Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Globaler zerebraler Blutfluss und linksventrikuläre systolische Herzfunktion – eine systematische duplexsonographische Analyse

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Anna Schwartzmann

aus Orhej

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. S. Schreiber

2. Priv.-Doz. Dr. med. A.C. Borges

3. Priv.-Doz. Dr. med. A. Hartmann

Datum der Promotion: ...19.03.2010.....

Inhaltsverzeichnis

1.Einleitung.....6
1.1 Geschichtlicher Überblick zur Diagnostik und Evalation der Hirndurchblutung.....6
1.2 Das Herzminutenvolumen und dessen Verteilung. Kreislaufregulation.....8
1.3 Gehirnkreislauf. Anatomie. CBF. Cerebrale Autoregulation.....13
1.4 Herzinsuffizienz: Definition und Bedeutung für die Gehirndurchblutung.....17
1.5 Ziel der vorliegenden Arbeit.....21
2.Material und Methoden.....22
2.1 Patientenkollektiv.....22
2.2 Messung der Herzparameter.....23
2.3 Duplexsonographische Untersuchung zur Messung des globalen CBF.....24
2.4 Die Messung des endexpiratorischen CO2-Partialdrucks.....27
2.5 CO2-CBF-Korrektur.....28
2.6 Statistische Auswertung.....28
3.Ergebnisse.....29
3.1 Anzahl und Geschlecht.....30
3.2 Altersverteilung.....31
3.3 EtCO2-Werte 31
3.4 Primärbefunde bei allen Patienten (n = 62).....32
3.5 Korrelationen.....34
3.5.1 Abhängigkeit des CBF vom Alter.....34
3.5.2 Abhängigkeit des CBF vom mittleren arteriellen Blutdruck (MAD).....35
3.5.3 Abhängigkeit des CBF vom Body-Mass-Index (BMI).....36
3.5.4 Abhängigkeit des CBF von der Herzfrequenz.....37
3.5.5 Abhängigkeit des CBF vom LVEF :.....38
3.5.6 Abhängigkeit des CBF von HMV.....39
3.5.7 Abhängigkeit des CBF vom Cardiac Index (CI).....40
4.Diskussion.....43
4.1 Klinische Bedeutung.....43
4.2 Vergleich der CBF-Messergebnisse mit physiologischen Werten in der Literatur...44
4.3 Vergleich mit gedruckten Quellen.....46
4.4 Mögliche Fehlerquellen.....53
5.Zusammenfassung.....56

6.Anlage (Daten).....58
7.Literaturverzeichnis.....59
8.Danksagung 67
9.Lebenslauf.....68

Abkürzungsverzeichnis

ABP	arterial blood pressure (arterieller Blutdruck)
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ADP	Adenosindifosphat
CBF	cerebral blood flow (zerebraler Blutfluß)
CI	cardiac Index
CO_2	Kohlendioxid
CPP	cerebral perfusion pressure (zerebraler Perfusionsdruck)
CVRes	zerebrovaskuläre Resistenz
$EtCO_2$	endexpiratorischer CO_2-Partialdruck
g-CBF	Globaler cerebraler Blutfluß
ICA	Arteria carotis interna
ICP	intracranial pressure (intrakranieller Druck)
HMV	Herzminutenvolumen
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
NO	Stickstoffmonoxid
O_2	Sauerstoff
$PaCO_2$	CO_2-Partialdruck
SDA	Standardabweichung
VA	Vertebralarterie

1.Einleitung

1.1 Geschichtlicher Überblick zur Diagnostik und Evalation der Hirndurchblutung

Schon seit Jahrhunderten ist die Erforschung der Hirndurchblutung ein Thema, das viele Autoren beschäftigt hat.

Nach einer Zusammenfassung von Bell (Bell BA, 1987) machte Baron Albrecht von Haller 1962 erste direkte Beobachtungen der Gehirndurchblutungen in vivo an der freigelegten Pia mater eines Kaninchens (Von Haller A., 1762).

Neben solchen direkten Beobachtungen wurden im 19. Jahrhundert auch intrakranielle Druckmessungen und Flußgeschwindigkeiten in den Gefäßen zur Einschätzung der cerebralen Durchblutung vorgenommen. Dr. v. Schulten (Von Schulten M.W. , 1885) führte in das Auge des curarisierten Kaninchens eine Kanülle ein, die mit einem Manometer verbunden war – so konnte er den Druck im Auge steigern oder senken. Gleichzeitig hat er mit dem Augenspiegel die Gefäße des Augenhintergrundes beobachtet. Er hat festgestellt, dass der Blutdruck in der Arteria ophthalmica so hoch ist, wie in den großen Gefäßen des Körpers; ausserdem stellte er fest, dass das Gehirn zum grossen Teil durch beide Arteria Carotis versorgt werden.

1904 wurde von Jensen (Jensen P., 1904) erstmals der zerebrale Blutfluss quantitativ an Kaninchen und Hunden bestimmt (125 ml/100g/min). Dr. Jensen hat eine Stromuhr in die Carotis communis eingeführt, die Carotis externa wurde abgeklemmt, so floss das ganze

durch die Carotis interna fließende Blut erst durch die Stromuhr. Nach dem Versuch wurden der Durchmesser der Carotis interna, sowie das Gehirngewicht postmortem gemessen. Da zusätzlich in die Carotis communis eine Farbstofflösung injiziert wurde, konnte das gefärbte von Arteria Carotis versorgte Gehirn von der durch die von Vertebralarterien (VA) versorgten und deshalb nicht gefärbten Hirnmasse unterschieden werden. Anschließend war das wirkliche Sekundenvolumen der Carotis interna aus der Poiseuille'schen Formel berechnet worden.

Direkte Flussmessungen wurden von Dumke und Schmidt 1943 an Affen vorgenommen, deren Carotisfluss durch ein Messgerät aufgezeichnet wurde (Dumke P.R., Schmidt C.F., 1943). Die von ihnen berechnete Werte lagen zwischen 36 und 77 ml/100 g/min

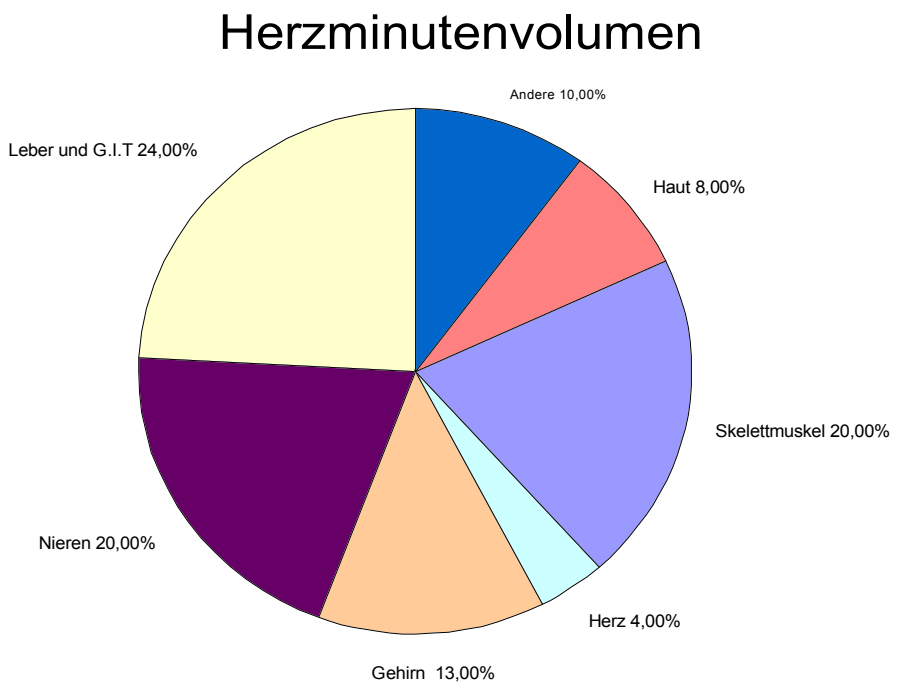
Die ersten direkten Flussmessungen im Bereich der ICA und CCA am Menschen wurden 1960 von Hardesty vor Neckdissektion in Rahmen einer Karzinomoperation durchgeführt. Die Gefäße wurden dabei chirurgisch offengelegt und die Blutflüsse mit einem elektromagnetischem Flußmeter gemessen. Es wurde über ein Flussvolumen von 405-650 ml/min in der CCA und von 234-454 ml/min in der ICA berichtet (Harddesty WM, 1960).

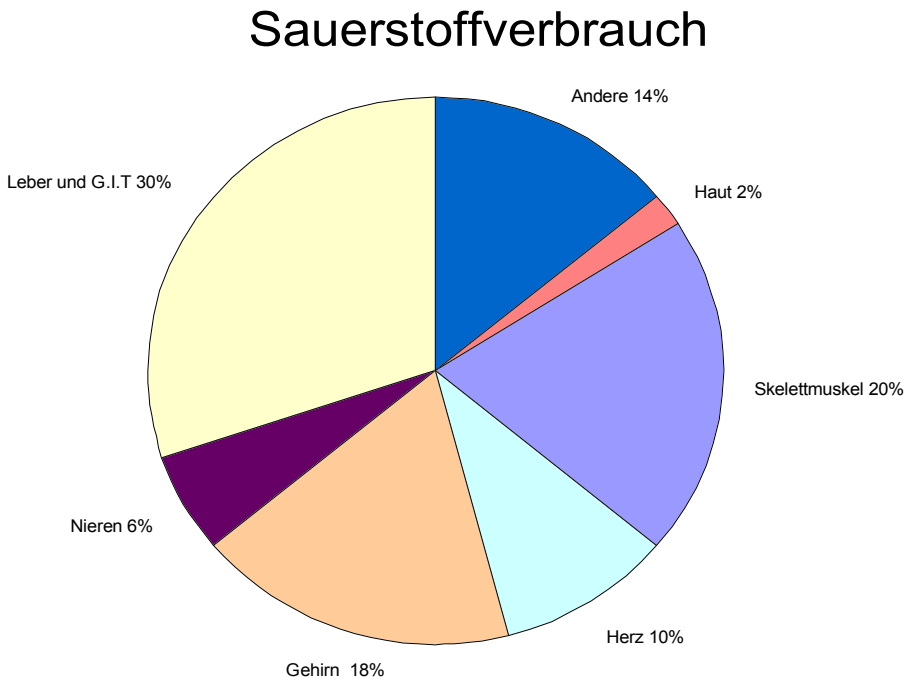
1.2 Das Herzminutenvolumen und dessen Verteilung. Kreislaufregulation

Um die zerebrale Durchblutung und auch die Durchblutung aller anderen Organe zu gewährleisten, muss das Blut dort hin transportiert werden. Diese Funktion übernimmt das Herz, welches im Sinne einer pulsatilen Pumpe das sauerstoffreiche Blut in den großen Kreislauf und das sauerstoffarme Blut in den kleinen Kreislauf befördert. Die Hauptaufgabe dieses Systems ist der Transport von Sauerstoff und Nährstoffen zu allen Zellen bzw. Organen des Körpers und der Abtransport der entsprechenden Stoffwechselprodukte.

Das Herzminutenvolumen (HMV) ist das Blutvolumen, welches vom linken Ventrikel in einer Minute ausgeworfen wird. Dies ist abhängig von dem Volumen, das pro Kontraktion ausgeworfen wird (Schlagvolumen) und der Anzahl der Kontraktionen pro Minute (Herzfrequenz). Das Herzminutenvolumen beträgt bei einem erwachsenen Mensch in Ruhe 4-7 l/min (Golenhofen K, 2005). Es korreliert mit der Körperoberfläche, die bei einem 70 kg schweren Erwachsenen etwa 1,8 m² beträgt. Das Ruheherzminutenvolumen pro Einheit der Oberfläche (der kardiale Index, CI) beträgt durchschnittlich 3 l/min/m². Hier ist das Auswurfvolumen jedoch nicht fixiert. Es paßt sich rasch einem veränderten Bedarf an. Bei anstrengender körperlicher Tätigkeit, wenn der Sauerstoffbedarf bis zu zehnfach erhöht sein kann, reagiert das Herz mit dem Vierfachen an Minutenvolumen. Bei Athleten ist sogar eine weitere Steigerung möglich (Golenhofen K, 2005). Diese Veränderungen besagen, dass es Steuerungssysteme zur Regulation des Herzschlages geben muß. Der Auswurf des linken Ventrikels wird an die peripheren Organe proportional zu deren Stoffwechselumsatz verteilt (Golenhofen K, 2005).

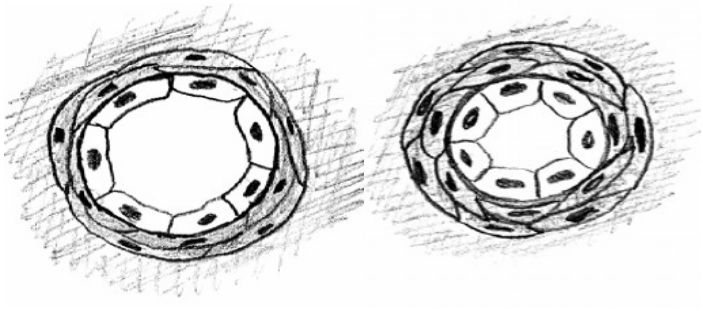
Abbildung: Die Verteilung des Herzminutenvolumens des linken Ventrikels bei einem Menschen in Ruhe (oberes Bild) verglichen mit dem Sauerstoffverbrauch (unteres Bild). GIT = Gastrointestinaltrakt (Levick J.R., 1998)





Die Normalwerte des Herzschlag- und Herzminutenvolumens gesunder Personen streuen beträchtlich und sind vom Sauerstoffverbrauch, vom Trainingszustand und von der Kreislaufregulation abhängig.

Unter Kreislaufregulation versteht man alle Kontrollvorgänge, die in Ruhebedingungen und unter wechselnden Anforderungen (körperliche Leistung, thermische Belastung) einen adäquaten Perfusionsdruck gewährleisten. Eine wesentliche Aufgabe der allgemeinen Kreislaufregulation ist die Regulation des arteriellen Blutdrucks. Da der mittlere Blutdruck in den großen Arterien gleich dem Produkt aus totalem peripheren Widerstand und Herzzeitvolumen ist, kann die Abnahme des totalen peripheren Widerstandes durch Steigerung des Herzzeitvolumens in weiten Grenzen ausgeglichen werden und umgekehrt. Der Gefäßradius ist für den Widerstand von entscheidender Bedeutung. Die meisten Kreislaufregulationsmechanismen beeinflussen den Gefäßradius.



r1=1 r2 = 2

$$\text{Hagen-Poiseuille: } \frac{8\eta \cdot \Delta l}{r^4 \cdot \pi}$$

Die Mehrzahl der Organe verfügen über Regulationsmechanismen, die für die Anpassung der Durchblutung an die Bedürfnisse des Organs sorgen. Dabei sind drei hierarchisch angeordnete Systeme zu nennen: die Autoregulation, lokale chemische (oder

metabolische) Steuermechanismen und das neuroendokrine System (Siegenthaler W.; 2006).

Die Autoregulation stellt die unterste Ebene der Zirkulationsregulation dar. Es geht dabei um die myogene Antwort des Gefäßes auf den transmuralen Druck, der den Grundtonus in den Widerstandsgefäßen erzeugt und trotz Änderungen von arteriellem Druck und Fluss bestrebt ist, den kapillaren Druck konstant zu halten (Myogene Reaktion, Bayliss-Effekt).

Über lokal-chemische Mechanismen wird der Gefäßtonus durch eine Vielzahl vasoaktiver Substanzen reguliert, die lokal in der Gefäßwand gebildet werden und teils vasodilatatorisch, teils vasokonstriktorisch wirken. Der wichtigste endotheliale Vasodilatator ist das Stickstoffmonoxid (NO). Es wurde 1980 entdeckt (Golenhofen K., 2007). Neben NO zählen zu den vasodilalatorischen Substanzen auch Histamin, Serotonin, Adenosindifosphat (ADP), Bradykinin, Prostacyclin und Thromboxan. Endothel kann auch vasokonstringierende Mediatoren synthetisieren, z.B. das Peptid Endothelin. Die Produktion von Endothelin wird durch Thrombin, Angiotensin II, Adrenalin und Vasopressin stimuliert und bewirkt eine lang anhaltende Vasokonstriktion. Endotheliale Prostaglandine wie das Thromboxan A_2 und das Prostaglandin H_2 bewirken ebenfalls eine Gefäßengstellung. Darüber hinaus spielt das endotheliale Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) eine entscheidende Rolle bei der Aktivierung von Angiotensin I zum vasokonstriktorisch wirkenden Angiotensin II.

