

## 4 Ergebnisse

Insgesamt wurden 125 Patienten mit essentiell Bluthochdruck und 105 normotensive Probanden kernspintomographisch untersucht. Nach Auswertung der cMRT Bilder wurden in der hypertensiven Gruppe drei und in der normotensiven Kontrollgruppe vier Personen aufgrund technischer Fehler ausgeschlossen. Bei sieben Hypertonikern und fünf Personen aus der normotensiven Kontrollgruppe konnte zwischen den Auswertern der cMRT-Bilder auch in den außerordentlichen Treffen kein Konsens hinsichtlich der Beurteilung hergestellt werden. Auch diese Fälle wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Zwischen den zu untersuchenden Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Geschlechts, des Alters und des Body Mass Indexes. Der mittlere Body Mass Index (BMI) betrug in der Gruppe der Hypertoniker  $27\pm 4$  kg/m<sup>2</sup>. Das Alter der Hypertoniker lag zwischen 54 und 67 Jahren. Der BMI in der normotensiven Kontrollgruppe betrug im Mittel  $28\pm 6$  kg/m<sup>2</sup> und das Alter lag zwischen 52 bis 66 Jahren.

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die Verteilung innerhalb der Gruppen hinsichtlich des Geschlechts, des Alter, des BMI, des Ruheblutdruck, der Ruheherzfrequenz und der positiven Familienanamnese bezüglich einer Hypertonie:

Eigenschaften	Normotensive Kontrollgruppe n=96	Hypertoniker n=115
männlich/weiblich	49/51	53/47
Alter in Jahren	$52\pm 14$	$54\pm 13$
BMI in kg/m <sup>2</sup>	$28\pm 6$	$27\pm 4$
Ruheblutdruck in mmHg	$118/70\pm 14/9$	$164/103\pm 24/16$
Ruheherzfrequenz in Schläge/Minute	$77\pm 10$	$75\pm 12$
Familienanamnese Hypertonie in Prozent	39	66

**Tabelle 1:** Eigenschaften NT und HTN

Der Ruheblutdruck der normotensiven Kontrollgruppe lag unter 130/90 mmHg und entsprach somit den WHO-Kriterien eines normotonen Blutdrucks. Der Mittelwert betrug 118/70 mmHg mit einer Standardabweichung von  $\pm 14/9$  mmHg. In der Hypertoniker-Gruppe wurden eindeutige hypertensive Werte von 164/103 mmHg mit einer Standardabweichung von  $\pm 24/16$  mmHg gemessen. Die Ruheherzfrequenzen betragen bei der normotensiven Kontrollgruppe  $77\pm 10$  Schläge pro Minute (bpm) und bei den Hypertonikern  $75\pm 12$  Schläge pro Minute.

Eine positive Familienanamnese bezüglich einer Hypertonie zeigten sich bei 39% der Normotensiven und bei 66% der Hypertoniker. Von den untersuchten Hypertonikern wurden 37% mit keiner, 26% mit einer, 24% mit zwei und 13% mit drei und oder mehr antihypertensiven Medikamenten behandelt. Bei den für die Auswertung verbliebenen 115 Hypertonikern wurden bei 26 Patienten eine positive linksseitige NVC festgestellt. Dies entspricht einem Ergebnis von 23%. Dem standen von den 96 normotensiven Probanden 15 Personen positiv für eine linksseitige NVC gegenüber, was 16% entspricht.

In der hypertensiven Probandengruppe waren 55 Patienten bezüglich einer NVC negativ, was 48% entspricht. Bei den Normotonikern waren ebenfalls 55 Personen NVC-negativ, was einer Prozentzahl von 57 entspricht. Die borderline-Fälle waren in beiden Gruppen annähernd gleich verteilt: 29% (34 Patienten) bei den Hypertonikern und 28% (26 Probanden) bei der normotensiven Kontrollgruppe.

Zur borderline-Gruppe (bezüglich der NVC) der Hypertoniker zählten in vier Fällen Kontakte der Hirngefäße direkt über oder unter der Nervenaustrittszone des IX. und X. Hirnnervs. Ein Gefäßkontakt mit der medulla oblongata in der rechten Nervenaustrittszone zeigte sich bei 22% (25 Probanden). In sechs dieser Fälle bestand ein gleichzeitiger Kontakt zur linken medulla oblongata.

Bei der normotensiven Kontrollgruppe wurden bei 26 Probanden (28%) borderline-Ergebnisse festgestellt. Hierbei zeigte sich ein Kontakt mit der medulla oblongata über oder unter der Nervenaustrittszone des IX. und X. Hirnnervs bei sechs Probanden, ein Kontakt mit den Hirnnerven IX und X bei 17 und Berührung beider Strukturen außerhalb des definierten Areals in drei Fällen. Eine NVC der rechten Seite zeigte sich bei zehn Probanden (9%), wovon ein Proband eine gleichzeitige positive NVC aufwies.

NVC	Hypertoniker n=115	Normotone Kontrollgruppe n=96
positiv (links)	26 (23%)	15 (16%)
negativ	55 (48%)	55 (57%)
borderline	34 (29%)	26 (28%)
positiv (rechts)	25 (22%)	10 (9%)

**Tabelle 2: NVC HTN versus NT**

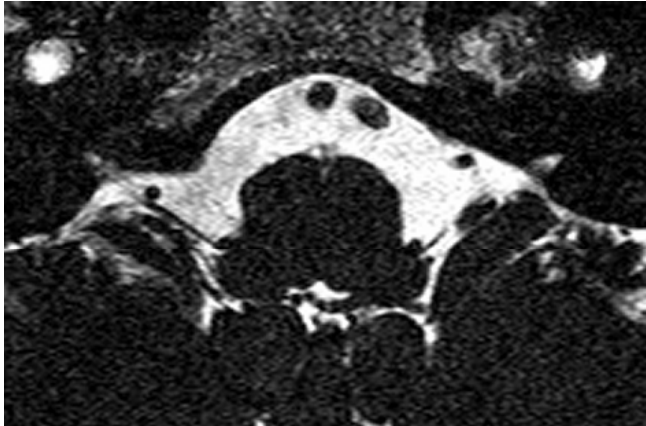
---

Arterienkontakt	NVC positive Hypertoniker n=26	NVC positive Normotoniker n=15
PICA	16	10
AICA	4	3
VA	6	2

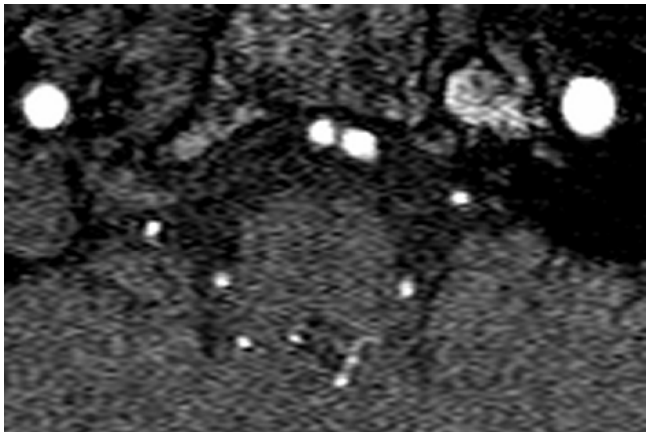
---

**Tabelle 3:** Arterienkontakte

Die den Kontakt verursachende Arterie war in 16 Fällen der hypertensiven Gruppe und in zehn Fällen der normotensiven Kontrollgruppe die PICA. Die AICA und die VA verursachten bei den hypertensiven Patienten vier (AICA) und sechs (VA) und bei der normotensiven Kontrollgruppe drei (AICA) und zwei (VA) Kontakte mit dem Hirnstamm.

