen Blutvolumens, wobei die Ergebnisse der gemessenen Kontrollpersonen sehr gut mit den direkten bzw. auf das gesamte Gehirn extrapolierten Werten der bisher verfügbaren PET, SPECT und MRT Untersuchungen korrespondieren.

Das globale zerebrale Blutvolumen ist aus klinischer Sicht insbesondere bei Erkrankungen mit erhöhtem intrakraniellen Druck interessant. So ist die kontrollierte Hyperventilation ein häufig angewendetes Verfahren zur kurzfristigen Senkung des intrakraniellen Drucks über den Mechanismus einer Reduktion des zerebralen Blutvolumens. Interessanterweise führte eine Reduktion des endexpiratorischen Kohlendioxidpartialdrucks um 10 mm Hg lediglich zu einer CBV Reduktion von ca. 2 ml (0,4 % pro mm Hg), während der zerebrale Blutfluss um 240 ml/min (3,2 % pro mm Hg) fiel, so dass zumindest unter physiologischen Bedingungen eine

Hyperventilation vor allem zu einer Verminderung der Hirnperfusion führt. Bisher unklar ist, wie sich eine gestörte zerebrale Autoregulation auf den geschilderten Zusammenhang auswirkt. Die Kenntnis der bettseitig auch auf einer Intensivstation ableitbaren Größen könnte in Abhängigkeit von der klinischen Konstellation neue differentialtherapeutische Möglichkeiten (z.B. Einsatz der Hyperventilation oder einer Barbituratnarkose zur Hirndrucktherapie) ergeben.

Über die oben genannten Anwendungen hinaus ist der multimodale Ultraschalluntersuchungsansatz jedoch auch bei anderen Krankheitsbildern von Interesse. So konnten wir in einem Vergleich von Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer Typ und Patienten mit einer vaskulären Demenz in etwa gleichem Ausmaß eine Verlängerung der CCT und eine Verminderung des CBF bei unverändertem CBV im Vergleich zu gesunden Kontrollen aufzeigen, die für eine vaskuläre Komponente beider Erkrankungstypen spricht. Voraussetzung für eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse unseres Messverfahrens ist allerdings das Vorliegen einer Erkrankung mit globaler Änderung der zerebralen Perfusion. Dies ist z.B. häufig beim Schädel-Hirn-Trauma oder nach globaler zerebraler Hypoxie der Fall. Eine Beurteilung regionaler Verteilungsmuster ist mit dem dargestellten Ansatz nicht möglich und bisher dem CT, MRT oder nuklearmedizinischen Verfahren vorbehalten.

## 7. Zusammenfassung

Die vorliegenden Arbeiten beschreiben die neue Möglichkeit der ultraschallgestützten Analyse des An- und Abflutverhaltens eines Kontrastmittelbolus in den hirnersorgenden bzw. hirnblytableitenden Gefäßen des Menschen. Schwerpunkt der dargestellten Arbeiten ist die Bestimmung der globalen zerebralen Zirkulationszeit und des unter Einbeziehung des globalen zerebralen Blutflusses daraus erstmals mittels eines Ultraschallverfahrens abgeleiteten globalen zerebralen Blutvolumens.

In den Untersuchungsansätzen zur Zirkulationszeitbestimmung erfolgte die Boluskinetikanalyse entweder dopplersonographisch oder duplexsonographisch zwischen extrakranieller Arteria carotis interna und Vena jugularis. Die systematische Untersuchung gefäßgesunder Kontrollen mit beiden Verfahren zeigte eine exzellente Praktikabilität und Verträglichkeit sowie Reproduzierbarkeit der Tests mit Ergebnissen, die im Vergleich mit z.B. angiographischen oder szintigraphischen Untersuchungen gut im zu erwartenden physiologischen Bereich lagen. Änderungen des endexpiratorischen Kohlendioxidpartialdrucks, z.B. durch kontrollierte Hyperventilation führten zu einer deutlichen Zirkulationszeitverlängerung und belegen damit die Funktion und Robustheit des vorgeschlagenen Testverfahrens.

Die Anwendung der Zirkulationszeitbestimmung bei Patienten mit intrazerebralen arteriovenösen Malformationen und duralen arteriovenösen Fisteln zeigte im Vergleich zu den Kontrollen eine signifikante Verkürzung, im Falle der duralen Fisteln mit einer sehr hohen Sensitivität und Spezifität, und damit einer hohen Trennschärfe in Abgrenzung zu gesunden Kontrollen. Erste Daten zur Verlaufsuntersuchung unter, bzw. nach erfolgter Behandlung bestätigen eine Normalisierung der Zirkulationszeit nach Verschluss des jeweiligen arteriovenösen Kurzschlusses.

Im Untersuchungsansatz zur Bestimmung des globalen zerebralen Blutvolumens wurde die Zirkulationszeitbestimmung mit der ultraschallgestützten Volumenflussanalyse aller hirnersorgenden Arterien kombiniert. Auch hier ergaben sich bei gefäßgesunden Kontrollen plausible und mit der Literatur von PET, SPECT und MRT-Untersuchungen vergleichbare Normwerte. Physiologische Modifikationen des endexpiratorischen Kohlendioxidpartialdrucks führten zu allenfalls kleinsten zerebralen Blutvolumenänderungen.

In einer kombinierten Analyse von Zirkulationszeit-, Volumenfluss- und Blutvolumen-

analyse bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer Typ im Vergleich zu Patienten mit einer vaskulären Demenz zeigten beide Gruppen im Vergleich zu Kontrollen ohne Demenz eine Verlängerung der CCT und Verminderung des CBF bei unverändertem CBV, suggestiv für eine vaskuläre Komponente bei beiden Erkrankungstypen.

Die ultraschallgestützte Untersuchung der globalen zerebralen Zirkulationszeit und des globalen zerebralen Blutvolumens erweitern die bisher vorhandenen diagnostischen Möglichkeiten des Studiums von Physiologie und Pathophysiologie der zerebralen Durchblutung. Die einfache Untersuchungsdurchführung, die geringe Invasivität und die beliebige Wiederholbarkeit zur Verlaufsbeobachtung krankhafter vaskulärer Prozesse bei nahezu ubiquitär verfügbaren Ultraschallgeräten stellen dabei einen besonderen Vorteil dar. Zukünftig vorstellbare Anwendungsbereiche in Forschung und klinischer Routine sind Erkrankungen, wie z.B. das Schädel-Hirn-Trauma oder die zerebrale Hypoxie nach Reanimation, die zu einer globalen Änderung der zerebralen Perfusion führen.