Das neuroendokkrine System stellt dritte und höchste Regulationsebene dar. Die zentralen bulbären vasomotorische Zentren sowie der Kortex erhalten Impulse durch

Presso- und Chemorezeptoren und sind durch Sauerstoff (O_2) und Kohlendioxid (CO_2) beeinflusst; andererseits werden zentral afferente und efferente Impulse koordiniert. Die sympatischen (adrenergen) Nerven stimulieren durch Katecholamine α- und β-Rezeptoren der glatten Gefäßmuskulatur. Die Stimulation von α-Rezeptoren führt zur Vasokonstriktion, während β-Rezeptoren eine Vasodilatation vermitteln. Der jeweilige Rezeptorbesatz eines Organes oder einer Gefäßregion bestimmt die Wirkung der Katecholamine. Die Stimulation von parasympatischen (cholinergen) Nerven führt durch Verminderung der Herzfrequenz und negative Inotropie zur Blutdrucksenkung (Siegenthaler W.; 2006).

Die Durchblutung in den meisten Organen ist sehr variabel: in der Skelettmuskulatur hängt es sehr von der Muskelarbeit ab, die Durchblutung der Haut dient in erster Linie der Thermoregulation. Die Bedarfsperfusion eines Organs errechnet sich aus spezifischer Durchblutung mal Organgewicht.

Das Gehirn hat einen Sonderstatus, da es über zusätzliche Regulationsmechanismen verfügt. Es erhält in Ruhe durchschnittlich 15% des Herzzeitvolumens (Golenhofen K., 2007; Levick J.R., 1998).

1.3 Gehirnkreislauf. Anatomie. CBF. Cerebrale Autoregulation

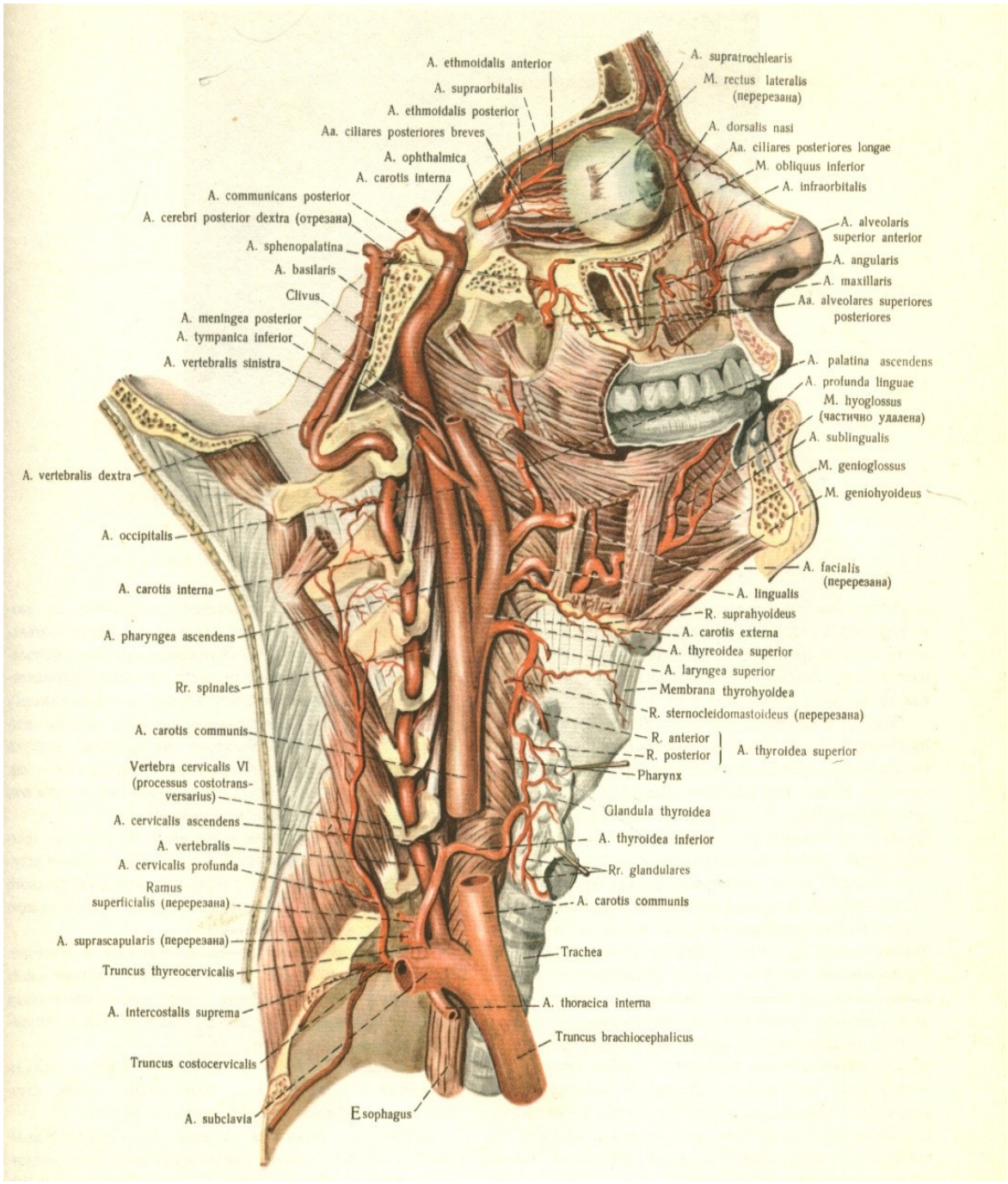


Abbildung: Menschenanatomie: Atlas von Sinelnikov; Vol. II; Seite 295; Moskaw; 1996

Das Gehirn des Menschen wird von vier großen Arterienstämmen versorgt: anterior von beiden Arteriae carotides internae (ICA), die am Trigonum caroticum aus der Arteria

carotis communis entspringen und posterior von den zwei Vertebralarterien (VA), die sich in der Höhe der Brücke zur Arteria basilaris zusammenschließen.
Diese Gefäßstämme anastomosieren am so genannten Circulus arteriosus Willisii miteinander: die Arteria carotis interna gibt hier die Arteria choroidea anterior, die Arteria cerebri media und die Arteria cerebri anterior ab, während aus der Basilararterie die Arteria cerebri posterior und der Ramus communicans posterior entspringen. Nur bei der Hälfte der Menschen ist ein vollständiger Circulus arteriosus Willisii zu finden, da häufig Gefäße hypoplastisch sind oder auch fehlen (Duus P., 1987).

Der CBF gilt als der wichtigster Parameter der Hirndurchblutung. Er brings zum Ausdruck, wieviel Blut in einer bestimmten Zeit durch das Hirngewebe fließt, und wird gemessen in [ml Blut/100 Hirngewebe/min]. Der globale cerebrale Blutfluss (g-CBF) beträgt bei gesunden Erwachsenen ca. 700-1000 mL/min, oder 13 mL/s, oder 55 mL/100 mg/min bei Annahme eines durchschnittlichen Hirngewichtes von 1400-1600 g. Ca. 75% des g-CBF werden von beiden ICA abgeleitet, die verbliebene 25% fließen aus beiden VA (Schöning M,1994; Brust JCM, 2000).

Hirngebiete mit hohem Energiebedarf wie z.B. die Kortexoberfläche oder die Basalganglien weisen dabei höhere CBF-Wert auf als das Marklager (regionale CBF). Die Durchblutung der weißen Substanz ist mit etwa 16 ml/100 g/min konstant, diejenige der grauen Substanz des Kortex ist im Durchschnitt 85 ml/100 g/min 4-mal so hoch und variabel (Brust JCM, 2000).

Es ist bekannt, daß das Hirn über keinelei Energiereserven verfügt, seine graue Substanz toleriert keine Hypoxie. Für eine gute Funktionalität benötigt das Gehirn eine konstante und ausreichende Blutversorgung. Man unterscheidet in der Gehirnzirkulation zwei Formen der Autoregulation: die erste ist vom systemischen Blutdruck abhängig, die zweite

hängt vom arteriellen Blutgasdruck und pH-Wert ab (Siegenthaler W. 2006).
Die Autoregulation über den Blutdruck spielt eine sehr große Rolle bei der Hirnperfusion: Steigt der Perfusionsdruck, z.B. bei einem Anstieg des systemischen Blutdrucks, verengen sich die Hirngefäße, sinkt der Druck, erweitern sie sich. Erst wenn die Gefäße in einem bestimmten Hirngebiet bereits maximal dilatiert sind und der Perfusionsdruck noch weiter absinkt, kommt es zur Abnahme des CBF. Gesunde Individuen zeigen eine konstante Gehirndurchblutung bei einem mittleren arteriellen Druck zwischen 60 und 160 mmHg. Über- und unterhalb dieser Blutdruckwerte steigt oder fällt die zerebrale Durchblutung linear (Siegenthaler W., 2006; Lassen N.A., 1970). Bei einem sehr niedrigen Blutdruck sinkt die Durchblutung unter die kritische Schwelle ab. Unterhalb eines CBF von 20 ml/100 g/min sistiert aufgrund des Engergiemangels die synaptische Funktion der Nervenzellen, d. h. es kommt zu neurologischen Ausfällen. Die Ausfälle können jedoch komplett reversibel sein, wenn sich die Durchblutung wieder normalisiert. Unterhalb eines CBF von 10-15 ml/100 g/min kann auch der Strukturstoffwechsel der Nervenzellen nicht mehr aufrechterhalten werden. Bleibt der CBF für etwa 2-10 Minuten unter dieser sogenannten Ischämieschwelle, kommt es zur irreversiblen Zellschädigung. Bei ischämischen zerebralen Infarkten findet sich häufig um einen irreversibel geschädigten Infarktkern mit CBF-Werten unter 10-15 ml/100 g/min ein Randsaum aus Hirngewebe, in dem der CBF durch Kollateralgefäße zwischen 10 und 20 ml/100 g/min gehalten wird – die sogenannte Infarktpenumbra (Wiesmann M., 2005). Ein extrem hoher arterieller Blutdruck durchbricht die Autoregulation (Siegenthaler W. 2006; Lassen N.A. 1970; Strandgaard, 1975). Die obere Grenze für die Autoregulation liegt wahrscheinlich bei etwa 175 mmHg (Levick J.R, 1998).

Die zweite Form der Autoregulation erfolgt über die Blut- und Gewebegase und die Wasserstoffionenkonzentration (pH). Bei Hypokapnie (z.B. Abfall des pCO_2 im Rahmen

einer Hyperventilation) verengen sich die Gefäße und die zerebrale Durchblutung nimmt ab. Steigt der arterielle pCO_2, erweitern sich die Arteriolen und der zerebrale Blutfluss steigt an. Diese Regulation ist sehr empfindlich: eine Inhalation von 5% CO_2 erhöht die zerebrale Durchblutung um 50%, eine Inhalation von 7% CO_2 verdoppelt sie. Der Referenzbereich für $EtCO_2$ für Erwachsene ist bei Männern 35-48 mmHg und bei Frauen 32-45 mmHg (J.R.Levick; 1998).

Eine Änderung des arteriellen pO_2 führt zu einer entgegengesetzten, jedoch geringer ausgeprägten Antwort: Einatmen von reinem Sauerstoff verringert die zerebrale Durchblutung um etwa 13%. Ein nur 10%iger Sauerstoffanteil in der Atemluft bedingt einen Anstieg der Hirndurchblutung um 35% (Siegenthaler W. 2006).

Anders als jedes andere Organ ist das Gehirn jedoch in der Lage, die eigene Blutversorgung durch eine Steuerung des Herzzeitvolumens anderer Organe über das vegetative Nervensystem zu sichern, dabei sind eigene Hirngefäße „befreit“ von der Vasokonstriktion durch den Barorezeptorreflex. Die Durchblutung peripherer Organe (außer dem Herzen) wird nötigenfalls geopfert, um die Durchblutung des Gehirn zu gewährleisten. Ein Beispiel dafür ist die Kompensationsphase aller Schock-Zustände (nach einem Blutverlust, Verbrennung oder kardiogen Schock) – wo es aus verschiedenen Gründen zur akuter Verminderung des intravasalen Gefäßvolumes kommt. Aufgrund einer Aktivierung des Sympathikus kommt es zunächst zu einer Zentralisation des Blutvolumens, d.h. die Versorgung "unwichtiger" Organen wird eingeschränkt zugunsten lebenswichtiger Organe (Herz, Gehirn, Niere). Die Wasserfiltration wird wegen des abfallenden hydrostatischen Druckes verringert. Dies kompensiert teilweise den Volumenmangel. Ein äußerlich sichtbares Zeichen dafür ist die auftretende Blässe infolge der Mangeldurchblutung der Haut beim Schock.

Die cerebrale Perfusion wird durch folgende Faktoren beeinflusst: den cerebralen Perfusionsdruck (CPP), den arteriellen Blutdruck (ABP), den intrakraniellen Druck (ICP) und die zerebrovaskuläre Resistenz (CVRes). Dabei versteht man unter der zerebrovaskulären Resistenz den funktionellen Zustand von Arteriolen der cerebralen Mikrozirkulation. Unter physiologischen Umständen, wenn der intrakranielle Druck im Normbereich liegt (ca. 10 mmHg) wird der CPP angenommen, der er dem arteriellem Blutdruck gleicht. Nach dem Ohm'schen Hämodynamik-Gesetz wird CBF = ABP/CVRes.

1.4 Herzinsuffizienz: Definition und Bedeutung für die Gehirndurchblutung

Die Herzinsuffizienz ist eine häufige, invalidisierende, lebensbedrohliche und für die Gesellschaft teure Erkrankung des Herzens, die durch die Schwächung des Herzmuskels verursacht wird (Rickenbacher P.; 2001; WHO 1995). Aus hämodynamischer Sicht kann sie definiert werden als das Unvermögen des Herzens, bei genügendem Volumenangebot und unter normalen Füllungsbedingungen, Blut mit genügendem Druck in der für den Organismus notwendigen Menge zu fördern. Dabei kommt es früher oder später zur Minderperfusion von verschiedenen Organen. Unter klinischen Gesichtspunkten bedeutet Herzinsuffizienz, dass die Patienten zunächst unter Luftnot und schneller Ermüdbarkeit leiden.

Die akute Herzinsuffizienz entsteht meist durch ausgedehnte Myokardinfarkte, durch Rhythmusstörungen und durch akut auftretende hypertensive Krisen bei einer vorbestehenden eingeschränkten kardialen Auswurfreserve. Eine chronische Herzinsuffizienz kann auch dekompensieren und ein ähnliches Bild wie eine akute Herzinsuffizienz aufweisen. Man spricht von einer Herzinsuffizienz, wenn die Auswurfleistung des Herzens in einem Missverhältnis zu den Bedürfnissen der Organperipherie steht.

Der Schweregrad des Myokardversagens kann daher durch die Differenz zwischen Auswurfsoll und tatsächlicher Herzauswurfsleistung gemessen werden.

Die Normalwerte des Herzschlag- und Herzminutenvolumens gesunder Personen streuen beträchtlich und sind vom Sauerstoffverbrauch, vom Trainingszustand, von der Körpergröße und vom Grad der sympatischen Aktivierung abhängig. Bei der Herzinsuffizienz finden sich in Ruhe häufig normale Herzminuten- und Herzschlagvolumina. Unter Belastungsbedingungen allerdings sind Auswurfsfraktion und Herzzeitvolumina gegenüber den individuellen Sollwerten erniedrigt. Man spricht vom „low output failure“. Belastungstests sind deshalb geeignete Verfahren, um die Leistungsreserve eines Herzens einzuschätzen. Höhere Grade von chronischer Herzinsuffizienz weisen während der körperlichen Belastung nur einen geringen Anstieg des Herzauswurfs auf. Dabei ist der enddiastolische Kammerfühlungsdruck erhöht. Die im Vergleich zu Normalpersonen mangelhafte Steigerung des Herzschlagvolumens wird bis zu einem gewissen Grad durch die gleichzeitige Frequenzsteigerung ausgeglichen. Die Erniedrigung des Herzminutenvolumen führt im Rahmen der normalen Blutdruckregulation zu einer generalisierten arteriolären Vasokonstriktion mit Erhöhung des gesamten peripheren Kreislaufswiderstandes.