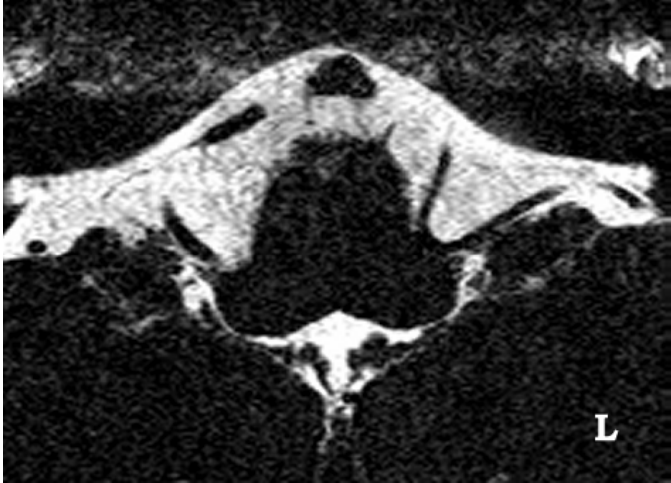
**Beispiel für eine PICA-NVC**

**Abbildung 8:** Beidseitige NVC durch die A. cerebelli posterior inferior der RVLM in einer CISS-Sequenz



**Abbildung 9:** Beidseitige NVC durch die A. cerebelli posterior inferior der RVLM in einer FLASH TOF-Aufnahme

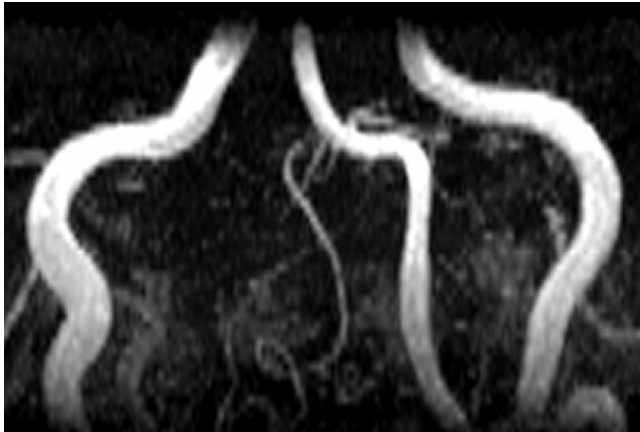
**Beispiel für eine AICA-NVC**



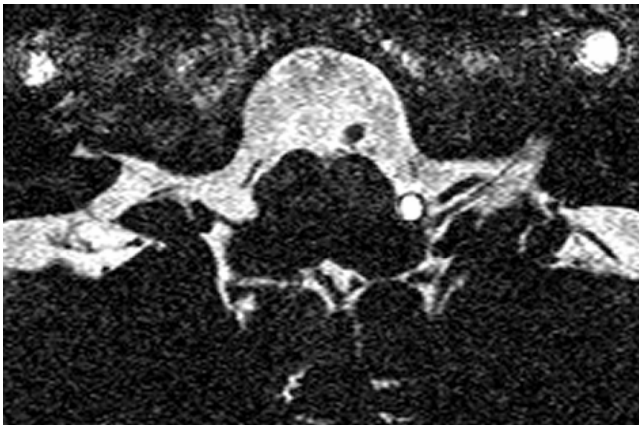
**Abbildung 10:** AICA NVC links der RVLM CISS-Sequenz



