

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

DISSERTATION

**Einfluss der externen Gegenpulsation auf die zerebrale
Hämodynamik bei gesunden Erwachsenen**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alice H. J. Kohlmeier

aus Heidelberg

Gutachter: 1. Prof. Dr. med M. Endres
 2. Prof. Dr. med M. Kaps
 3. Prof. Dr. med P. Schellinger

Datum der Promotion: 24.02.2012

*Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet*

INHALTSVERZEICHNIS

<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</u>	<u>VI</u>
<u>1 EINLEITUNG.....</u>	<u>1</u>
<u>2 WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND UND THEORETISCHE GRUNDLAGEN.....</u>	<u>5</u>
2.1 ZEREBRALE HÄMODYNAMIK.....	5
ZEREBRALE AUTOREGULATION	5
GEFÄßVERSORGUNG DES GEHIRNS	8
2.2 EXTERNE GEGENPULSATION.....	11
2.3 MESSVERFAHREN ZUR ERFASSUNG DES CBF	14
CCT, MRT, PET, SPECT, Xe-CLEARANCE TECHNIK.....	14
TRANSKRANIELLE DOPPLERSONOGRAPHIE	16
<u>3 FRAGESTELLUNG.....</u>	<u>19</u>
<u>4 METHODEN.....</u>	<u>21</u>
4.1 PROBANDEN.....	21
4.2 VERSUCHSAUFBAU	22
4.3 GERÄTE UND MESSTECHNIK	23
DOPPLER-SONOGRAPHIE	23
EECP	23
DATENAUFZEICHNUNG.....	25
TECHNISCHE HERAUSFORDERUNGEN	26
4.4 DATENANALYSE	26
AUSWERTUNG	26
STATISTISCHE DATENANALYSE.....	28
<u>5 ERGEBNISSE.....</u>	<u>29</u>
5.1 PROBANDEN.....	29
5.2 BASISMESSUNG.....	30
5.3 VERÄNDERUNGEN DER CBFV UNTER EECP BEHANDLUNG.....	32
WELLENMORPHOLOGIE IN DER TCD	32
MAXIMALE DIASTOLISCHE BLUTFLUSSGESCHWINDIGKEIT	33
MAXIMALE SYSTOLISCHE BLUTFLUSSGESCHWINDIGKEIT.....	35
ENDDIASTOLISCHE BLUTFLUSSGESCHWINDIGKEIT	36

MITTLERE BLUTFLUSSGESCHWINDIGKEIT	37
5.4 GEGENÜBERSTELLUNG DER EECp-SITZUNGEN	38
5.5 RUHEPHASEN	41
5.6 VERTEILUNG DER RELATIVEN BLUTFLUSSGESCHWINDIGKEITEN.....	43
5.7 RI UND PI.....	44
5.8 CBFV VERÄNDERUNGEN IM ÜBERBLICK.....	45
<u>6 DISKUSSION</u>	<u>49</u>
6.1 UNTERSUCHUNGEN ZUR AUSWIRKUNG DER EXTERNEN GEGENPULSATION AUF DIE ZEREBRALE PERFUSION.....	49
6.2 TRANSKRANIELLE DOPPLERSONOGRAPHIE ZUR MESSUNG DES ZEREBRALEN BLUTFLUSSES.....	50
6.3 AUSWIRKUNG DER EXTERNEN GEGENPULSATION AUF DIE ZEREBRALE BLUTFLUSSGESCHWINDIGKEIT.....	51
6.4 ZEREBRALE AUTOREGULATION.....	53
6.5 GEGENPULSATION UND AKUTE ZEREBRALE ISCHÄMIE.....	55
INTRAAORTALE GEGENPULSATION UND STEIGERUNG DES ZEREBRALEN BLUTFLUSSES	56
EXTERNE GEGENPULSATION UND STEIGERUNG DES ZEREBRALEN BLUTFLUSSES	57
6.6 EXTERNE GEGENPULSATION BEI CHRONISCHER ZEREBRALER ISCHÄMIE	58
6.7 EINSCHRÄNKUNGEN DER STUDIE.....	59
PROBANDEN.....	59
MESSUNG DER ZEREBRALEN BLUTFLUSSGESCHWINDIGKEITEN	60
BLUTDRUCKMESSUNG.....	60
DAUER DER EXTERNEN GEGENPULSATION.....	61
PULSATILITÄTS- UND RESISTANCE-INDEX	61
6.8 SCHLUSSFOLGERUNG UND BEDEUTUNG FÜR ZUKÜNFTIGE FORSCHUNG	61
<u>7 ZUSAMMENFASSUNG.....</u>	<u>63</u>
<u>8 LITERATURVERZEICHNIS.....</u>	<u>65</u>
<u>9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</u>	<u>73</u>
9.1 ABBILDUNGEN.....	73
9.2 TABELLEN	74
<u>10 LEBENSLAUF</u>	<u>75</u>
<u>11 PUBLIKATIONSLISTE.....</u>	<u>76</u>
<u>12 DANKSAGUNG</u>	<u>77</u>