Bei gesunden Menschen beträgt der mittlere periphere Strömungswiderstand um 1100-1600 dyn/s/cm^{-5} (J.R.Levick; 1998). Im Zustand der Herzinsuffizienz werden bei der Mehrzahl der Patienten Steigerungen des Gesamtwiderstandes auf mehr als Doppelte dieses Wertes beobachtet, und zwar in umgekehrter Korrelation zur Herzauswurfleistung. Peripherer Widerstand und Herzauswurfleistung bleiben im Zustand der kompensierter chronischen Herzinsuffizienz so fein aufeinander abgestimmt, dass größere Blutdruckabweichungen nicht beobachtet werden. Hochgradige Formen und ein akutes Herzversagen werden durch periphere Vasokonstriktion nicht mehr kompensiert, wodurch

es dann zu einer Abnahme des Blutdruckes kommt. Folge des verminderten Herzminutenvolumens und der peripheren Vasokonstriktion ist eine verringerte Blutversorgung in bestimmten Teilkreisläufen. Dieses Strömungsdefizit der Organperipherie ist durch eine Umverteilung der Herzauswurfleistung in bestimmte Organsysteme bedingt. Von der peripheren Durchblutungsreduktion werden in erster Linie der Nieren und Mesenterialkreislauf, ferner die Hautdurchblutung und schließlich die Muskeldurchblutung betroffen. Die Durchblutung des Gehirns leidet zuletzt (Erdmann E.; 2000).

Eine weite Verbreitung findet die NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz nach Klassifikationskriterien der New York Heart Assotiation (definiert 1928). Die Einteilung von Patienten erfolgt nach individueller Einschätzung der behandelnden Ärzte und erlaubt die Eischätzung des klinischen Schweregrades.

NYHA I: Herzerkrankung ohne körperliche Limitation: alltägliche körperliche Belastung verursachen keine inadäquate Erschöpfung , Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA II: Patienten mit Herzerkrankung und leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit : Keine Beschwerden in Ruhe; alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung , Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA III: Patienten mit Herzerkrankung und höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit : Keine Beschwerden in Ruhe; geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung , Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA IV: Patienten mit Herzerkrankung: Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und oft in Ruhe. (Siegenthaler W., 2006; Schofer J. 1991)

Die wichtigste Untersuchung in der differentialdiagnostischen Abklärung der Herzinsuffizienz ist die Echokardiographie und die Dopplerechokardiographie. Sie erlaubt

Aussagen über Morphologie und Funktion des Herzens und ermöglicht die ätiologische Abklärung valvulärer, myokardialer oder perikardialer Ursachen (Erdmann E., 2000). Mit Hilfe der Echokardiographie kann die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) berechnet werden. LVEF ist der prozentuale Anteil der Austreibungsfraktion am linksventrikulären enddiastolischen Volumen. Normalwert > 65%.

$$LVEF = [(LVEDV – LVESV) / LVEDV] \times 100$$

(LVEDV = LV enddistolisches Volumen, LVESV = LV endsystolisches Volumen, LVEDV – LVESV = LVSV = LV-Schlagvolumen) (Stierle U., 1999)

Verminderung der Ejektionsfraktion bei systolischer Funktionseinschränkung können wie folgt eingeteilt werden: leichtgradig 40-60%; mittelgradig 30-40% und schwer < 30%.
(Pfleger S., 2003)

Wenn bestimmte Annahmen hinsichtlich der Kammerform gemacht werden, kann mit diesen Messungen das Schlagvolumen kalkuliert werden. Das Herzminutenvolumen (HMV) ist definiert als das Blutvolumen, das von einem Ventrikel in einer Minute ausgeworfen wird: es ist ein Produkt aus Schlagvolumen und Herzfrequenz.
Der Normwert für den HMV in Ruhe liegt bei etwa 5,6 l/min. Das HMV bezogen auf die Körperoberfläche ergibt den Herzindex oder cardiac index (CI). Der Normwert für den CI bewegt sich zwischen 2,5 und 4,0 l/min/m^2. Wenn der CI unter 2,0 l/min/m^2 liegt, spricht man von einem Low-output syndrome (LOS). Das LOS geht einher mit einer Unterversorgung des Körpergewebes mit Blut und ist assoziiert mit dem gehäuften Auftreten von Herzversagen (Erdmann E., 2000; Siegenthaler W., 2006).

1.5 Ziel der vorliegenden Arbeit

In der vorliegenden Arbeit soll die Funktion der zerebralen Autoregulation bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz bestimmt werden. Dabei soll der Grad der Herzinsuffizienz durch Ultraschall (Echokardiographisch) und/oder Herzkatheter untersucht werden. Der zerebrale Blutfluss soll mit Hilfe einer extrakraniellen Volumenflussmessung aller vier hirnversorgenden Arterien (ICA und VA) evaluiert werden. Dabei sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie hoch ist CBF bei den Patienten mit Herzinsuffizienz? In dieser Arbeit werden wir die CBF-$EtCO_2$-Korrektur nach Doepp unter Berücksichtigung der gemessenen $EtCO_2$ Werte durchführen (Doepp F.; 2003).

2. Vergleich des CBF bei den Patienten mit oder ohne Arrhythmie.

3. Besteht eine statistische Korrelation zwischen CBF und LVEF, HMV oder $EtCO_2$?

2.Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Alle Patienten wurden über die kardiologische Abteilung (Medizinische Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin) rekrutiert. Bei allen Patienten wurde echokardiographisch oder/und durch Linksherzkatheter die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, das Herzminutenvolumen und das Herzschlagvolumen bestimmt.

Einschlusskriterien:

- alle Patienten befanden sich stationär auf der kardiologischer Station
- bei allen wurde die echokardiographische Untersuchung oder/und ein Linksherzkatheter mit Laevokardiographie durchgeführt
- die Patienten waren nicht kardial dekompensiert

Ausschlusskriterien:

- Stenosen in Artera Carotis Interna (> 50%)
- relevanten ICA-Elongationen, wobei keine CBF-Messung erfolgen konnte
- schwere Untersuchungsbedingungen
- vom Patienten abgebrochene Untersuchung
- zu hohe Carotis-Bifurkation

CBF wurde durch extrakranielle duplexsonographische Untersuchung von beiden ICA und VA bestimmt.

Die folgenden Daten wurden registriert: Geburtsdatum, Größe, Gewicht, BMI,

Geschlecht, Herzfrequenz, endexpiratorischer CO_2 ($EtCO_2$).

Bei allen Patienten wurde der Blutdruck gemessen und der mittlere arterielle Druck (MAD) ausgerechnet.

Der arterielle Mitteldruck lässt sich nach folgender Formel ausrechnen :

$$MAD = \frac{RR_s - RR_d}{2} + RR_d$$ (Siegenthaler W., 2006)

Es wurde auch dokumentiert ob die Patienten einen Sinusrhythmus oder eine Arrhythmie hatten. Aus den kardiologischen Unterlagen (Rechtsherzkatheter bei den Patientn von kardiologischen Intensivstation, Linksherzkatheter und/oder Echokardiographie bei allen anderen) wurden Ejektionsfraktion, Herzminutenvolumen und Herzindex entnommen.

2.2 Messung der Herzparameter

Echokardiographisch wurde die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) berechnet (Pfleger S., 2003). Die LVEF wird prozentual angegeben. Das Schlagvolumen wurde ebenfalls echokardiographisch und/oder lävokardiographisch mittels Links- oder Rechtsherzkatheter gemessen. Das Herzminutenvolumen (HMV) ist definiert als das Blutvolumen, das von einem Ventrikel in einer Minute ausgeworfen wird: es ist ein Produkt aus Schlagvolumen und Herzfrequenz und wird in Liter pro Minute angegeben (HMV=Herzfreuenz × Schlagvolumen). Das Herzminutenvolumen bezogen auf die Körperoberfläche ergibt den cardiac index (CI). Der CI wird in Liter pro Minute pro Quadratmeter Körperoberfläche angegeben.

2.3 Duplexsonographische Untersuchung zur Messung des globalen CBF

Die Untersuchung der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäßen (ICA, VA) erfolgte an Patienten in liegender Position und mit leicht überstrecktem Kopf. Der Untersucher befand sich hinter dem Kopf des Patienten. Die Messung wurde nach einer 10-minütigen Ruhepause begonnen. Für die farbkodierte Untersuchung vom Flussvolumen in beiden Arterien Carotis Interna und beiden Vertebralarterien wurde ein 7.0 MHz Linearschalkopf verwendet. (Toshiba Powerversion 6000, Tokyo, Japan).

Das Blutflussvolumen im Gefäß wurde als Produkt der mittleren Flussgeschwindigkeit und des Gefäßquerschnittes bestimmt. Deswegen mußten diese zwei Größen mit ausreichender Genauigkeit bestimmt werden.

Flußvolumen (m^3/s) = Flußgeschwindigkeit (m/s) x Fläche (m^2)

Die Gefäße (beide ICA und VA) wurden dargestellt. Das Sample Volumen wurde der Größe des Gefäßdurchmessers angepasst.

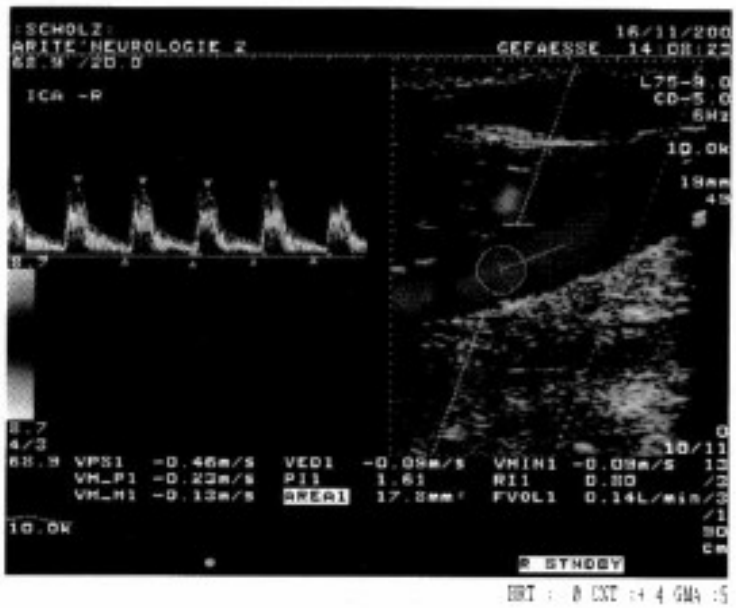


Abbildung: Duplexsonographische Messung des Blutvolumenblusses in einer ICA; bei einer Fläche von 17,8 mm² ergibt sich ein Volumenfluss von 0,14 l/min.

Die Stelle wurde so ausgesucht, dass dort keine Messung störende Turbulenzen auftraten. Da die Fehlermöglichkeiten im farbkodierten Bild aufgrund der geringen Auflösung und möglichen Überstrahlartefakten sehr groß ist (Schöning M., 1996), wurde der Gefässdurchmesser in B-Bild Modus bestimmt. Es wurden dafür zwei Punkte an den gegenüberliegenden Gefäßwänden ausgesucht - auf einer Linie, die perpendikular zur Gefäßlängsachse verlief und innerhalb des Sample Volumens lag. Der Durchmesser wurde vom Gerät als Abstand der zwei Punkte errechnet. Der Querschnitt des Gefässes wurde unter Annahme, dass der Gefäss rund ist automatisch kalkuliert.

Fläche (m^2) = π*[Durchmesser(m)/2]^2 (Wider B., 1999)

Mit der farbkodierten Duplexsonographie wurde die mittlere winkelkorrigierte Flussgeschwindigkeit bestimmt. Zusammen mit dem Gefässquerschnitt ergibt sich nach obengenannter Formel der Blutvolumenfluss.

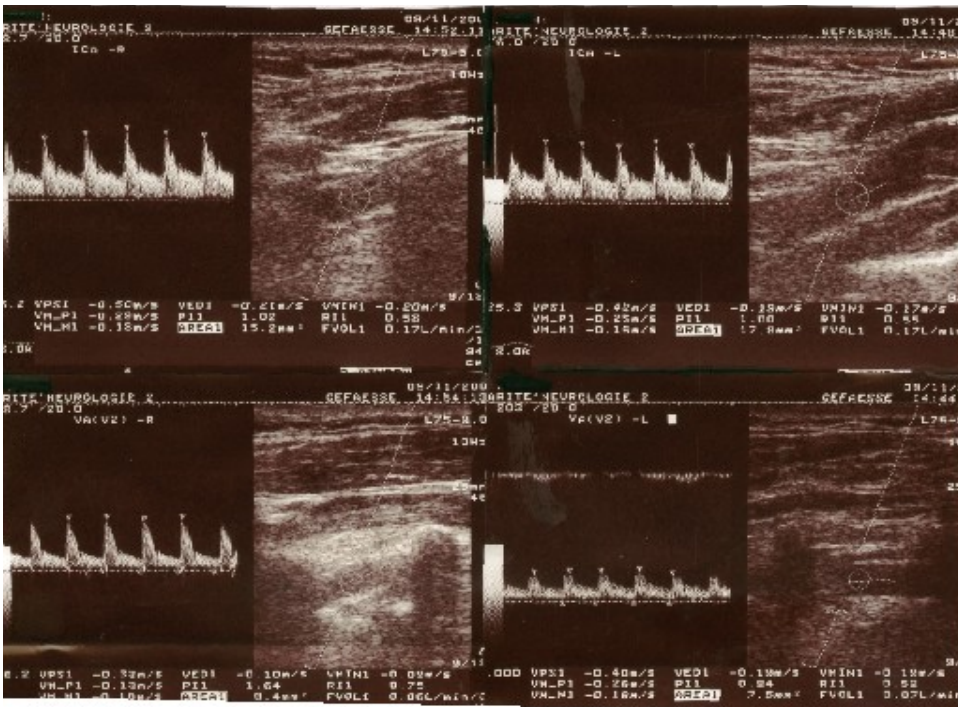


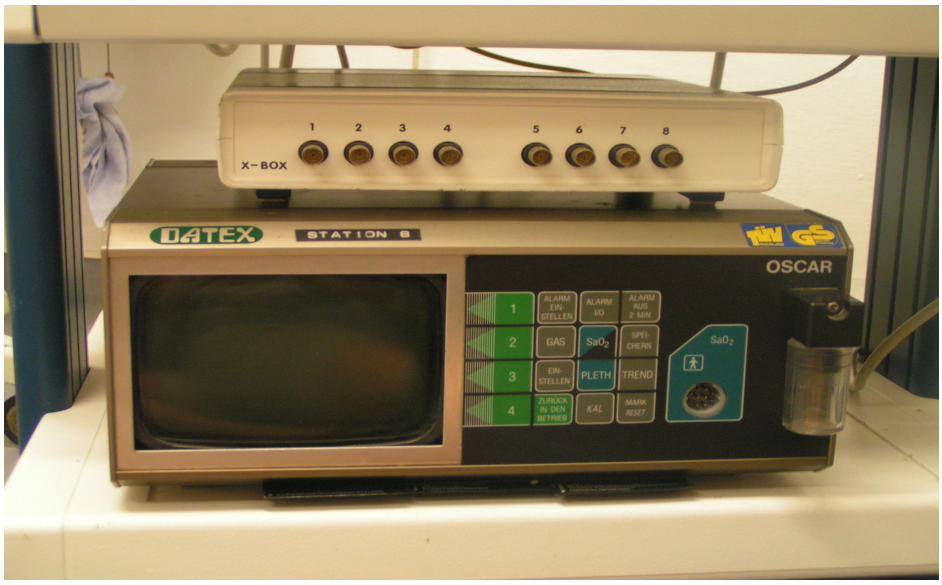
Abbildung: Duplexsonographische Messung des Blutvolumenflusses in beiden IVA (oben): 170 ml/min + 170 ml/min und beiden VA (unten): 6 ml/min + 7 ml/min; globaler cerebraler Blutfluss = 353 ml/min

Das ICA-Blutvolumenfluss wurde mindestens 1,5 cm distal von der Carotisbifurkation bestimmt. Die Vertebralarterien wurden in V2-Segment der VA auf Höhe HWK 5-6 beschallt. Der CBF wurde als Summe der Blutvolumenflüsse aller vier Arterien (beide ICA und VA) berechnet.