**Abbildung 11:** AICA NVC links der RVLM Flash TOF-Aufnahme

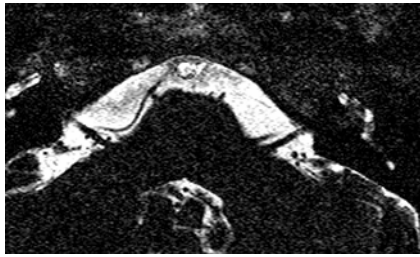
**Beispiel für eine VA-NVC**

**Abbildung 12:** MIP Aufnahme mit Darstellung der arteriellen Gefäße (VA)

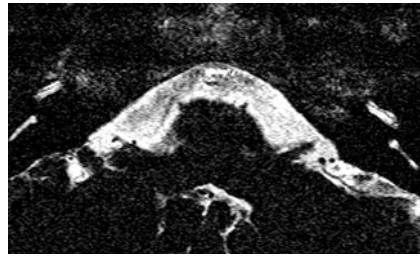


**Abbildung 13:** linksseitige NVC der RVLM durch die VA dargestellt in einer CISS-Sequenz

**Beispiel für keine Kompression**



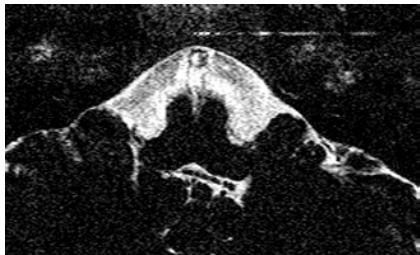
Sequenz 1



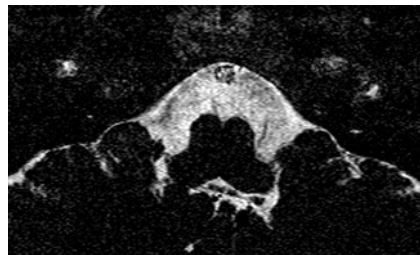
Sequenz 2



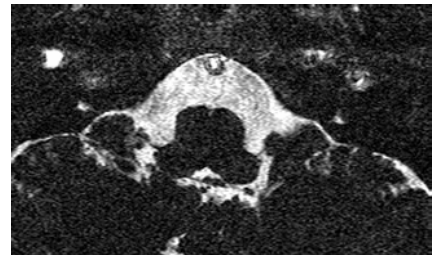
Sequenz 3



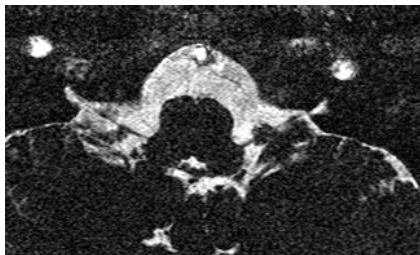
Sequenz 4



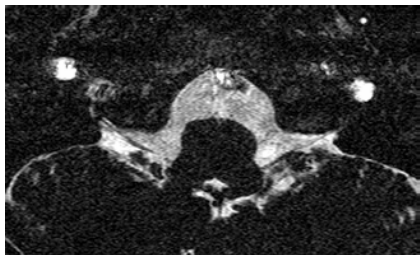
Sequenz 5



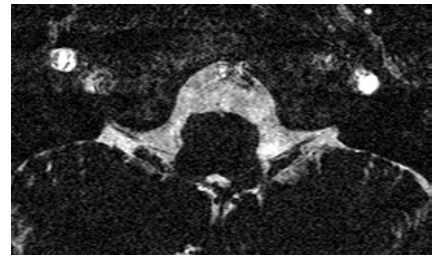
Sequenz 6



Sequenz 7



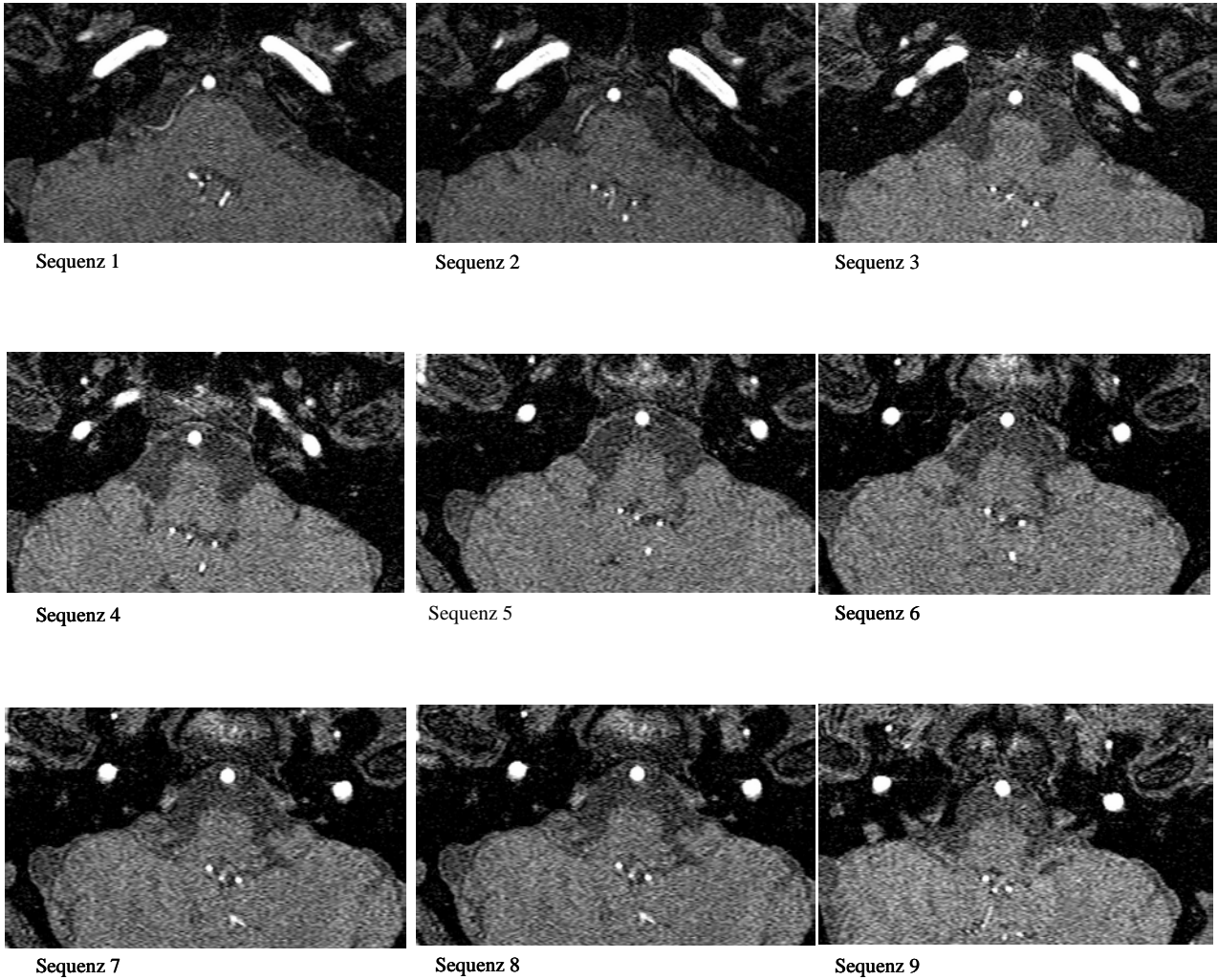
Sequenz 8



Sequenz 9

**Abbildung 14:** aufeinanderfolgende CISS-Sequenzen mit Darstellung der RVLM und der root-entry zone der Hirnnerven IX und X und der arteriellen Gefäße

**Beispiel für keine Kompression**



**Abbildung 15:** Darstellung der RVLM und der root-entry zone der Hirnnerven IX und X sowie der arteriellen Gefäße mittels der MR-Angiographie (s.Abb. 14)



Die folgende Tabelle zeigt die Eigenschaften der Hypertoniker, die jeweils eine positive, eine negative NVC und ein borderline-Ergebnis erzielten, vergleichend in Bezug auf das Alter, das Geschlecht, den BMI, den Ruheblutdruck, die Ruhefrequenz, die Familienanamnese hinsichtlich der Hypertonie und die antihypertensive Medikation.

Variablen	Positive-NVC n=26	Borderline-NVC n=34	Negative-NVC n=55
Alter in Jahren	56±11	52±12	55±14
männlich/weiblich in %	46/54	59/41	51/49
BMI in kg/m <sup>2</sup>	27±3	26±4	27±4
Ruheblutdruck in mmHg	167/106±23/20	159/103±20/13	166/102±28/15
Ruheherzfrequenz in bpm	75±11	79±11	73±12
Familienanamnese Hypertonie in %	32	69	38
Antihypertensive Medikamente (0/1/2/≥3) in %	29/21/37/13	43/27/18/12	37/25/22/16

**Tabelle 4:** Verschiedene Eigenschaften der HTN mit positiver, negativer und borderline NVC I

Das Alter und der BMI in den einzelnen Gruppen sind annähernd gleich verteilt und somit gut vergleichbar. Bei den positiven NVC-Ergebnissen machten die Frauen im Vergleich zu den Männern den größeren Teil aus. Bei den borderline-Fällen ergab sich ein umgekehrtes Verhältnis. Die Patienten mit einer positiven NVC wiesen bei der Messung des Ruheblutdrucks einen höhere Blutdruckwerte im Vergleich zur borderline-Gruppe auf, während zwischen der positiven und negativen NVC-Gruppe konnten statistisch keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden konnten.

Die jeweiligen Ruheherzfrequenzen waren annähernd gleich in den einzelnen Gruppen verteilt. Die nicht medizierte Gruppe, zeigte sich hinsichtlich ihrer Zugehörigkeit zu den positiven (29%)-, negativen (37%)- und borderline (43%)-Fällen besonders heterogen. Ähnlich verhielt es sich mit den Patienten, die zwei Antihypertensiva einnahmen (37% positive, 22% negativ, 18% borderline).

Bei den Hypertonikern wurde eine ausführliche Anamnese in Bezug auf das Alter beim erstmaligen Auftreten der essentiellen Hypertonie, die Dauer der essentiellen Hypertonie, assoziierte Erkrankungen wie ein Diabetes mellitus, eine Dyslipidämie, eine koronare Herzerkrankung und durchgeführte Untersuchungen, wie z.B. Echokardiographie, die das Bestehen einer links ventrikulären Hypertrophie zeigten, erhoben.

Es wurden ambulant wiederholt Blutdruck- und Herzfrequenzmessungen vorgenommen. In der folgenden Tabelle sind diese Daten detailliert dargestellt.