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACE:	angiotensin converting enzyme (Angiotensin konvertierendes Enzym)
ATP:	Adenosintriphosphat
BMI:	Body Mass Index
CA:	zerebrale Autoregulation
Ca ²⁺ :	Kalzium
CBF:	zerebral blood flow (zerebraler Blutfluss)
CBFV:	zerebral blood flow velocity (zerebrale Blutflussgeschwindigkeit)
cGMP:	cyclic guanosine-monophosphate (zyklisches Guanosinmonophosphat)
CO ₂ :	Kohlenstoffdioxid
CPP:	zerebral perfusion pressure (zerebraler Perfusionsdruck)
CT:	Computertomographie
CVIQ:	color velocity imaging quantification
CVR:	zerebrovascular resistance (zerebrovaskulärer Widerstand)
EDHF:	endothelium-derived hyperpolarizing factor
EDV:	end diastolic velocity (enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit)
EECP:	enhanced external counterpulsation (externe Gegenpulsation)
EKG:	Elektrokardiogramm
FGF:	fibroblast growth factor
GM-CSF:	granulocyte-macrocye-colony stimulating factor
H ⁺ :	Wasserstoffion
HGF:	Hepatocyte growth factor
HIF:	Hypoxie-induzierte Transkriptionsfaktoren
Hz:	Hertz
IABP:	intraaortale Ballonpulsation
ICA:	Arteria carotis interna
ICP:	intracranial pressure (intrakranieller Druck)
K ⁺ :	Kalium
MAP:	middle arterial pressure (mittlerer arterieller Blutdruck)
MCA:	Arteria cerebri media
MFV:	mean flow velocity (mittlere Blutflussgeschwindigkeit)

MRT:	Magnetresonanztomographie
NIHSS:	National Institutes of Health Stroke Scale
NO:	Stickstoffmonoxid
NOS:	nitric oxide synthase (Stickstoffmonoxid Synthase)
O ₂ :	Sauerstoff
PDGF:	platelet-derived growth factor
PDV:	peak diastolic velocity (maximale diastolische Blutflussgeschwindigkeit)
PET:	Positronen-Emissions-Tomographie
PI:	pulsatility index (Pulsatilitäts-Index)
PSV:	peak systolic velocity (maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit)
RI:	resistance index (Widerstands-Index)
SD:	standard deviation (Standardabweichung)
SPECT:	Single Photon Emission Computed Tomography (Einzelphotonen-Emissions-Tomographie)
TCD:	transkranielle Dopplersonographie
TGF-β:	transforming growth factor beta
VEGF:	vascular endothelial growth factor
VIP:	vasoaktives intestinales Polypeptid
Xe:	Xenon
z.N.	Zustand nach

1 EINLEITUNG

Der Schlaganfall zählt in der westlichen Welt zu den häufigsten Erkrankungen überhaupt. Jährlich erleiden ca. 260.000 Menschen in Deutschland einen erstmaligen oder wiederholten Schlaganfall (Heuschmann, et al. 2010). Mit 63.127 neuen Todesfällen im Jahr steht er in Deutschland an dritter, weltweit sogar an zweiter Stelle der Todesursachen (Murray, et al. 1997, Statistisches Jahrbuch 2010). Bei den Patienten, die einen Schlaganfall überleben, sind die individuellen Folgen häufig verheerend. Sechzig Prozent der Betroffenen weisen ein Jahr nach abgelaufenem Schlaganfall Einschränkungen ihrer alltäglichen Aktivitäten auf. In den Industrieländern bildet der Schlaganfall die führende Ursache lebenslanger Behinderung (Ward, et al. 2005). Die direkten Behandlungskosten der Erkrankung in Deutschland, die durch stationäre und ambulante Therapie, Rehabilitation und Pflege entstehen, betragen derzeit jährlich sechs Milliarden Euro. Es wird geschätzt, dass diese Zahl aufgrund der demographischen Altersentwicklung mit zunehmender Schlaganfall-Prävalenz in Deutschland bis zum Jahr 2025 auf 108 Milliarden Euro ansteigen wird (Kolominsky-Rabas, et al. 2006). Darüber hinaus führen frühzeitige Erwerbsunfähigkeit der Betroffenen und Pflege durch Angehörige zu Produktivitätsausfällen, die einen erheblichen volkswirtschaftlichen Schaden nach sich ziehen.