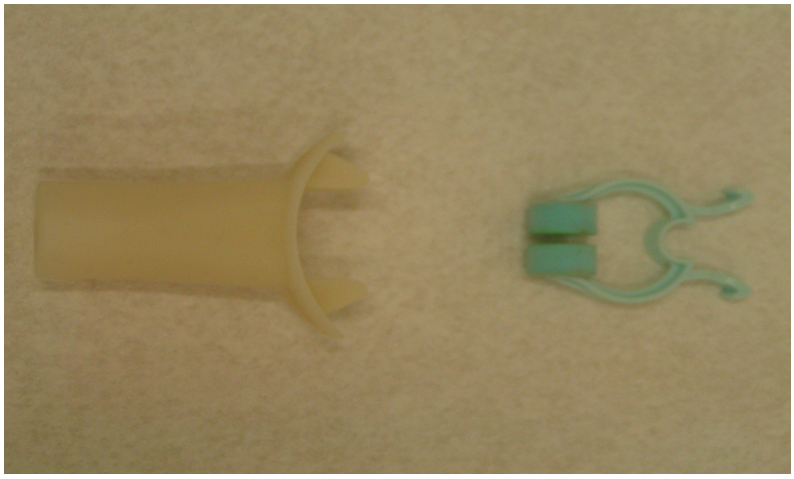
Der Blutflussvolumenfluss von jedem Gefäss wurde basierend auf drei Messungen bestimmt – in die statistische Auswertung unserer Studie wurde der Mittelwert aus den obigen drei Untersuchungen verwendet.

2.4 Die Messung des endexpiratorischen CO_2-Partialdrucks

Die Messung des endexpiratorischen CO_2-Partialdrucks ($EtCO_2$) erfolgte mit DATEX Oscar Oxy Multigas-Monitor (Germany) gleich nach der duplexsonographischen Untersuchung.



Dazu atmete die Patienten über ein T-Mundstück, bei durch Nasenklemme verhinderter Nasenatmung.



2.5 CO_2-CBF-Korrektur

Die von uns gemessene CBF-Werte wurden unter Annahme einer intakten CO_2-Reaktivität korrigiert. Grundlage dafür war die Ultraschallarbeit, in der systematische Untersuchungen mit Hypokapnie einen CBF-Abfall von 24 ml/min oder 3,3% pro 1 mmHg CO_2 zeigten (Doepp F. 2003). Alle CBF-Werte wurden auf einen $EtCO_2$-Wert von 40 mmHg korrigiert

2.6 Statistische Auswertung

Alle gesammelten Daten wurden mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms EXCEL archiviert. Gruppendaten werden als Mittelwert ± Standartabweichung (SDA) eingegeben. Korrelationsanalysen erfolgten mit Test nach Spearman. p Wert < 0,05 wurde als signifikant angenommen. Vergleiche von Mittelwerten wurden mit dem Mann-Whitney-Test durchgeführt.

3.Ergebnisse

Zwischen September und Dezember 2006 wurden in der neurologischen Abteilung des Charite, Campus Mitte, 89 Patienten untersucht. Bei 62 Patienten (Alter 66 ± 13 Jahre) wurde durch CBF-Messung die zerebrale Perfusion bestimmt. Die US-Untersuchung dauerte im Mittel ca. 25 Minuten.

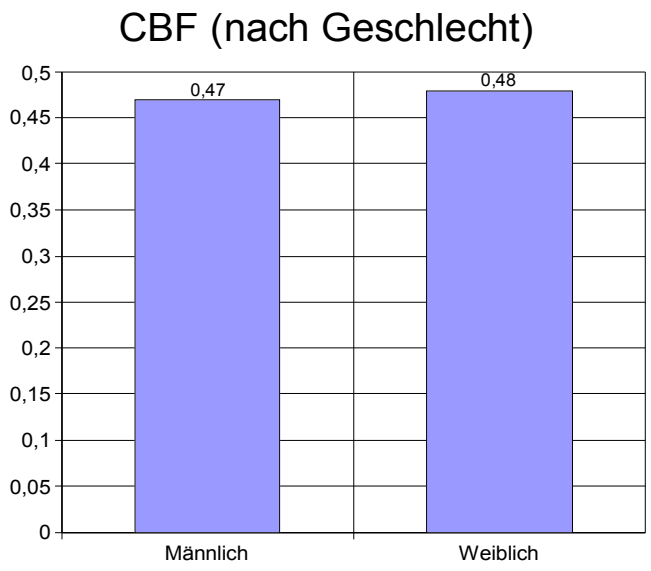
27 Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen. Davon hatten drei Patienten eine ICA-Stenose > 50%; fünf Patienten hatten eine ICA-Elongation, wobei keine exakte Ultraschalluntersuchung mit sicherer Winkelkorrektur möglich war; drei Patienten hatten eine zu hohe Carotisbifurkation; bei sechs Patienten war die CBF-Messung wegen erschwerten Untersuchungsbedingugen (z.B. kurzer Hals, ausgeprägte Adipositas) nicht möglich; 4 Patienten haben die Untersuchung abgebrochen und bei 6 Patienten fehlte eine LVEF Messung.

Aus technischen Gründen (schlechte Schallbedingungen bei Adipositas oder Lungenemphysen, oder fehlende Lävometrie bei den hämodynamisch instabilen Patienten in Linksherzkatheter) haben wir alle drei kardiale Parameter (LVEF, HMV und CI) nur bei 40 Patienten. Bei allen 62 Patienten verfügen wir über die LVEF.

3.1 Anzahl und Geschlecht

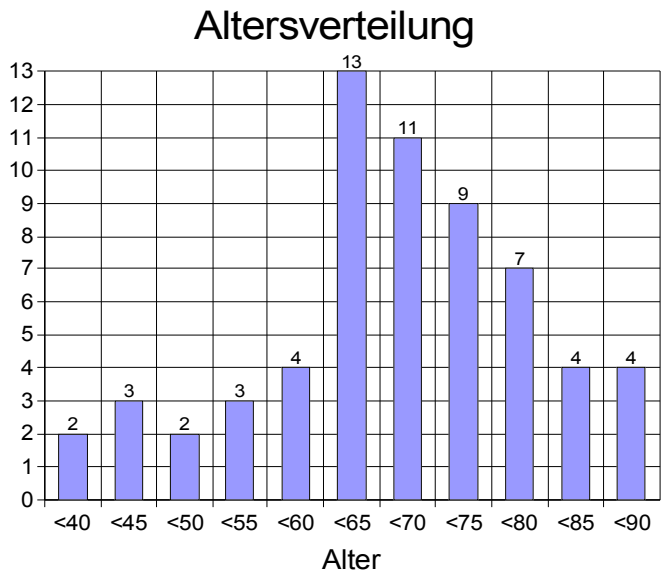
An der Studie haben 62 Patienten teilgenommen, davon 23 Frauen und 39 Männer.

Bei Männern betrug der gemessene CBF (Mittelwert, Standardabweichung) 0.47± 0.08 l/min, bei Frauen 0.48± 0.12 l/min. Der Mann-Whitney Test ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (p=0.971).



In Gruppenvergleich gab es anteilig mehr herzinsuffiziente Patienten unter den Männern als unter den Frauen. Betrachtete man die Anzahl der Patienten mit CI < 2,5 (sofern der Wert verfügbar) so traf es bei 38% der Männer zu und nur bei 29% der Frauen. Bei den Männern hatten 56% der Patienten LFEV < 50%, bei den Frauen waren es 39%.

3.2 Altersverteilung



Das Alter der Patienten lag insgesamt zwischen 25 - 88 Jahren; der Mittelwert und Standardabweichung lag bei 68 ± 12,8 Jahren

3.3 $EtCO_2$-Werte

In unserer Studie lagen die endexpiratorischen Kohlendioxidkonzentrationen während der CBF-Messung zwischen 45 und 26 mmHg. Mittelwert und Standardabweichung betrugen 36 ± 4 mmHg. Wir haben spezifiziert, und CO_2-Werte getrennt bei den Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz gemessen, ggf. LVEF < und > 50%, sowie CI < und > 2.5; dabei fand sich kein signifikanter Unterschied:

a)	LVEF < 50%	$EtCO_2$-Werte	36.0 ± 4.7
	LVEF > 50%	$EtCO_2$-Werte	36.0 ± 3.4
	Mann-Whitney Test:	p= 0.4 – kein statistisch signifikanter Unterschied	
b)	CI < 2.5	$EtCO_2$-Werte	35.5 ± 4.4
	CI > 2.5	$EtCO_2$-Werte	36.0 ± 4.1
	Mann-Whitney Test:	p= 0.5 – kein statistisch signifikanter Unterschied	

3.4 Primärbefunde bei allen Patienten (n = 62)

Messwert	Einheit	Min	Max	Mean/Standardabw.
CBF gemessen	ml/min	263	709	472 ± 93
CBF-CO_2 korrigiert	ml/min	176	639	412 ± 105
LVEF	%	10	79	48 ± 18
Herzfrequenz	-/min	42	96	67 ± 12
BMI*	-	19	44	27 ± 4
MAD	mmHg	62	137	92 ± 16

* Wenn nicht verfügbar, wurde der BMI basierend auf der Dubois-Körperoberflächenformel bestimmt.

Für kleinere Gruppen der Untersuchten waren zudem folgende Daten verfügbar:

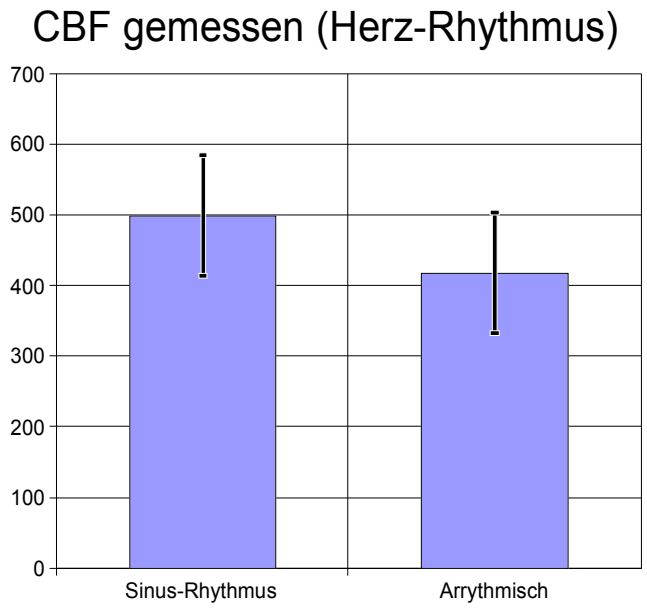
Messwert	Anzahl	Einheit	Min	Max	Mean/Standardabw.
HMV	35	l/min	2.5	10	5.7 ± 2.0
CI	40	l/min/Kg	1.3	5.6	3.0 ± 1.1

Darunter mit CI < 2.5 n=14, mit CI >= 2.5 n=26. HMV wurde zur Bestimmung der Insuffizienz nicht direkt herangezogen. Es wurde immer CI verwendet.

Abhängigkeit des CBF von Herzrhythmus

Von 62 Patienten hatten 42 einen Sinusrhythmus, die verbleibended 20 Patienten hatten Vorhofflimmern. Bei arrythmischen Patienten war der gemessene CBF niedriger (von 290 bis 570 ml/min, mean 418 ± 80 ml/min) als bei den Patienten mit Sinusrhythmus (von 263 bis 709, mean 499 ± 88 ml/min, Mann-Whitney $p<0.002$). Ähnliches ist auch bei CO_2

korrigierten Ergebnissen zu beobachten: arrythmisch CBF von 204 ml/min bis 607 ml/min (mean 350 ± 100 ml/min); rythmisch CBF von 176 ml/min bis 639 ml/min (mean 441 ± 95 ml/min) Mann-Whitney p<0.001.



Auch LVEF und HMV waren bei Patienten mit Sinusrhythmus höher (sehe Tabelle unten, n.s. - nicht signifikant)

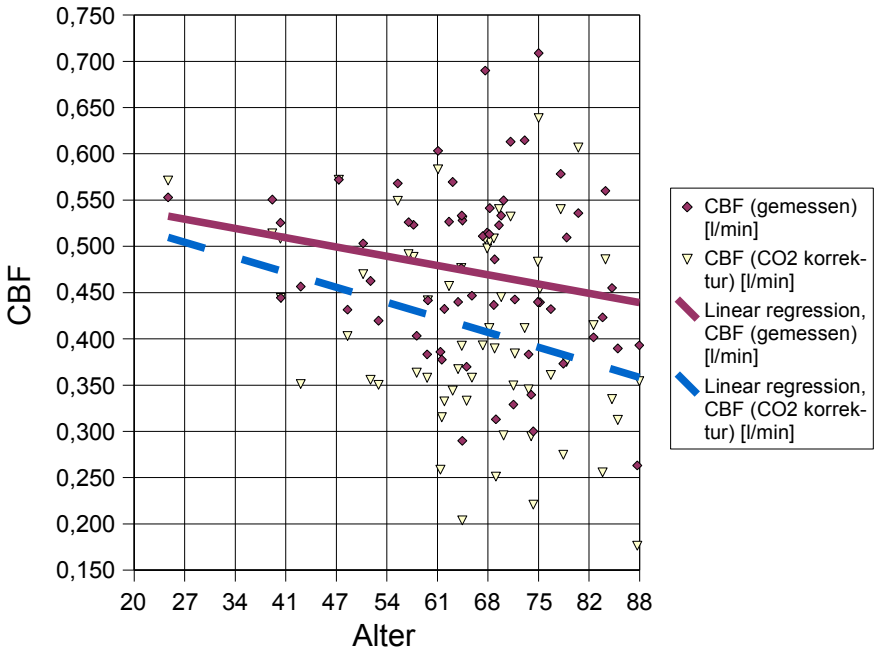
Messwert	Einheit	Arrhythmisch (mean± SD)	Rhythmisch (mean± SD)	Mann-Whitney test
CBF gemessen (s.o.)	ml/mm	417 ± 80	499 ± 88	p=0.002
Herzfrequenz	1/min	71.4 ± 12.9	64.8 ± 10.8	p=0.080 (n.s.)
MAD	mmHg	87.5 ± 13.0	93.7 ± 16.5	n.s.
BMI	%	27.6 ± 4.0	26.7 ± 4.6	n.s.
LVEF	%	38.2 ± 18.0	52.3 ± 16.7	p=0.006
HMV	l/min	4.1 ± 1.5	6.4 ± 1.8	p=0.002

3.5 Korrelationen

3.5.1 Abhängigkeit des CBF vom Alter

Die Abbildung unten stellt die Abhängigkeit des nativ gemessenen und $EtCO_2$ korrgierten CBFs vom Alter der Patienten dar. Für gemessenen CBF besteht eine fallende Tendenz mit k= -0.19 und p=0.138 (nach Spearman), für CO_2-korrigierten CBF ist der k=-0.223 und p=0.068.

Die Auswertung der Daten der Patienten mit Sinusrhythmus und Arrhythmie ergab:

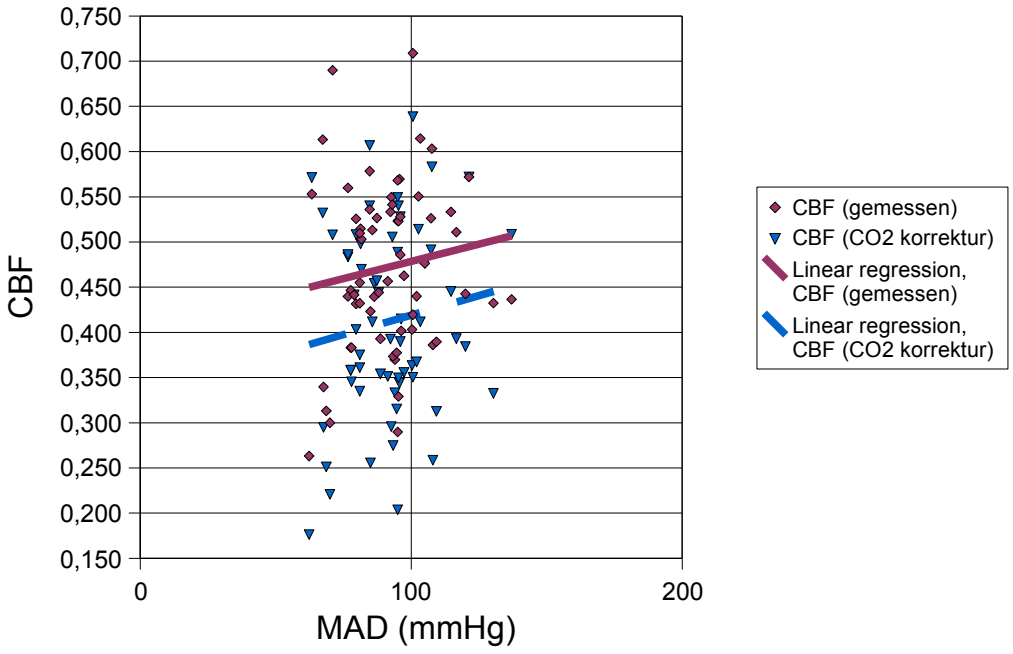


Arrhythmisch: k = 0,124; p = 0,588 und nach $EtCO_2$-Korrektur k = 0,024, p = 0,916

Rhytmisch: k = 0,020; p = 0,898 und nach $EtCO_2$-Korrektur k = 0,210, p = 0,179. Damit besteht keine signifikante Korrelation zwischen CBF und dem Alter der Patienten.