Variablen	Positive NVC n=26	Borderline NVC n=34	Negative NVC n=55
Ambulanter Blutdruck			
• Tagesblutdruck (mmHg)	151/96±17/8	153/98±14/9	150/93±16/13
• Nachtblutdruck (mmHg)	136/83±16/11	137/83±18/11	138/81±16/11
Ambulante Herzfrequenz			
• Tagesherzfrequenz (Schläge/Minute)	80±12	81±11	75±11
• Nachtherzfrequenz (Schläge/Minute)	70±9	69±9	67±10
Alter beim erstmaligem Auftreten in Jahren	37±12	35±10	37±12
Dauer der Hypertonie in Jahren	19±11	17±10	18±11
Diabetes mellitus (%)	12	6	8
Dyslipidämie (%)	50	33	41
KHK positiv (%)	8	0	10
KHK negativ (%)	88	94	12
KHK unbestimmt (%)	4	6	12
LVH positiv (%)	54	30	41
LVH negativ (%)	33	42	35
LVH unbestimmt (%)	13	28	24

KHK= Koronare Herzerkrankung, LVH= Linksventrikuläre Hypertrophie

**Tabelle 5:** Verschiedene Eigenschaften der HTN mit positiver, negativer und borderline-NVC II

Die Patienten mit einer essentiellen Hypertonie, die ein positives, negatives oder ein sog. borderline-Ergebnis nach Auswertung der cMRT-Bilder aufwiesen, unterschieden sich nicht signifikant in der Höhe des Blutdrucks und der Herzfrequenz. Das Alter beim erstmaligen Auftreten einer essentiellen Hypertonie sowie die Dauer einer essentiellen Hypertonie ist in den einzelnen Gruppen annähernd gleich. Das Vorkommen eines Diabetes mellitus und einer Dyslipidämie ist in der Gruppe der positiven NVC Patienten signifikant häufiger anzutreffen als in den anderen beiden Gruppen. Eine positive KHK war in der positiven und negativen NVC-Gruppe gleichverteilt. In der positiven NVC-Gruppe trat signifikant häufiger eine links ventrikuläre Hypertrophie auf.

Im Vergleich zu den Hypertonikern werden im folgenden die Ergebnisse der normotensiven Kontrollgruppe vorgestellt.

Variablen	Positive NVC n=15	Borderline NVC n=26	Negative NVC n=55
Alter in Jahren	51±15	52±12	52±15
männlich/weiblich (%)	60/40	35/63	53/47
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26±4	29±7	28±5
Ruheblutdruck (mmHg)	116/68±13/7	121/71±12/7	118/70±16/10
Ruheherzfrequenz (Schläge/Minute)	75±12	76±7	78±12
Familienanamnese Hypertonie (%)	39	52	12

**Tabelle 6:** Verschiedene Eigenschaften der NT-Kontrollgruppe mit positiver, negativer und borderline-NVC

Unter den Normotensiven liegen zwischen den einzelnen Gruppen (positive, borderline, negative NVC) hinsichtlich des Ruheblutdrucks, der Ruheherzfrequenz, des BMI und des Alters keine signifikanten Unterschiede vor. Bezüglich der Familienanamnese wiesen die Probanden mit einer negativen NVC signifikant weniger häufig eine arterielle Hypertonie in der Familie auf als in den anderen Gruppen, die eine positive oder borderline-NVC zeigten. Die männlichen Probanden zeigten im Vergleich zu den weiblichen Probanden signifikant häufiger eine positive NVC (60/40).

Variablen	Positive NVC (n=7)	Borderline (n =16)	Negative NVC (n=18)
Alter in Jahren	55±9	49±14	52±14
FA Hypertonie in %	57	64	67
BMI in kg/m <sup>2</sup>	25±3	25±4	26±4
Ruhe- RR in mmHg	169/105±2/7	156/102±12/11	168/102±32/14
Ruhe- Hf in Schläge/Minute	77±10	76±10	75±12
Ambulanter Blutdruck:			
Tages-RR in mmHg	158/103±18/10	151/97±11/7	154/98±9/11
Tages-RR Standardabweichung	13/10±3/2	13/10±3/2	14/10±4/3
Nacht-RR in mmHg	144/89±18/12	135/82±14/10	139/84±10/13
Nacht-RR Standardabweichung	11/8±3/2	13/11±3/3	13/12±5/4
Tages-Hf in Schläge/Minute	85±11	79±12	79±8
Tages-Hf Standardabweichung	11±2	10±4	11±4
Nacht-Hf in Schläge/Minute	74±10	68±8	69±10
Nacht-Hf Standardabweichung	8±2	6±2	7±4

**Tabelle 7:** Eigenschaften der unbehandelten Hypertoniker; FA= Familienanamnese, BMI= Body Mass Index, RR= Blutdruck, Hf= Herzfrequenz

Bei den unbehandelten Hypertonikern unterschieden sich der Ruheblutdruck, der ambulante Blutdruck und die Herzfrequenz in den einzelnen Gruppen (positive, negative und borderline-NVC) nicht. Auch die Variabilität des Blutdrucks und der Herzfrequenz, die als Standardabweichung der ambulanten Messung berechnet wurde, unterschieden sich nicht signifikant.

## 5 Diskussion

### 5.1 Methoden

In den letzten Jahren wurde für den Nachweis für das Vorliegen einer NVC der RVLM als nicht invasives und gut durchführbares Verfahren die kraniale Magnet-Resonanztomographie eingesetzt. Die konventionelle Angiographie hat für die Darstellung einer NVC kaum einen diagnostischen Wert, da die gleichzeitige Visualisierung von Gefäß und Nervengewebe nicht möglich ist [34, 35]. Auch die kraniale Computertomographie hat nur begrenzte Möglichkeiten zur genauen Darstellung der Arterien in Verbindung von Nervenstrukturen. In den letzten Jahren hat sich die kraniale Magnet-Resonanztomographie als Methode zur Darstellung und Diagnostik einer NVC etabliert [36].

Die detaillierte Abbildung der Beziehung der Gefäße und Nerven zueinander ist durch die MR-Angiographie möglich. Bereits vor zehn Jahren wandten Naraghi et al. T2-gewichtete axiale und koronare Bilder in Kombination mit einer MR-Angiographie und einer 3D-Projektionsrekonstruktionsaufnahme (MIP) an, um eine NVC im Bereich des Hirnstamms nachzuweisen [37]. Die Schichtdicke betrug drei Millimeter. Naraghi et al. untersuchten 24 Patienten mit essentieller Hypertonie, 14 Patienten mit sekundärer Hypertonie und eine Kontrollgruppe von 14 normotensiven Probanden. Das Ergebnis der Untersuchung zeigte signifikante Unterschiede hinsichtlich des Auftretens einer linksseitigen NVC unter den drei untersuchten Gruppen. Von den 24 untersuchten Patienten mit einer essentiellen Hypertonie zeigten 20 eine positive linksseitige NVC. Bei den Patienten mit einer sekundären Hypertonie waren es nur zwei von 14 und bei der normotensiven Kontrollgruppe gab es nur einen linksseitigen positiven NVC-Fall. Ein und drei Jahre später folgten Studien von Akimura et al. und Morimoto et al.. Akimura et al. [38] nutzten ein MR-Protokoll mit dreidimensionalem Fast Low Angle Shot (FLASH) ohne Anwendung einer klassischen MRT-Aufnahmetechnik. Es wurden 32 Patienten mit einer essentiellen Hypertonie, sechs Patienten mit einer renalen Hypertonie und 18 normotone Probanden untersucht. Das Ergebnis war statistisch signifikant. Von den Patienten mit einer essentiellen Hypertonie zeigten 91% eine linksseitige NVC der RVLM. Bei der Kontrollgruppe waren nur 22% positiv für eine linksseitige NVC der RVLM. Morimoto et al. [39] verwendeten ein hochauflösendes MR-Protokoll mit axialen und koronaren Schnitten mit einer Schichtdicke von drei Millimetern. In Kombination mit einer 3D Time of Flight (TOF)-Methode wurden MR-Angiographie-Bilder angefertigt. Von den 15 unter-

suchten Patienten mit einer essentiellen Hypertonie zeigten sechs eine positive linksseitige NVC. Im Gegensatz hierzu konnten sowohl bei den Patienten mit einer sekundären Hypertonie als auch in der normotensiven Kontrollgruppe keine linksseitige NVC festgestellt werden. Diese Studien bestätigten die These, dass eine direkte Korrelation mit dem Auftreten einer linksseitigen NVC der RVLM und der Genese einer essentiellen Hypertonie besteht. Dies wurde bereits durch zahlreiche Dekompressionsoperationen und Tierversuche bestätigt [2, 40, 41] [42-44].

Meaney et al. [45] zeigten mit der MR-Angiographie eine sehr sensitive und spezifische Methode zur Darstellung einer NVC bei Patienten mit einer Trigeminalneuralgie. Durch diese Technik erscheinen die Blutgefäße sehr hell, das umgebende Hirnparenchym, die Hirnnerven und der Liquor dagegen dunkel. Entsprechend ist diese Aufnahmetechnik zur Identifizierung einer NVC sehr hilfreich. Die dreidimensionale TOF MR-Angiographie, kombiniert mit einer MIP, wurde von Vörös et al. [46] durch deren Untersuchung bei 175 Patienten mit einer Trigeminalneuralgie als allgemeingültige Methode zur Verifizierung einer NVC gezeigt. Vörös et al. zogen die Aufnahmen zur Auswertung einer positiven oder negativen NVC des Trigeminalnervs heran. Eine Dekompressionsoperation wurde bei 42 der 175 Patienten durchgeführt. Die Ergebnisse der Magnet-Resonanz-Tomographie-Aufnahmen wurden mit den klinischen Daten verglichen. Dabei zeigte die 3D TOF MR-Angiographie hinsichtlich positiver und negativer Ergebnisse eine Sensitivität und Spezifität von über 92%.

Casselmann et al. [47, 48] bestätigten schon 1993 die exzellente Auflösung der CISS zur Darstellung des Innenohrs mit seinen Nerven und Gefäßen. Die Autoren wiesen zudem damals schon darauf hin, dass die Darstellung einer Gefäßschlinge und eines Gefäß-Nervengewebe-Kontaktes mit der CISS besonders gut sei. Dies bestätigten auch Girard et al. [49] vier Jahre später. Es wurden insgesamt 100 Patienten mit einem Hemifazialen Spasmus präoperativ mittels einer kraniellen Magnet-Resonanz-Tomographie (CISS) untersucht. Das MR zeigte bei 96 von 100 Patienten eine neurovaskuläre Kompression. Intraoperativ wurden 97 Patienten mit einer neurovaskulären Kompression identifiziert. Dies zeigt die hohe Sensitivität dieser Untersuchung.

Zum Zeitpunkt der vorliegenden Studie existierten nur Arbeiten mit einer kleinen Anzahl von Patienten und Probanden. Žižka et al. untersuchten 43 Patienten mit einer essentiellen Hypertonie und 45 normotensive Probanden [50]. In den letzten Jahren wurde nur in der MRT-Studie von Johnson et al. eine große normotensive Probandengruppe von 124 und 38 Patienten mit einer essentiellen Hypertonie eingeschlossen [51]. Eine positive linksseitige NVC wurde bei 16 Patienten (42,1%) mit einer essentiellen Hypertonie und bei 40 normotensiven Probanden (32,2%) festgestellt. Johnson et al. untersuchten auch das Vorkommen einer rechten NVC bei beiden Gruppen. Bei 18 Patienten (47,3%) und 33 normotensiven Probanden (26,6%) konnte eine rechtsseitige NVC beobachtet werden.

In der vorliegenden Studie wurde erstmals ein großes Kollektiv an Probanden und Patienten rekrutiert, um eine mögliche Fehlerquelle durch niedrige Patienten- und Probandenzahlen zu eliminieren. Es wurden insgesamt 211 Personen untersucht, wovon 115 Patienten mit einer essentiellen Hypertonie und 96 normotone Probanden in die Studie eingeschlossen wurden. Im Gegensatz zu einigen früheren Studien, wo das Alter der einbezogenen Personen und auch das Geschlecht [37] differierte, zeigten diese Fall- und Kontrollgruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Geschlechts, des Alters und des BMI auf. Anamnese und Begleiterkrankungen wurden sorgfältig ermittelt und dokumentiert. Es konnten keine Unterschiede zwischen Patienten mit einem WHO-Stadium I, WHO-Stadium II und WHO-Stadium III und dem Vorkommen einer positiven NVC festgestellt werden [52].

Ein weiterer Kritikpunkt an den bisherigen Studien ist, dass es bisher an einer präzisen Definition mangelte, wo genau anatomisch bei einer positiven linksseitigen NVC der vaskuläre Kontakt im Bereich des retroolivären Sulcus liegt und durch welche Strukturen die rostrale und posteriore Grenze definiert ist. Durch das anatomisch unpräzise festgelegte Zielgebiet kamen diskrepante Ergebnisse in den verschiedenen Studien zustande. So wurden wahrscheinlich Kontakte über oder unter der REZ durch mangelnde anatomische Festlegung der Begrenzung derselben als „positive finding“ und somit als möglicherweise falsch positiv hinzugerechnet. Eine weitere Ursache dafür, dass die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit den Ergebnissen der o.g. Studien differieren, ist die Varianz der Schichtdicke der einzelnen MRT-Sequenzen. Naraghi et al. [37], Morimoto et al. [39] und Colón et al. [52] wandten Aufnahmen mit einer Schichtdicke von drei Millimetern und Watters et al. [53] sogar mit fünf Millimetern an. Die Identifizierung der von Janetta et al. favorisierten PICA ist somit nur unzureichend möglich. Um diesen Störfaktor auszuschalten, wurde in der vorliegenden Studie eine präzise hochauf-

lösende Darstellung der RVLM im Bereich der REZ angestrebt und auf folgende Kriterien besonders Wert gelegt: Da die PICA ein sehr feines Gefäß mit einem Durchmesser von ein bis zwei Millimetern ist, wurde die Schichtdicke mit einem Millimeter gewählt. Es wurde ein MRT-Protokoll (CISS) mit einer sehr hohen Auflösung ( $<1\text{mm}$ ) zur besseren Identifizierung der Arterien und der Hirnstammstrukturen erstellt. Diese Aufnahmetechnik erlaubt eine gleichzeitige Unterscheidung zwischen Nervengewebe, Gefäßen und cerebrospinaler Flüssigkeit. Dadurch konnte der Bereich der root-entry zone der Hirnnerven IX und X genau identifiziert und festgelegt werden. In Kombination mit der 3D TOF FLASH-MR-Angiographie konnten die anatomischen Verhältnisse der beteiligten Arterien gut dargestellt und diese von venösen Gefäßen unterschieden werden.

Die für den Gefäß-Nervengewebe-Kontakt verantwortliche Arterie war in der vorliegenden Studie bei 16 Fällen der Hypertoniker und bei zehn Fällen der normotensiven Kontrollgruppe die PICA, während bei den Hypertonikern die VA in sechs und die AICA in vier Fällen den Gefäß-Nervengewebe-Kontakt ausmachte. Bei der normotensiven Kontrollgruppe waren es in zwei Fällen die VA und in drei Fällen die AICA. In den Operationen von Janetta et al. [31, 54] wurde am häufigsten die PICA als die für die NVC verantwortliche Arterie und seltener die VA und AICA identifiziert. Diese Tatsache beschrieben nachfolgend weitere Autoren [35, 55].