3.5.2 Abhängigkeit des CBF vom mittleren arteriellen Blutdruck (MAD)

Die Abhängigkeit des CBF vom MAD ist auf der folgenden Abbildung dargestellt.



Für gemessene CBF beträgt der K-Wert = 0.125 mit p=0.33 (nach Spearman). Für CO_2 korrigiertes k=0.1, p=0.435. Damit besteht keine Korrelation zwischen CBF und MAD.

Die Auswertung der Daten der Patienten mit Sinusrhythmus und Arrhythmie ergab:

Arrhythmisch: k = 0.096; p = 0.675 und nach CO_2-Korrektur k = 0.050, p = 0,826

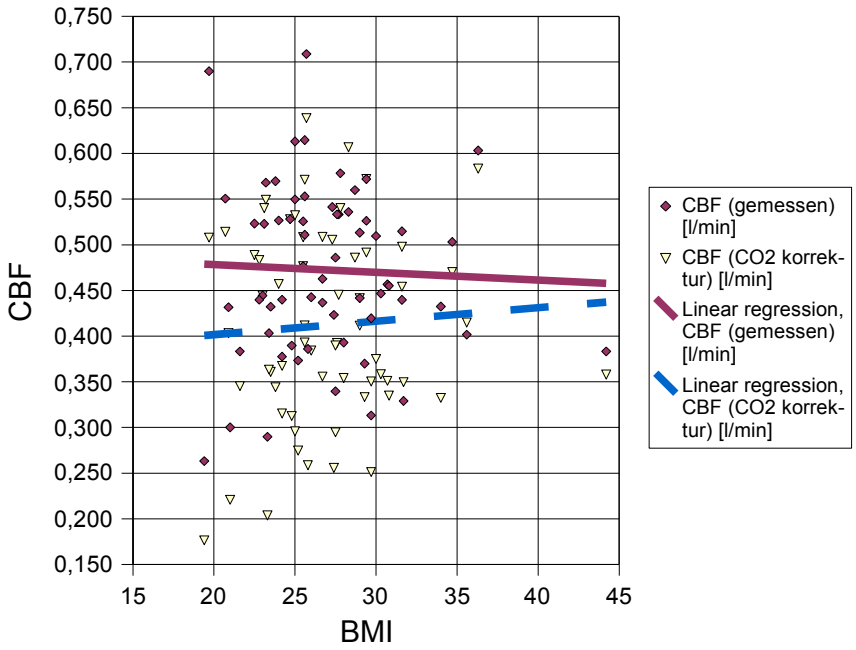
Rhytmisch: k = 0.025; p = 0.872 und nach CO_2-Korrektur k = 0.041, p = 0,793

Damit besteht keine statistisch signifikante Korrelation zwischen CBF und MAD.

3.5.3 Abhängigkeit des CBF vom Body-Mass-Index (BMI)

CBF gemessen: k=-0.02, p=0.87

CBF CO_2-korrigiert: k= 0.01, p=0.94



Es besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen CBF und BMI.

Die Auswertung der Daten der Patienten mit Sinusrhythmus und Arrhythmie ergab:

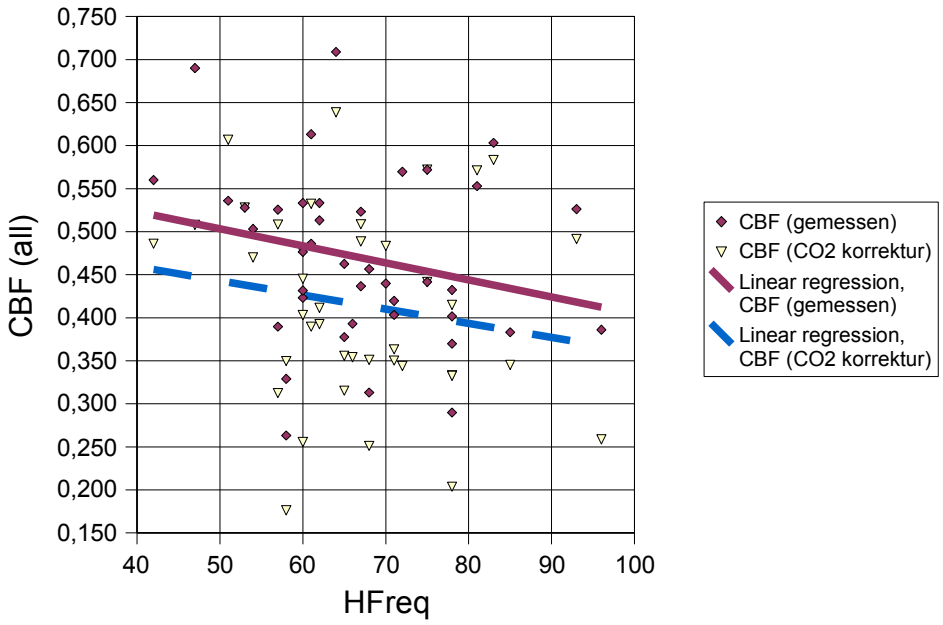
Arrhythmisch: k = 0.158; p = 0.649 und nach CO_2-Korrektur k = 0.250, p = 0.277

Rhythmisch: k = 0.037; p = 0.811 und nach CO_2-Korrektur k = 0.031, p = 0.842

Damit besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

3.5.4 Abhängigkeit des CBF von der Herzfrequenz

Die untere Abbildung stellt die Abhängigkeit des CBF von der Herzfrequenz dar. Es besteht eine fallende Tendenz (je höher die Herzfrequenz, desto niedriger der CBF). Der Korrelationskoeffizient (Spearman) für gemessenen CBF beträgt k=-0.219 mit p=0.09 und für CO_2-korrgierten CBF k=-0.199 mit p=0.12, also keine statistische Signifikanz.



Die Auswertung der Daten der Patienten mit Sinusrhythmus und Arrhythmie ergab:

Arrhythmisch: k = -0.305; p = 0.183 und nach CO_2-Korrektur k = -0.364, p = 0.113

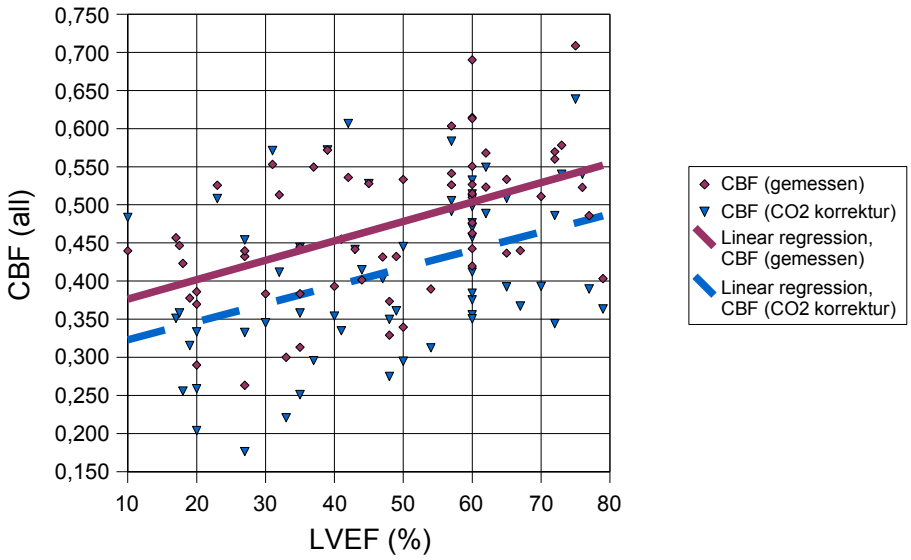
Rhythmisch: k = 0.021; p = 0.893 und nach CO_2-Korrektur k = -0.104, p = 0.507

Damit besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

3.5.5 Abhängigkeit des CBF vom LVEF :

CBF gemessen: $k = 0.479$, $p < 0.001$

CBF CO_2-korrigiert: $k = 0.418$, $p = 0.001$



Es besteht eine statistisch signifikante Korrelation zwischen CBF und LVEF.

Die Auswertung der Daten der Patienten mit Sinusrhythmus und Arrhythmie ergab:

Rhythmisch: $k = 0.335$; $p = 0.032$ und nach CO_2-Korrektur $k = 0.282$, $p = 0.07$

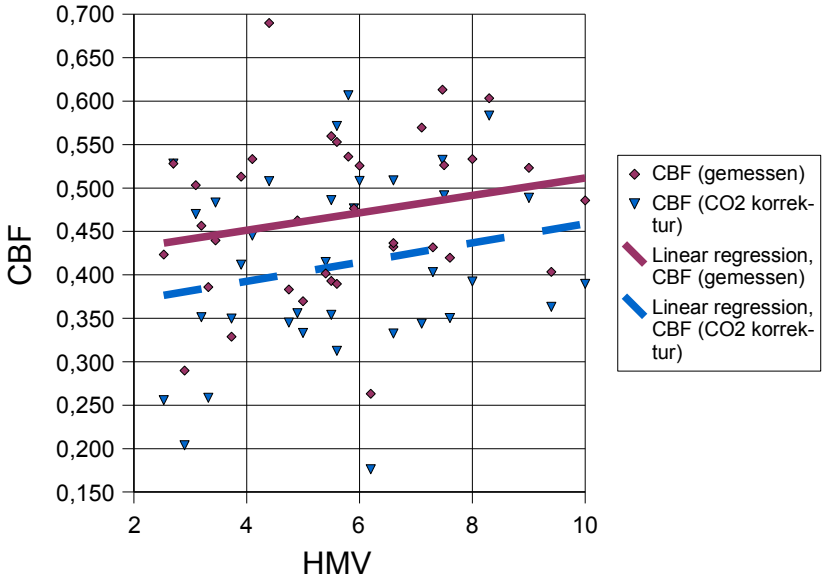
Arrhythmisch: $k = 0.269$; $p = 0.240$ und nach CO_2-Korrektur $k = 0.262$, $p = 0.254$

Für das Gesamtkollektiv ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen LVEF und CBF. In der Gruppenanalyse zeigt sich, daß dieser Zusammenhang vor allem für die Patienten mit Sinusrhythmus gilt.

3.5.6 Abhängigkeit des CBF von HMV

CBF gemessen: k = 0.246, p=0.15

CBF CO_2-korrigiert: k = 0.228, p=0.18



Es besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen CBF und HMV.

Die Auswertung der Daten der Patienten mit Sinusrhythmus und Arrhythmie ergab:

Arrhythmisch: k = 0.336; p = 0.288 und nach CO_2-Korrektur k = 0.445, p = 0.159

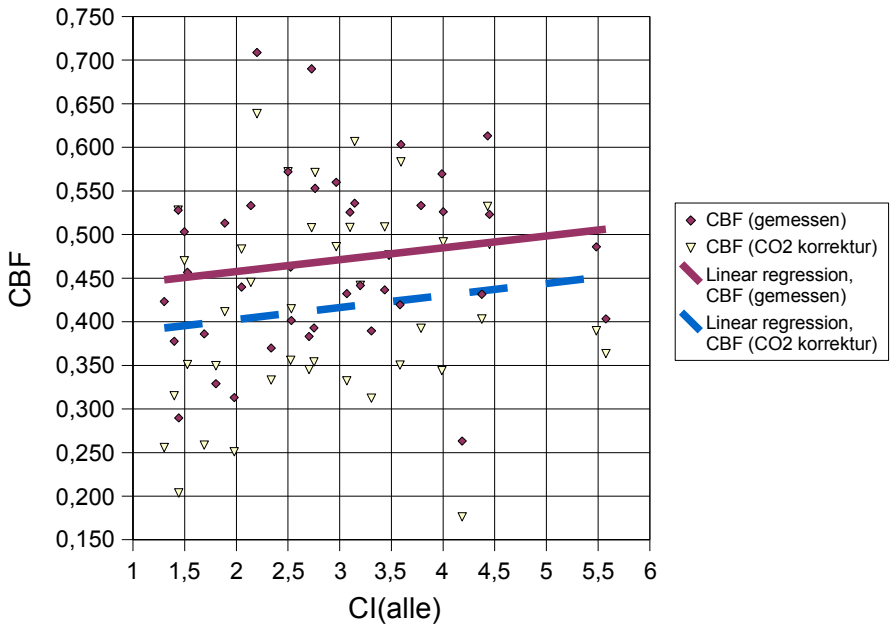
Rhythmisch: k = -0.004; p = 0.982 und nach CO_2-Korrektur k = -0.638, p = 0.760

3.5.7 Abhängigkeit des CBF vom Cardiac Index (CI)

Gesamtabhängigkeit (alle Patienten)

CBF gemessen: k= 0.239, p=0.13

CBF CO_2-korrigiert: k= 0.221, p=0.17



Die Auswertung der Daten der Patienten mit Sinusrhythmus und Arrhythmie ergab:

Arrhythmisch: k = 0,382; p = 0,227 und nach CO_2-Korrektur k = 0,482, p = 0,128

Rhythmisch: k = -0,039; p = 0,849 und nach CO_2-Korrektur k = -0,119, p = 0,569

Damit ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang.

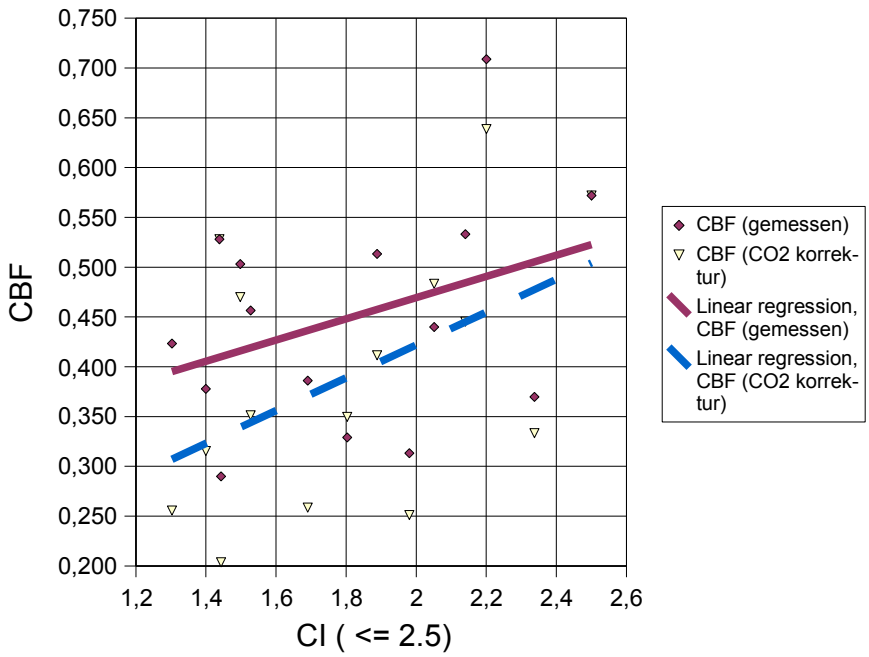
Analyse des Zusammenhanges für Patienten mit CI < 2.5 und CI > 2.5:

Abhängigkeit des CBF von CI , für Patienten mit CI < 2.5

CBF gemessen: k=0.345, p=0.2

CBF CO_2-korrigiert : k=0.468, p=0.08

Damit besteht ein deutlicher Trend bei CO_2-korrigiertem CBF, jedoch nicht signifikant.