Wie von Janetta und Gendell [56] gefordert wurde, ist es von großer Bedeutung, dass es sich bei der vaskulären Struktur um einen sogenannten Gefäßloop und nicht um eine lineare Erscheinung handelt. Diese Gefäßschlinge soll einen pulsierenden Charakter auf die Nervenstruktur haben. Die Kombination der Rekonstruktionsaufnahmen der Gefäßverläufe (MIP) und der MR-Angiographie ermöglichten, bei der Auswertung der MRT-Bilder eine konvexe Gefäßschlinge von linearen Gefäßverläufen zu unterscheiden und zu identifizieren. Einige Autoren wie Morimoto et al. [57] wiesen zwar in ihren Studien auf die Besonderheit einer Loop-Struktur hin, waren aber durch minderwertige MR-Bildtechniken nicht in der Lage, die Gefäßschlingen darzustellen. Somit wurden NVC in der REZ, die linear waren, auch zu den positiven Ergebnissen hinzugerechnet. Eine positive NVC im Bereich der REZ konnte bei Morimoto et al. bei Patienten mit einer sekundären Hypertonie bei 11% und bei den normotensiven Kontrollpersonen bei 13% festgestellt werden. Im Vergleich hierzu war das Vorkommen einer linksseitigen NVC der REZ bei den Patienten mit einer essentiellen Hypertonie signifikant höher, nämlich bei 73%. Die anatomische Morphologie der Arterie ist sehr ent-



scheidend, da erst durch den konvexen Charakter eines Gefäßes in Verbindung mit dem Nervenparenchym eine pulsatile Kompression i.S. einer neurovaskulären Kompression besteht.

Durch die, auch bereits von Schmitz et al. [33] genutzte Kombination verschiedener MR-Aufnahmetechniken, wurden auch in der vorliegenden Studie gut verwendbare Darstellungen zur Beurteilung einer NVC der medulla oblongata ermöglicht. Somit konnten in der vorliegenden Studie auch kleine Gefäße mit einem Durchmesser von einem Millimeter sichtbar gemacht werden. Diese hochauflösende Technik ist essentiell zur Verifizierung einer neurovaskulären Kompression.

## 5.2 Ergebnisse

In der vorliegenden Studie traten eine linksseitige NVC des IX. und X. Hirnnervs in der root-entry zone bei Patienten mit einer essentiellen Hypertonie häufiger (23%) auf als bei der in Alter, Geschlecht und BMI vergleichbaren normotensiven Kontrollgruppe (16%). Die unterschiedlichen Ergebnisse der hypertensiven Patienten und der normotensiven Kontrollgruppe sind statistisch nicht signifikant ( $p = 0.12$ ). Ferner waren Blutdruck, Herzfrequenz und die Anzahl der antihypertensiven Medikation bei den behandelten Hypertonikern vergleichbar mit den Patienten, die eine positive, borderline oder negative NVC aufwiesen. Die Prävalenz der linksseitigen NVC der RVLM wurde in den letzten Studien [37],[38, 39] wahrscheinlich zu hoch eingeschätzt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stimmen eher mit den in den letzten Jahren erschienen Studienergebnissen überein [50, 51, 58]. Das Vorliegen eines linksseitigen Kontaktes, wie es durch Janetta und Gendell [59] erstmalig beschrieben und als Kriterium gefordert wurde, hatte auch in dieser Studie eine zentrale Bedeutung. In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einer essentiellen Hypertonie eine linksseitige NVC gegenüber einer normotensiven Kontrollgruppe, die vom Alter, Geschlecht und BMI vergleichbar und somit eventuell für die Entwicklung einer essentiellen Hypertonie bei einigen Patienten relevant sein könnte, vorherrschend ist. Nach Analyse der Daten in der Gruppe der Hypertoniker besteht allerdings auch ein höheres Vorkommen eines rechtsseitigen Kontaktes mit dem Hirnstamm ( $p < 0.05$ ). Wurde ein links, rechts oder beidseitiger Kontakt im Bereich der REZ der medulla oblongata festgestellt, waren diese Befunde bei den Hypertonikern im Vergleich zur normotensiven Gruppe signifikant häufiger anzutreffen (39% versus 25%). Teilweise gibt es Übereinstimmungen der Ergebnisse dieser Studie und der o.g. Ergebnisse Morimotos. Bei Morimoto et al. wurde eine signifikant höhere Inzidenz einer uni- und/oder bilateralen Kompression der RVLM bei Patienten mit einer essentiellen Hypertonie im Vergleich zur normotensiven Kontrollgruppe festgestellt [39, 60]. Der Adrenalin Spiegel bei Patienten mit einer essentiellen Hypertonie und einer gleichzeitig vorliegenden links- und/oder der rechtsseitigen NVC war gegenüber einer normotensiven Kontrollgruppe signifikant höher. Eine pulsatile uni- und/oder bilaterale Kompression der RVLM kann zu einem Anstieg der Plasmaadrenalin Konzentration führen. Die Ergebnisse von Morimoto et al. legen einen kausalen Zusammenhang zwischen einer links- und/oder rechtsseitigen NVC der RVLM und der essentiellen Hypertonie nahe.

Die afferenten Fasern, die von myokardialen Rezeptoren des linken Ventrikels und linken Vorhofs ihre Informationen erhalten, sollen vor allem im linken N. vagus (X. Hirnnerv) ziehen. Diese Fasern werden später zum Nucleus tractus solitarius umgeschaltet [61]. Einigen Autoren folgend gibt es Hinweise, dass der N. vagus in seiner Funktion asymmetrisch ist [61, 62]. Deshalb ist eine linksseitige NVC so bedeutend [29, 37]. Allerdings wurde in experimentellen Studien bisher noch keine funktionelle Asymmetrie der RVLM nachgewiesen.

Die neurochirurgischen Operationen, die von Janetta durchgeführt wurden, erlaubten damals zum größten Teil nur die intraoperative Untersuchung einer Seite, so dass keine Aussagen über die rechte, d.h. nicht operierte Seite, getroffen werden konnten [29]. Der elementare Ansatz der Theorie von Janetta, dass eine linksseitige NVC der RVLM zu einer essentiellen Hypertonie führen soll, wird durch die aktuellen Ergebnisse stark angezweifelt. Žižka et al. zeigten in einer 2004 veröffentlichten MR-Studie eine beidseitige NVC bei 79% und nur bei 33% eine linksseitige NVC bei Patienten mit einer essentiellen Hypertonie [50]. Ähnliche Ergebnisse stellten Säglitz et al. bei 25 im cMRT untersuchten Patienten mit einer essentiellen Hypertonie vor [58]. Bei 68% der Patienten bestand eine beidseitige NVC und in nur 32% eine linksseitige NVC. Ebenso wurden bei zehn Patienten mit einer sekundären Hypertonie bei 50% eine beidseitige und bei 20% eine linksseitige NVC festgestellt. Trotz der oben vorgestellten Ergebnisse sind andere Autoren [63] weiterhin von der hohen Signifikanz einer Prävalenz einer linksseitigen und loopartigen NVC bei Patienten mit einer essentiellen Hypertonie überzeugt.

Es wird häufig auf die Tierversuche [43, 64] von Janetta et al. hingewiesen, die sehr beeindruckend beim Pavian zeigten, dass eine pulsatile Stimulation der RVLM einen Blutdruckanstieg und das Beenden der Stimulation einen Blutdruckabfall erzeugte. Die rechte Seite wurde damals nicht untersucht. Somit kann darüber keine Aussage getroffen werden.

Die linksseitige NVC des Hirnstamms als alleinige Ursache für die Entwicklung einer Hypertonie anzusehen, ist deshalb in Frage zu stellen. Bei der Heterogenität der essentiellen Hypertonie ist es unwahrscheinlich, dass nur ein entscheidender Faktor existiert, der für eine große Population pathophysiologisch von Bedeutung sein soll. Es stellt sich in diesem Zusammenhang auch die Frage, was sich pathophysiologisch zuerst entwickelt. Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko für Atherosklerose. Der Alterungsprozeß der Gefäße kann zu einer Atherosklerose der Arterien der Hirnbasis führen [65]. Durch die zunehmende Gefäßverkalkung entwickelt sich ein erhöhter Blutdruck, der in eine manifeste arterielle Hypertonie übergehen

kann. Der anhaltend erhöhte Blutdruck kann zu Deformationen der Arterien im Sinne eines Kinking (Schleifenbildung) oder Coiling (Windung) führen. Daher ist es sehr wahrscheinlich, dass diese Gefäßmalformationen auf beiden Seiten des Hirnstamms anzutreffen sind und nicht nur linksseitig, wie die Ergebnisse der vorliegenden Studie und weitere Studien [51, 58, 66] zeigen. Wilkins [67] beschrieb die Malformationen der Arterien i.S. eines Loops oder Kinkings als eine normale Alterserscheinung. Das Gehirn schrumpfe und die topographische Beziehung der Gefäße und Nerven im Bereich des Hirnstammes ändere sich. Auf diese Weise käme es zu neurovaskulären Kompressionen. Die teilweise positiven Ergebnisse nach einer Dekompression einer NVC der RVLM sieht Wilkins als einen Teil von empirischen Beobachtungen, die eine mögliche Ätiologie aufzeigen, jedoch keinen beweisenden pathophysiologischen Zusammenhang implizieren.

In der Ätiologie einer essentiellen Hypertonie spielen genetische Faktoren eine wichtige Rolle [68]. Von einigen Autoren werden die genetischen Faktoren auch als pathophysiologisches Merkmal für die NVC der RVLM angesehen. In einer der Studien von Morimoto et al. konnte bei 39,4% von den im cMRT untersuchten Patienten mit einer essentiellen Hypertonie und einer gleichzeitig bestehenden NVC in der Familienanamnese festgestellt werden, dass beide Elternteile eine arterielle Hypertonie aufwiesen. Im Gegensatz zur normotensiven Kontrollgruppe (13%) war das Ergebnis bezüglich die Familienanamnese signifikant [60]. In der vorliegenden Studie wurde bei Patienten mit einer essentiellen Hypertonie und einem positiven NVC-Befund bei 57% und bei Patienten mit einem negativen NVC-Befund und einer essentiellen Hypertonie bei 67% eine positive Familienanamnese festgestellt. Naraghi stellte 1997 eine türkische Familie mit einer Brachydaktylie und einer gleichzeitig vorhandenen essentiellen Hypertonie vor. Es konnte bei den betroffenen Familienangehörigen eine linksseitige NVC der RVLM festgestellt werden [69].

Die zahlreichen Dekompressionsoperationen [41, 64, 70] zeigten in den letzten Jahren sehr interessante Ergebnisse. Janetta und Gendell berichteten 1979 von 18 Patienten mit essentieller Hypertonie, die wegen eines Hemispasmus fazialis, einer Trigemimusneuralgie oder einer Glossopharyngeusneuralgie operiert wurden [2]. Bei 16 Patienten wurde eine linksseitige retromastoide Kraniotomie durchgeführt und eine NVC der medulla oblongata durch einen arteriellen Gefäßloop in der root-entry zone der Hirnnerven IX und X festgestellt. Nach einer Dekompression und Einlage von Teflonwatte bei fünf der operierten Patienten zeigte einer der fünf nach 12 Monaten einen normalen Blutdruck, ein zweiter Patient hatte einen signifikanten

Abfall des Blutdrucks und bei drei Patienten entwickelten sich allmählich normale Blutdruckwerte. Janetta wurde dafür kritisiert, dass er Patienten operierte, die gleichzeitig eine kraniale Neuralgie hatten, da diese durch den chronischen Schmerz bereits zu einem erhöhten Blutdruck neigten. Es ist bewiesen worden, dass über eine sympathische Aktivierung ein durch den Stress getriggerten Schmerz eine Hypertonie ausgelöst werden kann, dieser Faktor postoperativ eliminiert wird, und somit der Blutdruck sinkt [71]. Levy et al. präsentierten 1998 die erste Studie, bei der Patienten mit einer schweren essentiellen Hypertonie (RR>180 mmHg systolisch, mindestens drei Antihypertensiva) durch eine Dekompression therapiert wurden [41]. Präoperativ wurde durch ein cMRT eine linksseitige NVC der RVLM bestätigt und eine retromastoide Kraniektomie durchgeführt. Von den elf Patienten konnte bei acht eine Reduktion des Blutdrucks von 20 mmHg erreicht werden. Drei der acht Patienten erhielten postoperativ eine reduzierte Anzahl von Medikamenten, drei Patienten behielten die präoperative Medikation in reduzierter Dosierung bei und die übrigen zwei Patienten erhielten postoperativ neue Antihypertensiva. Zusätzlich litten acht der untersuchten Patienten präoperativ an einer autonomen Dysregulation. Drei der Patienten erfuhren eine Verbesserung der Symptomatik. Ein Patient hatte sechs Monate lang keine Symptome. Bei dem Rest der Patienten trat keine Besserung der Symptomatik ein. Diese Studie wurde insofern von einigen Autoren kritisiert [72-74], als dass es von Vorteil gewesen wäre unabhängige Experten zu Rate zu ziehen, die den Blutdruck der Patienten überwacht und die prä- und postoperative Medikation bestimmt und kontrolliert hätten. Da prä- und postoperativ teilweise die Medikation komplett verändert wurde, kann der therapeutische Nutzen der Operation nur unzureichend eingeschätzt werden. Die postoperative medikamentöse Therapie sei möglicherweise viel effektiver gewesen als die präoperative Therapie.