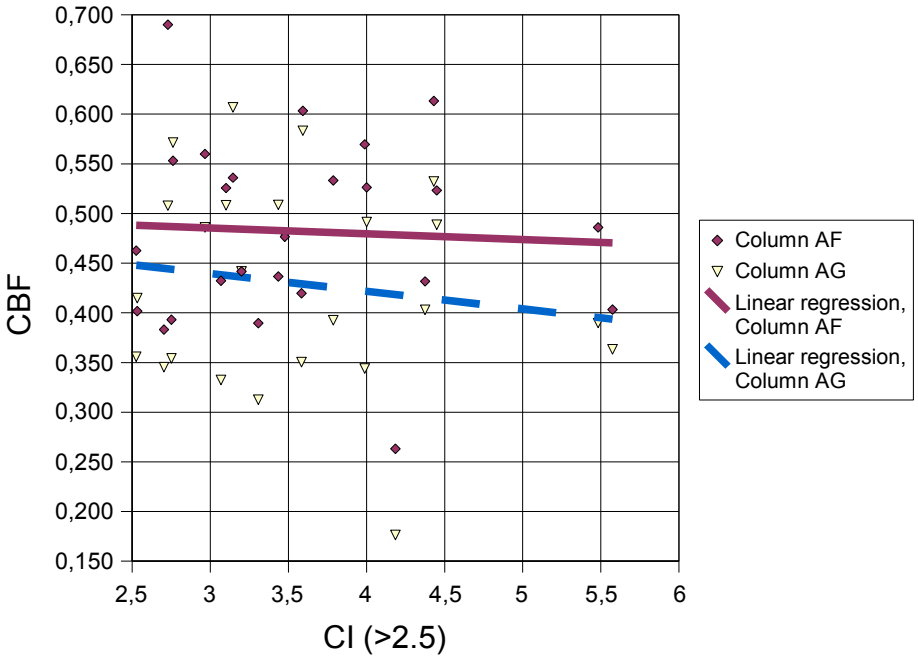


Abhängigkeit des CBF von CI , für Patienten mit CI > 2.5

CBF gemessen: k= 0.09, p=0.95

CBF CO_2-korrigiert: k=-0.01, p=0.66

Damit besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen CBF und CI für Patienten mit CI > 2.5



4.Diskussion

4.1 Klinische Bedeutung

In den letzten 30 Jahren wird in den westlichen Ländern eine stetige Zunahme der Inzidenz und Prävalenz der Herzinsuffizienz beobachtet. Das Syndrom der Herzinsuffizienz geht nicht nur mit einer hohen Mortalität und Morbidität einher, sondern verursacht auch enorme Kosten (Rickenbacher P., 2001). Die chronische Herzinsuffizienz kann das Endstadium verschiedener kardiovaskulärer Grunderkrankungen wie koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt, arterielle Hypertonie u.a. sein. Die Herzinsuffizienz ist eine Multisystemerkrankung mit Beeinträchtigung der Funktion vor allem von Herz, Kreislauf, Nieren und Skelettmuskulatur. Aus hämodynamischer Sicht kann sie definiert werden als das Unvermögen des Herzens, bei genügendem Volumenangebot und unter normalen Füllungsbedingungen, Blut mit genügendem Druck in der für den Organismus notwendigen Menge zu fördern.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt in der Ermitlung des CBF von herzinsuffizienten Patienten. Mehr als jedes andere Organ hängt das Hirn von der adäquaten Versorgung mit oxygeniertem Blut ab. Im Grunde ist die Behinderung der Organperfusion das Hauptmerkmal der Herzinsuffizienz. Anderseits wird die Konstanz der zerebralen Perfusion durch die Autoregulation sichergestellt. Aber ist die Autoregulation auch ausreichend effektiv bei den herzinsufizienten Patienten? Die klinische Untersuchung von den Patienten mit chronischen Herzkrankheiten decken oft neurologische Symptomatik wie Schwindel, Gedächtnisschwäche auf, was auf eine verminderte Hirnperfusion hindeuten könnte (Gruhn N , 2001). Bei kardialen Erkrankungen mit erheblich reduzierter Pumpleistung sowie mit deutlicher Beeinflussung des arteriellen Mitteldruckes wurde eine

oligämisch-hypoxische Gefährdung des Gehirns postuliert (Hagendorff A., 1994).

4.2 Vergleich der CBF-Messergebnisse mit physiologischen Werten in der Literatur

Wir haben 62 Patienten aus der kardiologischen Abteilung der Charité Mitte untersucht. Die LVEF unserer Patienten variierte von 10 bis 79%. Wir haben ultrasonographisch den globalen CBF in beiden ICA und beiden VA bestimmt. Der Volumenfluss in jeder Arterie wurde als Produkt aus den gleichzeitig gemessenen winkelkorrigierten Flussgeschwindigkeiten und der Gefäßquerschittsfläche kalkuliert. Die g-CBF-Werte betrugen 263-709 mL/min oder 472 ± 93 mL/min; nach CO_2-Korrektur betrugen g-CBF-Werte 176-639 mL/min oder 412±105 mL/min. Unsere CBF-Werte, verglichen mit anderen ultraschallbestimmten CBF-Werten von gesunden Probanden waren deutlich niedriger: so berichtet Schöning über 701 ± 104 mL/min (Schöning M.,1994), Dörfler berichtet über 630 ± 97 mL/min (Dörfler, 2000), Doepp misst CBF-Werte von 737 ± 100 mL/min (Doepp F, 2003) und Schreiber berichtet über 733 mL/min (Schreiber SJ, 2005). Auch verglichen mit CBF Ergebnissen ermittelt durch andere Verfahren sind unsere CBF-Werte niedriger: so berichtet Steiger über 700 mL/min, gemessen mit CT (Steiger, 1993), Waldemar über 756 mL/min, gemessen mit SPECT (Waldemar, 1991). Keiner der oben genannten Autoren schloß jedoch Patienten mit einer Herzinsuffizienz ein.

Eine systematische Untersuchung unter Einschluss der Patienten mit Herzinsuffizienz führe Choi durch (Choi B.-R. et al, 2006). Er untersuchte 52 Patienten mit einer LVEF unter 35% und eine Kontrollgruppe von 10 gesunden Probanten im vergleichbaren Alter (41 ± 11 Jahre bei den Kranken, 39 ± 13 Jahre bei den Gesunden). Er fand den g-CBF bei herzinsuffizienten Patienten mit 40 ± 4 mL/min/100g und bei gesunden deutlich höhere 49 ± 3 mL/min/100g.

Der Einschluss der herzinsuffizienten Patienten könnte also einer der Gründe sein, daß unsere Ergebnisse niedriger lagen, als in den Studien an gesunden Probanten. Weitere Gründe wären Herzrhythmusstörungen (nicht eingeschlossen bei allen Autoren) und hohes Alter (68 ± 13). Auch ein systematischer Messfehler ist möglich.

Tabelle a: Publizierte global-CBF-Werte von den gesunden Erwachsenen, bestimmt durch verschiedene Methoden.
Der CBF/100 g-Wert wurde unter der Annahme eines durchschnittlichen Hirngewichtes von 1400 g berechnet.
(Valdueza J.M., 2008,Seite 61)

Autoren	Methode	Globale CBF mL/min	CBF/100g mL/min	Alter Jahre
Kashimada et al. 1995	MRI	694	50	54 (19-76)
Buijs et al. 1998	MRI	616 ± 143	44	50 (19-88)
Waldemar et al. 1991	SPECT	756	54 ± 9	21 - 83
Schöning et al. 1994	Ultraschall	701 ± 104	50	35 ± 12
Dörfler et al. 2000	Ultraschall	630 ± 97	45	43.4 (20-80)
Scheel et al. 2000	Ultraschall	657 ± 120	47	20 - 85
Doepp et al. 2003	Ultraschall	737 ± 100	53	45 ± 19

Tabelle b: Unsere Untersuchung und publizierte global-CBF-Werte von den herzinsuffizienten Patienten.

Autoren	Methode	Globale CBF mL/min	CBF/100g mL/min	Alter Jahre
Schwartzmann 2009	**Ultraschall**	**472 ± 93**	**34**	**68 ± 13**
Choi et al. 2006	Angiographie		40 ± 4	41 ± 11

4.3 Vergleich mit gedruckten Quellen

Eine eindeutige Korrelation des CBF mit dem Alter und Geschlecht finden viele Autoren, die CBF mit Hilfe des Ultraschalls untersucht haben (Weskott HP, 1997; Morgalla M., 2006; Eicke BM., 2002). Eicke hat eine duplexsonographische Volumenflussmessung in den beiden CCA und VA durchgeführt – er fand heraus, dass die Männer 15% höhere Volumenflüsse im Vergleich zu den Frauen haben (Eicke BM, 2002). In unserer Arbeit gab es keinen deutlichen CBF-Unterschied zwischen Männern und Frauen, wobei man feststellen muss, dass es anteilig mehr herzinsuffiziente Männer (38%) als Frauen (29%) gab.

Weskott beschreibt einen signifikanten zerebralen Volumenfluss-Abfall (US-Messung in beiden CCA) im Alter. Er berichtet über einen Blutvolumenfluss von 456 mL/min in der 3. Altersdekade und einen Abfall des Volumenflusses auf 370 mL/min bei den Senioren über 70 Jahren (Weskott HP; 1997). Obwohl nicht direkt vergleichbar (2 x CCA vs. 2 x ICA + 2 x VA): das mittlere Alter unserer Patienten lag bei 68 und der CBF bei 472 mL/min. Die Ultraschallmessungen in beiden ICA und beiden VA ergaben eine signifikante CBF-Reduktion im Alter – es wurde über einen CBF-Abfall um 3,2 ml/min pro Jahr berichtet (Morgalla M., 2006). Morgalla fand, dass der g-CBF bei gesunden Patienten im Alter von 61-85 Jahren bei 592 ± 95 mL/min liegt. Auch andere Autoren berichten über einen altersabhängigen CBF-Abfall (Eicke BM, 2002; Dörfler P., 2000). In unserer Arbeit fanden wir keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter und dem CBF, es könnte allerdings daran liegen, dass in unserer Studie vorwiegend ältere Patienten untersucht wurden.

Niedrigere CBF-Werte bei den Älteren könnten damit zu tun haben, dass die Menschen

im Alter oft eine diastolische Funktionsstörung haben. Eine weitere hämodynamische Besonderheit bei älteren Menschen ist eine reduzierte vaskuläre Compliance in Kombination mit erhöhten Blutdruckwerten und niedrigeren HMV-Werten (Epstein FH, 1992; Weskott HP; 1997). Eine weitere Ursache eines CBF-Abfalls im Alter könnte die senile Hirnatrophie mit Reduktion des Bedarfes an Hirnperfusion sein (Waldemar G., 1991).

In Rahmen einer breiten Blutdruckspanne ist der CBF von den Veränderungen des arteriellen Blutdruckes unabhängig: nur nach einem bedeutendem und rapidem Blutdruckabfall (auf die Hälfte des Normwertes und niedriger) erreicht der CBF kritische Werte (< 60%) - dann treten klinische Zeichnen der Hirnhypoxie auf (Lassen N., 1959). Weskott fand keinen Unterschied zwischen CBF-Werten bei gesunden Probanden und Probanden mit asymptomatischen arteriellen Hypertonie (Weskott HP; 1997). Auch in der Arbeit von Doepp fand sich keine Korrelation zwischen arteriellem Blutdruck und CBF (Doepp F., 2003). Wir konnten keine signifikante Abhängigkeit zwischen arteriellem Blutdruck und CBF beobachten.

Wir konnten keine Korrelation zwischen CBF und BMI finden.

Wir fanden keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem CBF und der Herzfrequenz, allerdings konnten wir eine fallende Tendenz feststellen. Diese Tendenz ist allerdings nur bei arrhythmischen Patienten zu beobachten. In den Studien an gesunden Erwachsenen blieb der CBF mit dem Anstieg der Herzfrequenz unverändert (Weskott HP; 1997), was unseren Erkenntnissen entspricht.

In unserer Studie fand sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen CBF und

LVEF (k = 0.418; p < 0.001). Es bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen CBF und HMV sowie CI. Allerdings wurde bei Probanden mit CI < 2.5 nach CO_2 Korrektur eine starke Tendenz zur CBF Abfall bei niedrigeren CI Werten beobachtet (k=0.498; p=0.08). Wesentlicher Grund hierfür dürfte die Größe des Patientenkollektives sein. Während für LVEF 62 Messungen zur Verfügung standen, waren es bei CI nur 40, davon 14 mit CI < 2.5 . Es sind weitere Studien mit mehr Herzinsuffizienten Probanden nötig, um die eventuell vorhandene Korrelation aufzuzeigen.

Die Korrelation zwischen HMV und CBF ist in der Literatur sehr umstritten. Mehrere frühere Arbeiten berichten über normale zerebrale Perfusion bei den Patienten mit kompensiertem Herzleiden dank zerebraler Autoregulation (Lassen N., 1959). In der US-basierten Arbeit von Eicke fand sich keine Korrelation zwischen dem Blutfluss in den beiden Arterien Carotis communis und der LVEF oder dem HMV (Eicke B.M., 2001).

Anderseits zeigten die Studien an Kaninchen mit Adriamycin induzierter Kardiomyopathie eine positive Korrelation zwischen Herzinsuffizienz und CBF (Wanless RB., 1987). Hagendorff untersuchte r-CBF mittels ^{133}Xenon-Technik bei Patienten mit Kardiomyopathie, mit schweren Aortenstenosen und Aorteninsuffizienzen (Hagendorff A., 1994). Im Vergleich zu den altersentsprechenden Kontrollgruppen (gesunde Probanden) bestand bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie eine Reduktion der r-CBF um 15%, bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose um 6% und bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappeninsuffizienz um 22% (Hagendorff A., 1994). Gruhn untersuchte den r-CBF mittels ^{133}Xenon-Technik bei Patienten mit schwerer chronischen Herzinsuffizienz. Er fand eine CBF-Reduktion von 31% verglichen mit Kontrollgruppen im gleichen Alter; es zeigte sich ausserdem ein deutlicher CBF-Anstieg bei den Patienten nach einer erfolgreichen Herztransplantation. Diese Arbeit legte nah, dass der CBF bei

den Patienten mit Herzinsuffizienz Stadium NYHA III-IV deutlich, aber auch reversibel reduziert ist (Gruhn N., 2001). Vergleichbare Ergebnisse liefert Choi, der den g-CBF bei 52 Patienten mit LVEF < 35% gemessen hat. Im Vergleich zur Kontrollgruppe waren die CBF-Werte um 19% reduziert. In der Studie von Choi wurde eine signifikante Korrelation zwischen g-CBF und NYHA-Stadium der Herzinsuffizienz, Dauer der Erkrankung, Serumspiegel des Natriuretischen Peptids des B-Typs, frühdiastolischen Geschwindigkeit über die Mitralklappe, frühdiastolische koronargeschwindigkeit, Vorhofflimmern und Druck in der Arteria pulmonalis festgestellt. Choi und Hagendorff fanden jedoch keinen Zusammenhang zwischen LVEF und CBF (Choi BR, 2006; Hagendorff A., 1994).

Wir haben festgestellt, dass unsere Patieten im Sinusrhythmus signifikant (p=0.002) höhere CBF-Werte (499 ± 80 ml/min) als arrhythmische Patienten (419± 88) hatten. Man muß aber anmerken, dass im Vergleich zu den Patienten im Sinusrhythmus die Patienten mit Arrhythmie auch niedrigere Herzfunktionsparameter hatten (niedriger war LVEF, HMV und CI) und sie waren tachykarder.

Auch Hagendorff berichtet über eine signifikante Reduktion der Hirndurchblutung bei Patienten mit Schwankungen der Pulsamplitude in Rahmen von absoluten Arrhythmien bei Vorhofflimmern und häufigen Extrasystolien (Hagendorff A., 1994). Aktuelle Studien zeigen, dass die zerebrovaskulären Komplikationen bei Patienten mit absoluter Arrhythmie bei Vorhofflimmern nicht nur durch embolische Ursachen (Siegenthaler W, 2006), sondern möglicherweise auch durch CBF-Reduktion verursacht worden sind (Petersen P, 1989). Petersen hat mit der 133-Xenon-Methode den r-CBF bei den Patienten mit Vorhofflimmern ohne Beeinträchtigung der Pumpleistung einen Tag vor der Kardioversion, einen Tag nach der Kardioversion und 30 Tage nach der Kardioversion bestimmt. Er hat einen deutlichen CBF-Anstieg nach der Kardioversion bei den Patienten

mit Sinusrhythmus registriert. Eine frühere Arbeit von Levy ergab ebenfalls eine CBF-Reduktion um 13% bei den Patienten mit chronischem Vorhofflimmern im Alter zwischen 51 und 65 im Vergleich zu einer Kontrollgruppe im gleichen Alter mit Sinusrhythmus (Levy S, 1980).