Morimoto et al. stellten 1999 einen 47-jährigen Patienten vor, der neben seinem linksseitigen Hemifazialen Spasmus auch an einer essentiellen Hypertonie litt [64]. Es wurde eine suboccipitale Kraniotomie vorgenommen und im Bereich der root-entry zone eine NVC der Vertebralarterie mit dem VII. Hirnnerv festgestellt. Durch Einführen einer Teflonwatte wurde die Kompression unterbunden. Fünf Monate nach der Operation wurde die antihypertensive Medikation wegen hypotoner Werte und Schwindel reduziert. Frank et al. veröffentlichten 2001 eine über dreieinhalb Jahre dauernde Follow up-Studie [75]. Insgesamt acht Patienten wurden nach einer Dekompressionsoperation alle sechs Monate über dreieinhalb Jahre nach folgenden Kriterien untersucht: 24-Stunden-Blutdruckmessung, EKG, Echokardiographie, Blut- und Urintests und Augenhintergrunduntersuchungen sowie cMRT-Aufnahmen der ventrolateralen

medulla oblongata. Präoperativ hatten die Patienten eine ausgeprägte Hypertonie. Postoperativ stellten sich nach dreieinhalb Jahren bei drei von acht Patienten normotensive Blutdruckwerte ein bzw. wurde eine Reduktion der antihypertensiven Medikation vorgenommen. Bei zwei weiteren Patienten konnten nach den ersten 12 Monaten annähernd normotensive Blutdruckwerte festgestellt werden. Danach benötigten die Patienten die gleiche Anzahl an Medikamenten wie präoperativ. Der Blutdruck war im Vergleich zum präoperativen Zustand unter der Medikation um 10-15% gesunken. Bei den drei verbleibenden Patienten waren bereits organische Sekundärschäden zu erkennen. Zwei von ihnen verstarben an einer intracerebralen Blutung bzw. an einem plötzlichen Herztod. Trotzdem resümierten die Autoren, dass Dekompressionsoperationen gerechtfertigt seien. Die Studie habe einen Erfolg zu verzeichnen, da drei von acht Patienten sehr gute Blutdruckwerte und kaum Antihypertensiva benötigten und zwei von acht unter dergleichen Medikation wie präoperativ einen niedrigeren Blutdruck hätten als vorher. Für eine Subgruppe von Patienten mit einer essentiellen Hypertonie sei dies eine geeignete Methode, um die Patienten zu therapieren. Der letale Ausgang der übrigen Patienten sei durch eine seit Jahren bestehende fixierte Hypertonie mit sekundären Organschäden begründet, bei denen eine adäquate Blutdruckkontrolle nicht mehr möglich gewesen sei. Tatsächlich werden jedoch gerade solche Patienten für die Dekompressionsoperation vorgeschlagen, die seit Jahren unter einem kaum beeinflussbaren bzw. resistenten Bluthochdruck leiden.

Kaplan [76] folgend kann von einer resistenten Hypertonie gesprochen werden, wenn der Patient mindestens drei Antihypertensiva incl. eines Diuretikums einnimmt und Blutdruckwerte von  $>140/90$  mmHg aufweist. Dies wurde in einigen Dekompressionsstudien [41, 77] nicht beachtet. Es wurden Patienten operiert, deren Bluthochdruck als nicht mehr steuerbar galt, obwohl sie nach diesen Kriterien noch nicht austherapiert waren. Eine weitere Erklärung könnte sein, dass bisher die pathophysiologische Relevanz der linksseitigen NVC der RVLM für die essentielle Hypertonie vor allem durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie weiterhin unklar und zweifelhaft sind. Für eine Subgruppe von Patienten mit einer schweren, kaum lenkbaren essentiellen Hypertonie, so meinen die Autoren, wäre eine Dekompressionsoperation das geeignete Mittel zur Therapie. Auch in Zukunft wird schwer zu ermitteln sein, welche Patienten, die unter einer essentiellen Hypertonie leiden, zu dieser Subgruppe gehören und für eine Operation in Frage kommen. Geiger et al. räumen ein, dass die Dekompressionsoperation nicht für jeden Patienten mit einer essentiellen Hypertonie geeignet sei [78]. Die Schwierigkeit, präoperativ festzustellen, wer von einer Dekompressionsoperation profitieren kann, ist

derzeit nicht möglich und wird auch in zukünftigen Studien nur schwer voraussagbar sein. Der Nutzen und die Risiken einer retromastoiden Kraniektomie müssen präoperativ abgewogen und die Kriterien für eine Operation genau geprüft werden. Präoperativ sollte vor allem ausreichend geprüft werden, ob der Patient i.S. von Kaplan austherapiert ist, bzw. unter einem „resistenten“ Bluthochdruck leidet und somit als potentieller Kandidat für eine Dekompressionsoperation in Frage kommt. Spricht ein Patient mit einer essentiellen Hypertonie nicht mehr auf antihypertensive Medikation an und wird gleichzeitig im cMRT eine NVC der RVLM entdeckt, sollte hieraus nicht automatisch eine Indikation für einen operativen Eingriff gestellt werden. Stattdessen müssen in weiteren Studien Kriterien herausgearbeitet werden, bei der die Patienten-Subgruppe identifiziert werden kann, die von einer Dekompression profitiert.

Adams zweifelt die pathophysiologische Bedeutung der NVC generell an, obwohl er als Neurochirurg Trigeminusneuralgien, die durch eine NVC ausgelöst werden, operiere [79]. Er stellt die Frage, weshalb es Patienten gibt, die eine NVC jedoch keine Symptome aufweisen, und warum es umgekehrt Patienten gibt die eine Symptomatik aufweisen jedoch keine NVC. Die teilweise erfolgreichen Dekompressionsoperationen begründet er mit einer „Trauma-Hypothese“. Durch die operative Manipulation aufgrund einer Dekompression könnte im Nerven ein „Trauma“ ausgelöst und seine gesteigerte Aktivität reduziert werden. Der Effekt der Operation beruhe nicht auf der Dekompression des Nerven durch Teflonwatte, sondern durch ein „Trauma“ des Nerven. In älteren Studien [80, 81] wurde herausgefunden, dass bei Patienten mit einer Trigeminusneuralgie und einem Hemifazialen Spasmus nur durch die intraoperative Berührung des Nervs, z.B. durch einen Haken, postoperativ der Patient beschwerdefrei wurde.

Kaplan kritisiert, dass in den Dekompressionsstudien prä- und postoperativ keine Tests des autonomen Nervensystems durchgeführt wurden, um eine durch die eventuell NVC entstandene Dysfunktion, nachzuweisen [82].

Naraghi et al. konnten in einer mikroanatomischen Autopsie Studie bei 24 Personen mit einer essentiellen Hypertonie, zehn Personen mit einer renalen Hypertonie und 21 normotensiven Personen post-mortem kein histo-pathomorphologisches Substrat im Kompressionsgebiet bzw. der RVLM finden.

Makino et al. beschäftigten sich mit der Fragestellung, inwieweit eine funktionelle Beeinträchtigung des pulsierenden Gefäßes auf das kardiovaskuläre Kontrollzentrum besteht [83]. Sie führten autonome Funktionstests durch. Dabei verglichen sie 14 Hypertoniker mit einem

links- oder rechtsseitigen neurovaskulären Kontakt mit elf Personen, bei denen eine Hypertonie, jedoch ohne neurovaskulären Kontakt nachgewiesen wurde, die die Kontrollgruppe darstellte. Nach Auswertung der 24-Stunden-Blutdruckmessung konnten in der Durchschnittsmessung des systolischen Blutdrucks keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Der diastolische Blutdruck und die Herzfrequenz waren in der positiven NVC-Gruppe jedoch signifikant höher. Bei einigen Tests, wie z.B. Erzeugung von mentalem Stress durch entsprechende Aufgaben, Valsalva Manöver, Händedruck, Phenylephrin-Infusionen und Clonidin-Tests konnten keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Um die funktionelle Relevanz einer positiven NVC im Zusammenhang mit einer essentiellen Hypertonie zu beweisen, müssen noch weitere Studien folgen, bei denen die Untersuchung funktioneller Tests bei Patienten mit essentieller Hypertonie und positiver NVC im Vergleich zu normotensiven Probanden im Vordergrund stehen.