Die Bedeutung des CO_2 als einer der stärksten Vasodilatatoren im Gehirnkreislauf wurde in vielen Studien hervorgehoben (J.R. Levick, 1998 ; Gibbs E.L 1935; Lassen N.A.; Severinghaus J.W.,1967; Shalit M.N., 1967; Sokoloff L., 1960; Agnoli A, 1968). Die Referenzbereich für CO_2 liegt für Männer bei 35-48 mmHg (4,67-6,40 kPa) und für Frauen bei 32-45 mmHg (4,27-6,00 kPa)(J.R. Levick, 1998). Unter Hypokapnie versteht man einen herabgesetzten Kohlendioxid-Partialdruck im arteriellen Blut. Eine Hypokapnie entsteht zum Beispiel im Rahmen einer Hyperventilation durch vermehrte Abatmung von CO_2.

Schon als es noch keine quantitativen Messmethoden für die Gehirndurchblutung gab, wurde die CO_2 -Wirkung – z.B. durch Beobachtungen am geöffneten Tierschädel – beschrieben (Wolff H.G , 1930). Die Abhängigkeit des CBF vom CO_2-Ausstoß wurde in mehreren Studien an gesunden Probanden und auch an Patienten mit Herzkrankheiten nachgewiesen (Doepp F., 2003 und Petersen P., 1989).

In unserer Studie betrugen die endexpiratorischen Kohlendioxidkonzentrationen während der Hirndurchblutungmessung 36.04 ± 4.04 mmHg und es gab keinen wesentlichen Unterschied diesbezüglich zwischen Patienten mit oder ohne Herzinsuffizienz.

2003 hat Doepp und Mitarbeiter den globalen CBV bei den gesunden Probanden während

Normokapnie und während Hypokapnie verglichen (Doepp F., 2003). In der Arbeit von Doepp wurde CBF genau so wie bei uns ultrasonographisch gemessen. Unter kontrollierter Hypokapnie fand sich ein statistisch signifikanter CBF-Abfall von 746 ± 85 auf 546 ± 77 ml/min -das ergab einen statistisch relevanten Abfall von CBF von – 24 ml/min oder 3,3 % pro 1 mmHg Pa CO_2. Der beschriebene Effekt wurde in unserer Studie insofern berücksichtigt, als wir eine CO_2-Korrektur des g-CBF durchfahrten. Als «normierter» endexpiratorischer CO_2-Wert wurde von uns ein Wert von 40 mm Hg festgelegt. Bei individuellen etCO_2-Abweichungen wurde eine CBF-Korrektur durchgeführt. Der gemessene CBF-Wert wurde gemäß der oben genannten Relation um den Betrag Abweichung x 3,3% korrigiert.

Es ist unbekannt ob die zerebrale Autoregulation via CO_2 bei den Patienten mit schweren chronischen Herzleiden vollständig erhalten bleibt. In der Arbeit von Georgiadis wurde zerebrovaskuläre Reaktivität bei 50 Patienten mit verschiedenen Herzerkrankungen analysiert – alle Patienten zeigten eine reduzierte zerebrovaskuläre Reaktivität im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es wurde auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen zerebrovaskulärer Reaktivität und LVEF nachgewiesen. In der Arbeit von Georgeadis wird suggeriert, dass die Fähigkeit zur arteriellen Dilatation bei Hyperkapnie bei den Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz ausgereizt ist (Georgiadis D., 2000).

Theoretisch induziert eine chronische Herzinsuffizienz eine physiologische Aktivierung des Sympathikus und des Renin-Angiotensin-Systems – dies sind zentrale neurohormonelle Mechanismen, die für Aufrechterhaltung der Herzfunktion sorgen. Die Aktivierung des Sympatikus führt auch zur Herzfrequenzzunahme und bewirkt eine Steigerung des arteriellen Gefässtonus (Rickenbacher P, 2001; Hagendorff A., 1994). Bei Patienten mit

verminderter Herzleistung scheint sowohl die Verminderung des HMV als auch die Aktivierung vasopressorischen Reflexe infolge der chronischen Hypotonie eine geringfügige Abnahme der Hirndurchblutung zu bewirken. Manche Tierexperimente demonstrieren, dass der Plasmakonzentrationsanstieg von vasoaktiven Peptiden den CBF beeinflussen kann. So wurde bei anästhesierten Ratten die CBF-Reduktion nach der Gabe von Endothelin-1 nachgewiesen (Macrae IM, 1993). James beobachtet einen 50%-gen CBF-Anstieg nach der Sympatikotomie bei gesunden anästesierten Pavianen (James IM, 1969). Den Einfluss des Sympatikotonus erforschte auch Heistad – er berichtet über eine CBF-Reduktion nach der Stimulation von Sympatikus bei anästhesierten Affen. Die gleiche Stimulation bei den Katzen produziert keine Veränderung des CBF (Heistad DD, 1978). Man könnte spekulieren, dass die Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz insgesamt eine Kombination aus reduziertem Blutdruck und gesteigerter neurohomoneller Aktivität haben, welche durch die zerebrale Autoregulation nicht kompensiert werden kann (Gruhn N., 2001). Es sind weitere Studien notwendig um festzustellen, ob die Grenzen der
zerebralen Autoregulation bei den Patienten mit Herzinsuffizienz anders als bei den Gesunden sind.

Bei kardialen Grunderkrankungen mit einer Verminderung des HMV können infolge zerebraler Minderperfusion neurologische Symptome einer globalen transienten Ischämie auftreten. Unspezifische Symptome wie Schwindel, Ermüdbarkeit, Konzentrationsschwäche und Kopfschmerzen werden häufig (vor allem in Verbindung mit Herzrhythmusstörungen) beobachtet . Verwirrtheitszustände und Synkopen sind seltener zu beobachten (Hagendorff A., 1994).

4.4 Mögliche Fehlerquellen

4.4.a. Körperposition während der CBF-Messung

Die Duplexsonographische Untersuchungen (CBF) wurden in liegender Position durchgeführt. Es ist nicht auszuschließen, dass Patienten mit einer Herzinsuffizienz in aufrechter Haltung noch niedrigere CBF-Werte aufweisen.

4.4.b. Nicht alle Nebenerkrankungen waren bekannt

Es ist bekannt, dass viele Krankheiten einen Einfluß auf CBF haben. Hätten unsere Patienten eine ausgeprägte Hirnatrophie, eine zerebrale Mikroangiopathie oder eine zerebrale arterieovenöse Malformationen oder ein schweres Cor pulmonale, würde es unsere Ergebnisse beeinflussen. Schwere pulmonale Erkrankungen mit ausgeprägtem Cor pulmonale, begleitet von Hyperkapie und Hypoxie gehen mit einer Erhöhung des CBF einher (Lassen N., 1959). Alle Prozesse die mit der Veränderung der intrakraniellen Vaskularität (dies umfasst Anzahl, Durchmesser, Länge und gegensätzliche Gefäß-verbindungen) einhergehen, haben einen Einfluss auf den CBF (Lassen N., 1959). Bei den chronisch degenerativen ZNS-Erkrankungen kommt es ebenfalls zu einer Veränderung der zerebrovaskulären Resistenz. Dabei ist der Abfall der Hirnvaskularität vermutlich durch die Reduktion von Anzahl der Gefäße und Veränderung derer Grösse verursacht – ein Prozess, bei dem auch arteriosklerotische vaskuläre Krankheiten eine Rolle spielen könnten (Lassen N., 1959). Mehrere Autoren beschreiben reduzierte CBF-Werte bei Patienten mit demenziellen Erkrankungen und Hirnatrophie (Eicke BM, 2002; Schreiber SJ, 2005; Waldemar G., 1991); es wurde über den Anstieg von Flußvolumen bei Patienten mit arterieovenösen Malformationen berichtet (Lin HJ, 1994). Keiner unserer Patienten hatte klinische Zeichen einer Demenz oder zerebraler kognitiver Störung, eine formale Prüfung, bzw. Eine zerebrale Bildgebung mittels CCT oder MRT erfolgte jedoch nicht.

4.4.c. Medikamente

In unserer Arbeit haben wir die von den Patienten eingenommenen Medikamente nicht berücksichtigt. Die früheren Arbeiten gehen davon aus, dass vasoaktive Medikamente nur sehr wenig den CBF beeinflussen. Sie wirken eher indirekt über Blutdruck und arterielle CO_2 (Lassen N., 1959). Die gleiche Arbeit von Lassen zitiert aber Tierexperimente, bei denen eine direkte zerebrale Vasodilatation durch systemische Gabe von Nitroglycerin nachgewiesen wurde. Es wurde ein CBF-Anstieg bei herzinsuffizienten Patienten nach der Gabe von ACE-Hemmern beobachtet (Rajagopalan MA, 1984). Wanless hat den Effekt von Captopril, Isosorbiddinitrat und Dobutamin auf Kaninchen mit Adriamycin-Kardiomyopathie untersucht: er fand heraus, dass Isosorbiddinitrat und Dobutamin keine Wirkung auf die Hirnperfusion aller Tieren haben (gesunder und herzkranker). ACE-Hemmer führen zur CBF-Reduktion bei der Kontrollgruppe, hat aber keine Wirkung bei den herzinsuffizienten Kaninchen (Wanless RB, 1987).

Mehrere Medikamente können eine Wirkung auf die zerebrale Zirkulation haben - so beispielsweise vasoaktive Substanzen wie Calziumkanallenblocker, Alpha- und Betamimetika, serotoninaktive Substanzen, Nitroglycerin (Eicke BM, 2002).

4.4.d. Duplexsonographische CBF-Messfehler

Aktuell gibt es mehrere Möglichkeiten den CBF zu beurteilen: elektromagnetische Flussmeter, computertomographische Metode mit ^{133}Xenon, mehrere ultraschallbasierte Methoden (pulsatiles Doppler, Kombination zwischen A-Mode Doppler mit Dopplerelementen). Das SPECT (single photon emission compound tomography) ist auch eine Weiterentwicklung der Xenon-Methode zur Abschätzung der regionalen Durchblutung (Eicke BM, 2002).

In unserer Arbeit wurde der CBF duplexsonographisch gemessen. Dabei werden die

Flußgeschwindigkeit und die Fläche mittels Ultraschall gleichzeitig gemessen.

Dieses Verfahren beinhaltet eine Reihe möglicher Fehlerquellen:
Falsche Winkelkorrektur: eine ± 2° Winkelfehler verursacht eine 10%-Veränderung am Volumenfluss. Atmungsabhängige Bewegung der Gefäße: wenn man die Geschwindigkeit in Zentrum des Gefässes misst, und das Gefäss sich während dieser Zeit bewegt. Zum Beispiel eine 1mm-Bewegung eines 8mm-Durchmesser-Gefäßes verursacht einen 10%gen Volumenflußfehler; eine 2 mm-Bewegung des gleichen Gefäßes verursacht einen 30%gen Volumenflußfehler.
Falsche Durchmesser oder Flächenbestimmung: eine automatische Berechnung der Gefäßflächen fand bei uns unter der Annahme statt, dass die Gefäße rund sind. In der Realität sind die Gefäße, insbesonder im Bereich der Caritisbiffurkation jedoch nicht zirkular – das ist unter anderem der Grund, warum wir den Durchmesser der ICA 1,5 cm distal der Carotisbiffurkation gemessen haben. Ein turbulenter Fluss ist auch eine mögliche Fehlerquelle – deswegen ist eine genaue Volumenflussbestimmung in stenosierten oder elonierten Gefäßen nicht möglich (Eicke BM, 2002).

Voraussetzung für eine korrekte Bestimmung der Flussgeschwindigkeit ist allerdings ein ausreichend großes Messvolumen über dem gesamten Gefäßdurchschnitt und eine exakte Winkelkorrektur. In unserer Studie wurde der Mittelwert der Geschwindigkeit automatisch vom Gerät ausgegeben. Somit ergibt sich, dass eine Fehlbestimmung der Flussgeschwindigkeit, z.B. Durch unzureichende Genauigkeit der vom Ultraschall-Gerät verwendeten automatischen Höllkurve oder des manuell ermittelten Durchmessers des Gefässes zu Ungenauigkeiten bei der Messung des Blutvolumenflusses im Gefäß und damit auch ungenauen CBF-Werten führen kann. Dieser Fehler ist jedoch methodenbedingt, und muss akzeptiert werden. Gegebenfalls bedeutet dies, dass eine Erhöhung der Patientenzahl klarere Ergebnisse bringt.

5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung des Einflusses einer reduzierten Herzpumpleistung auf den CBF. Der CBF wurde duplexsonographisch in externen hirnversorgenden Gefäßen bestimmt und mit LVEF, CI, HMV, Alter, BMI, Geschlecht und MAD korreliert.

1. Die CBF-Werte unserer Patienten lagen nativ bei 472 ± 93 ml/min, CO2-korrigierte CBF-Werte lagen bei 412 ± 105 ml/min und damit deutlich niedriger. Im Vergleich mit anderen Studien zum CBF an herzinsuffizienten Patienten lagen unsere Ergebnisse in einem ähnlichen Bereich .

Unsere Hypothese ist, dass die Kombination aus hohem Lebensalter unserer Patienten und deren Herzerkrankung im wesentlichen zu diesen Ergebnissen führen.

2. Wir haben g-CBF Werte der Patienten mit und ohne Arrhythmie verglichen. Der g-CBF, aber auch die LVEF und das HMV waren bei den Patienten mit Arrhythmie signigfikant niedriger als bei den Patienten mit Sinusrhythmus.

3. Unter Berücksichtigung der gemessenen $EtCO_2$-Werte und anderer Faktoren, wie Blutdruck, BMI, Herzfrequenz, LVEF, HMV, CI ergab sich für den Parameter LVEF, jedoch nicht für das HMV oder den CI ein signifikanter Zusammenhang. Die lediglich für einen Outputparameter positiven Korrelationsergebnisse sind am ehesten auf eine im Gegensatz zu HMV und CI hinreichende Patientenkollektivgröße zurückzuführen. Insgesamt ergeben unsere Daten dennoch Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Herzauswurfleistung und CBF im Sinne einer Erschöpfung der zerebralen Autoregulation

bei Vorliegen einer ausgeprägten Herzinsuffuzienz in Kombination mit einer Arrythmia absoluta.

6.Anlage (Daten)

GESCHL	Alter	BMI	Blutdruck (mmHg)	Herzfrequenz	Rhythmus	ET CO2	LVEF [%]	HMV [l/min]	CI (combined)	CBF (gemessen)	CBF (CO2 korrektur)
m	83	27,4	117/69	60	arrhythmisch	28	18	2,53	1,3	0,423	0,256
m	62	24,2	134/75	65	rhythmisch	35	19		1,4	0,378	0,315
m	64	24,7	140/74	53	rhythmisch	40	45	2,7	1,44	0,528	0,528
m	64	23,3	125/80	78	arrhythmisch	31	20	2,9	1,44	0,290	0,204
w	51	34,7	105/70	54	arrhythmisch	38	60	3,1	1,5	0,503	0,470
w	43	30,7	128/73	68	arrhythmisch	33	17	3,2	1,53	0,457	0,351
m	62	25,8	144/90	96	arrhythmisch	30	20	3,32	1,69	0,386	0,259
w	71	31,7	158/64	58	arrhythmisch	41,9	48	3,73	1,8	0,329	0,350
m	68	29	125/66	62	rhythmisch	34	32	3,9	1,89	0,513	0,412
m	69	29,7	98/54	68	arrhythmisch	34	35		1,98	0,313	0,251
m	75	22,8	110/60	70	arrhythmisch	43	10	3,45	2,05	0,440	0,483
m	70	27,7	150/97	60	rhythmisch	35	50	4,1	2,14	0,533	0,445
w	75	25,7	142/80	64	rhythmisch	37	75		2,2	0,709	0,639
m	65	29,3	120/81	78	arrhythmisch	37	20	5	2,34	0,370	0,333
w	48	29,4	156/104	75	rhythmisch	40	39		2,5	0,572	0,572
m	52	26,7	130/81	65	rhythmisch	33	60	4,9	2,53	0,463	0,356
m	82	35,6	137/76	78	arrhythmisch	41	44	5,4	2,53	0,402	0,415
w	73	21,6	120/57	85	rhythmisch	37	30	4,75	2,7	0,383	0,345
w	68	19,7	99/57	47	rhythmisch	32	60	4,4	2,73	0,690	0,508
m	88	28	136/65	66	rhythmisch	37	40	5,5	2,75	0,393	0,354
m	25	25,6	90/50	81	rhythmisch	41	31	5,6	2,76	0,553	0,571
m	84	28,7	114/58	42	rhythmisch	36	72	5,5	2,97	0,560	0,486
m	62	34	175/108	78	rhythmisch	33	27	6,6	3,07	0,432	0,332
m	40	25,5	109/65	57	rhythmisch	39	23	6	3,1	0,526	0,508
w	80	28,3	126/64	51	arrhythmisch	44	42	5,8	3,15	0,536	0,607
m	60	29	105/66	75	rhythmisch	40	43		3,2	0,442	0,442
m	86	24,8	146/91	57	rhythmisch	34	54	5,6	3,31	0,390	0,312
m	69	26,7	189/111	67	rhythmisch	45	65	6,6	3,44	0,437	0,509
w	64	25,5	137/89	60	rhythmisch	40	60	5,9	3,48	0,477	0,477
m	53	29,7	128/87	71	rhythmisch	35	60	7,6	3,58	0,420	0,350
m	61	36,3	151/86	83	rhythmisch	39	57	8,3	3,59	0,603	0,583
m	64	27,6	127/75	62	rhythmisch	32	65	8	3,79	0,533	0,393
m	63	23,8	127/80	72	arrhythmisch	28	72	7,1	3,99	0,570	0,344
w	57	29,4	140/91	93	rhythmisch	38	57	7,5	4	0,526	0,491
w	88	19,4	95/46	58	rhythmisch	30	27	6,2	4,18	0,263	0,176
w	49	20,9	107/66	60	rhythmisch	38	47	7,3	4,38	0,432	0,403
w	71	25	102/50	61	rhythmisch	36	60	7,47	4,43	0,613	0,532
m	58	22,5	131/77	67	rhythmisch	38	62	9	4,45	0,523	0,489
w	69	27,5	132/78	61	rhythmisch	34	77	10	5,48	0,486	0,390
w	58	23,4	131/85	71	rhythmisch	37	79	9,4	5,58	0,403	0,363
m	68	27,3	137/71	56	rhythmisch	38	57			0,541	0,506
m	68	31,6	118/63	68	rhythmisch	39	60			0,515	0,498
w	74	27,5	101/51	73	arrhythmisch	36	50			0,340	0,295
w	79	30	123/60	60	rhythmisch	32	60			0,510	0,375
m	66	30,3	103/65	85	arrhythmisch	34	17,5			0,447	0,358
w	63	24	136/63	93	arrhythmisch	36	60			0,527	0,457
m	39	20,7	140/84	83	rhythmisch	38	60			0,551	0,514
m	85	30,8	117/63	60	arrhythmisch	32	41			0,455	0,335
m	70	25	130/74	69	rhythmisch	26	37			0,550	0,296
w	73	25,6	138/86	54	rhythmisch	30	60			0,615	0,412
w	78	25,2	126/77	76	arrhythmisch	32	48			0,373	0,275
m	75	31,6	123/68	45	rhythmisch	41	27			0,440	0,454
m	69	23,1	134/76	73	rhythmisch	41	76			0,523	0,540
m	76	23,5	117/63	60	arrhythmisch	35	49			0,432	0,361
w	72	26	170/95	60	arrhythmisch	36	60			0,443	0,384
m	78	27,8	120/67	54	rhythmisch	38	73			0,578	0,540
m	60	44,2	109/62	54	rhythmisch	38	35			0,383	0,358
m	40	23	120/72	64	rhythmisch	40	35			0,444	0,444
w	74	21	98/56	89	arrhythmisch	32	33			0,300	0,221
w	64	24,2	132/87	66	rhythmisch	35	67			0,440	0,367
m	67	25,6	138/106	66	rhythmisch	33	70			0,511	0,393
m	56	23,2	133/76	64	rhythmisch	39	62			0,568	0,549

7.Literaturverzeichnis

Agnoli A., Bozzao L., Nardine M., Battistini N., Fieschi C., Adaptation of cerebral blood flow during induced chronic normoxic respiratory acidosis. In: Betz E., Wüllenweber R. (Eds.), Pharmakologie der lokalen Gehirndurchblutung. Werk Verlag München 1968 215-220

Bell BA Early study of cerebral circulation and measurament of cerebral blood flow. In: Wood J.H. (ED.), Cerebral blood flow. Physiologic and clinical aspects. Mc Graw Hill Book company New Yorck / St. Louis / San Franzisco u.a. (1987) 3-16

Brust JCM. Circulation of the Brain. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (edc.). Principles of Neural Science, 4th. ed. Neu York: McGraw-Hill 2000; pp.1302-1316

Choi Bong-Ryong, Kim JS, Park KM, Lee CW; Factors associated with decreased cerebral blood flow in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2006 May 1;97(9):1365-9.

Doepp F., Schreiber S.J., Brunecker P. und Jose M. Valdueza, J of cerebral Blood Flow, Ultrasonographische Begutachtung der zerebrale Blutvolumen (cerebral blood volume = CBV) von gesunde Erwachsene. 2003 23:972-977

Dörfler P., Puls I., Schliesser M., Mäurer M., Becker G.; Measurement of cerebral blood flow volume by extracranial sonography.J Cereb Blood Flow Metab. 2000 Feb;20(2):269-71.

Dumke P.R., Schmidt C.F., Qantitative measuraments of cerebral blood flow in the

macaque monkey. Am. J. Physiol. 138 (1943) 421-431

Duus P. Neurologisch-topische Diagnostik. Anatomie, Physiologie, Klinik. Thieme Verlag Stuttgart / New York (1987) S. 413

Eicke B.M.., J. v. Schlichting, Mohr-Kahaly S., et Co.; Lack of association between carotid artery volume blood flow and cardiac output.; J Ultrasound Med 20: 1293-1298, 2001

Eicke B.M., Tegeler C.H., Ultrasonic uantification of blood flow volume, J. Neuroimaging, 2002, 12(2): 144-7

Epstein FH; Age in the cardiovascular System N Engl J Med; 1992 327: 1735-1739

Erbel R., Brennecke R., Goerge G., Mohr-Kahaly S., Möglichkeiten und Grenzen der zweidimensionalen Echokardiographie in der quantitativen Bildanalyse. Z. Kardiol 78 131-142 (1989)

Erdmann E., Klinische Kardiologie Krankheiten des Herzens, des Kreislauf und der herznahhen Gefäße Springer-Verlag 2000 S. 584, 603)

Georgiadis D, Sievert M. , Cencetti D, Uhlmann F, Krivokuca M, Zierz S. and Werdan K Cerebrovascular reactivity is impaired in patients with cardiac failure. European Heart Journal 2000 21(5):407-413

Gibbs E.L., Lennox W.G., Changes in human cerebral blood flow consequent on the

alteration in blood gases. Am. J. Physiol. 111 (1935) 557-563

Gruhn N., Fin S., Larsen FS., Boesgaard S., Knudsen GM., Mortensen SA., Thomsen G., Aldershvile J. Cerebral blood flow in patients with chronic heart failure befor nad after heart transplantation. Stroke. 2001; 32:2530

Golenhofen Klaus, Basislehrbuch Physiologie. Lehrbuch. Kompendium. Fragen und Antworten. 3. Auflage 2005. S. 223-244. 2007

Von Haller A., Opera minora. Sectio IX. Experimenta ad motum cerebri a refluxu sanguinis natum latine reddita. Tomus Primus. Francisci Grasset Lausanne (1962) 131-147

Hagendorff A., Dettmers C., Wirtz P., Pizzulli L. Und Co.; Die zerebrale Durchblutung bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie sowie bei Aortenklappenfehlern. Z. Kardiol 83: S. 859-863; 1994

Hardesty WH, Roberts MD, et. co.; Studies of carotid-artery blood flow in man; The new England journal of medicine; 263:944-946; 1960

Heistad DD, Marcus ML, Gross PM: Effects of sympathetic nerves on cerebral vessels in dog, cat and monkey. Am J Physiol 1978; 235: H544-H552

Ingvar D.H., Cortical state of excitability and cortical circulation. In: Jasper H.H. (Ed), Reticular formation of the Brain. Little Brown and Co. Boston (1957) 381-408

James IM, Millar RA, Purves MJ: Observations on the extrinsic neural control of cerebral

blood flow in the baboon. Circ Res 1969; 25: 77-93

Jensen Paul Über die Blutversorgung des Gehirns. Pfluegers Archiv European 103 (1904) 171-195

Kivelitz D: Funktionelle Herzbildgebung mit der Magnetresonanztomographie. Ventrikuläre Funktion und signalverstärkte Bildgebung mittels aktiver Stents Assessment of cardiac function with magnetic resonance imaging. 2006. Habilitationschrifft.

Kogure K., Scheinberg P., Reinmuth O.M., Fujishima M., Busto R., Regional cerebral blod flow in dogs. Local and remote effect of carbon dioxide. Arch. Neurol. 22 (1970) 528-540

Lambertsen C.J., Semple S.J.G., Smyth M.G., Gelfand R., H+ and pCo2 as chemical factors in respiratory and cerebral circulatory control. J Appl. Physiol. 16,1 (1961) 473-484

Langenfelf H., Burrows G., Kochbuch Internistische Intensivmedizin. Das pragmatische Kompendium der gesamten internistischen Intensivmedizin. Zweite Auflage. S. 58

Lassen N.A., Wahl M., Deetjen P., Thurau K., Ingvar D.H., Regulation of cerebral arteriolar diameter by extracellular pH variations in the perivascular fluid. In: Ross Russel R.W., Brain and blood flow. Proceedings of the fourth international symposium on the regulation of cerebral blood flow. Pitman medical and scientific publishing company London (1970) 174-177

Levick J.R. , Physiologie des Herz-Kreislauf-Systems deutsche Ausgabe 1998 – S. 291-297

Levy S., Stern S., Melamed E., Cooper G., Keren A., Levy P. (1980) Effect of cronic atrial fibrillation on regional cerebral blood flow. Stroke 11: 35-38

Lin HJ, Yip PK, Liu HM, et al: Noninvasive hemodynamic classification of carotid-cavernous sinus fitulas by duplex carotid sonography, J. Ultrasound Med 13: 105-113, 1994

Macrae IM, Robinson MJ, Graham DI, Reid JL; Endothelin-1-induced reductions in cerebral blood flow: dose dependency, time course, and neuropathological consequences. J Cereb Blood Flow Metab.1993 Mar;13(2):276-84.

Morgalla M., Will B., Duffner F., Grote EH Estimation of cerebral blood flow trough color duplex sonography of extracranial vessels in healthy adults; Poster; Zentralbl Chir. 1995;120(7):536-43.

Petersen P., Kastrup J., Videbaeck R., Boysen G., Cerebral flow befor and after Cardioversion of atrial fibrillation. J of Cerebral blood Flow and Metbolism, 1989; 9:422-425

Pfleger S., Metzger F., Haase, Kompendium Echokardiographie, Wissenschaftliche Verlagsgeseltschaft mbH Stuttgart 2003: 27-35

Ponte ., Purves M.J., The role of the carotid body chemoreceptors and carotid sinus baroreceptors in the control of cerebral blood vessels. J. Physiol. 237 (1974) 315-340

Rajagopalan MA, Reine MA, Cooper R, et.co.: Changes in the cerebral blood flow in the patients with severe congestive cardiac failure before and after captopril treatment. Am J.

Med 76:86-90, 1984

Rappaport H., Bruce D., und Langfitt T The Effect of lowered cardiac output on the cerebral blood flow in Cerebral circulation & Metabolism edited by Langfitt Thomas L. and co., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1975

Rickenbacher P; Herzinsuffizienz: Epidemiologie,Pathophisiologie. Swiss Medical Forum Nr. 1/2 10. Januar 2001

Schofer J., Mathey D. Herzinsuffizienz. Fortschritte in der Therapie. Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York 1991: 2-13

Schöning M, Walter J, Scheel P (1994) Estimation of cerebral blood flow through color duplex sonography of the carotid and vertebral arteries in healthy adults. Stroke 25: 17-22

Schreiber SJ, Doepp F et. Co; Ultrasonographic measurement of cerebral blood flow, cerebral circulation time and cerebral blood volume in vascular and Alzheimer's dementia. J Neurol. 2005 252 (10): 1171-7

Von Schulten M.W. Untersuchungen über den Hirndruck mit besonderer Rücksicht auf seine Einwirkung auf die Circulationsverhältnisse des Auges. Arch. Klin. Chir. (1885) 455-490, 733-762, 947-988

Severinghaus J.W., Lassen N.A., Step hypocapnia to separate arterial from tissue $PaCO_2$ in the regulation of cerebral blood flow. Circ. Res. 20 (1967) 272-278

Siegenthaler Walter, Blum Hubertus E.; Klinische Pathophysiologie; 9. Auflage; 2006; Georg Thieme Verlag Stuttgart New York; Seiten 1080-1089

Shalit M.N., Reinmuzh O.M., Shimojyo S., Scheinberg P, Carbon dioxide and cerebral circulatory control. III: Effects of Brain stem lesions. Arch. Neurol. 17 (1967) 342-353

Schöning M., Scheel P.; Color Duplex Measurament of Cerebral Blood Flow Volume: Intra- und Interobserver Reproducibility and Habituation to Serial Measuraments in Normal Subjects. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: 16: 523-531; 1996

Sokoloff L., The effects of carbon dioxide on the cerebral circulation. Anesthesiology 21 (1960) 664-673

Stierle U., Niederstadt C. Und co. Klinikleitfaden Kardiologie, Urban & Fischer Verlag München-Jena 1999

Strandgaard S., Sengupta D., Mackenzie E.T. and co. The lower and upper limits for autoregulation of cerebral blood flow in Cerebral circulation & Metabolism edited by Langfitt Thomas L. and co., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1975; S. 3-6

Valdueza J.M.; Schreiber S.; Neurosonology and Neuroimaging of Stroke; Thieme Verlag 2008

Waldemar G., Hasselbalch SG., Andersen AR., Delecluse F., Petersen P., Johnsen A., Paulson OB; 99mTc-d,l-HMPAO and SPECT of the brain in normal aging. J Cereb. Blood Flow Metab. 1991 May; 11 (3): 508-21

Wanless RB, Anhand IS, Gurden J, Harris P, Poole-Wilson PA. Regional blood flow and hemodynamics in the rabbit with Adriamycin cardiomyopathy: effects of isosorbide dinitrate, dobutamine and captopril. J Pharmacol Exp Ther. 1987; 243: 1101-1106

Weskott Hans Peter, Holsing Kerstin; US-based Evaluation of Hemodynamic Parameters in the common carotid artery: A Nomogramn Trial; Radiology 1997; 205: 353-359

Widder B., Görtler M., Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien. 6. Auflage, 1999, S. 59-60

Wiesmann M. „CT-Perfusion des Gehirns, Methodische Grundlagen und Bildinterpretation“ VISIONS 12 .05

Wolff H.G., Lennox W.G., Cerebral circulation. XII The effect on pial vessels of variations in the oxigen and carbon dioxide content of the blod. Arch. Neurol. Psychiat. 23 (1930) 1097-1120

Yazici Burhan, Erdogmus B., Tugay Ali; Cerebral blood flow measuraments of the extracranial carotid and vertebral arteries with Doppler ultrasonography in healthy adults; Diagn Interv Radiol 2005; 11: 195-198

8.Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denen Dank sagen, die das Entstehen dieser Arbeit ermöglicht haben. Dabei ist an erster Stelle mein Doktorvater Privatdozent Dr. S. J. Schreiber zu nennen, der mir zum einen dieses Thema überließ aber auch seine Aufgabe ernst nahm und mit Rat in jedem Stadium der Arbeit zur Seite stand. Die Umsetzung wurde möglich gemacht durch Herrn Privatdozent A.C. Borges. Aber auch den Mitarbeiterinnen des dopplersonographischen Labors der Klinik für Kardiologie und Neurologie der Charité Mitte möchte ich für ihre Unterstützung danken.

Froh war ich darüber, dass mir mein Ehemann Dipl. Ing. Michael Kudiriawski, bei statistischen Bearbeitung der Ergebnisse und Korrekturen helfend zur Seite stand. Ich danke ihn auch für alle aufmunternde Worte, sein Verständnis für mich in schwierigen Phasen.

Und schließlich gebührt mein Dank all den Patientinnen und Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben - ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

9.Lebenslauf

Elektronische Version; aus Datenschutzgründen entfernt;

Erklärung

„Ich, Anna Schwartzmann, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Globaler zerebraler Blutfluss und linksventrikuläre systolische Herzfunktion – eine systematische duplexsonographische Analyse, selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum Unterschrift