Von den Schlaganfall-Subtypen entfällt der größte Anteil mit über 80% auf den ischämischen Schlaganfall, bei dem es durch eine akute Unterbrechung der Blutzufuhr zur Minderversorgung der betroffenen Gehirnregionen kommt. Das Ausmaß der Hirnschädigung und des nachfolgenden kognitiven und funktionellen Defizits wird wesentlich durch den Umfang der Kollateraldurchblutung bestimmt (Jansen, et al. 1995). Daher steht die unverzügliche Wiederherstellung einer ausreichenden zerebralen Perfusion im Vordergrund der Akutversorgung. Die Thrombolyse stellt gegenwärtig die einzige anerkannte Therapiemaßnahme bei akutem ischämischen Schlaganfall dar. Große klinische Studien haben den Vorteil einer intravenösen thrombolytischen Therapie mit Alteplase eindeutig belegt, wenn diese innerhalb von 3 bis 4,5 Stunden nach Eintritt der Schlaganfallsymptome erfolgt ((NINDS) 1995, Hacke, et al. 2008, Lees, et al.). Allerdings bleibt diese Option infolge des geringen therapeutischen

Zeitfensters auf wenige Patienten beschränkt. Neue Strategien zur kurz- und langfristigen Verbesserung der zerebralen Durchblutung sind somit von zunehmender Bedeutung.

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass der zerebrale Blutfluss bei zerebraler Ischämie sowie bei Vasospasmus nach subarachnoidaler Blutung durch intraaortale Gegenpulsation erhöht werden kann. (Nussbaum, et al. 1995, Tranmer, et al. 1989). Diese Ergebnisse werden durch klinische Fallberichte unterstützt (Lazaridis, et al., Nussbaum, et al. 1998).

Die externe pneumatische Gegenpulsation (EECP) ist ein nichtinvasives Verfahren mit vergleichbaren hämodynamischen Effekten wie intraaortale Gegenpulsations-Systeme (Taguchi, et al. 2000). Mittels frühdiastolischem externen Druck auf die Gefäße der unteren Extremität wird eine Augmentation des diastolischen Blutflusses und eine Abnahme der systolischen Nachlast erzeugt. So kommt es unter EECP-Therapie zum Anstieg der myokardialen, renalen und hepatischen Perfusion. Ferner wurde ein erhöhter Blutfluss in den Karotiden beschrieben (Applebaum, et al. 1997, Bonetti, et al. 2003, Michaels, et al. 2005, Werner, et al. 1999). In der klinischen Praxis wird die EECP in erster Linie bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen eingesetzt, wo sie mit einem objektivierbaren Rückgang der Myokardischämie, verbesserter linksventrikulärer Funktion, einer Reduktion pektanginöser Beschwerden und einer Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit sowie der Lebensqualität assoziiert ist (Arora, et al. 1999, Masuda, et al. 2001, Urano, et al. 2001). Diese Effekte beruhen unter anderem auf einer verbesserten Endothelfunktion, einem adaptiven Wachstum der Kollateralgefäße und auf peripheren Effekte wie bei körperlichem Training (Bonetti, et al. 2003, Michaels, et al. 2002, Shechter, et al. 2003, Wu, et al. 2006).

In letzter Zeit wurde zunehmend die Ausweitung der EECP-Therapie auch auf andere Erkrankungen untersucht. So wird auch der klinische Einsatz bei chronischer und akuter zerebraler Ischämie diskutiert. Kürzlich konnte in einer randomisierten, kontrollierten Studie gezeigt werden, dass EECP bei Patienten mit subakutem, ischämischen Schlaganfall sicher und durchführbar ist und möglicherweise die Prognose günstig beeinflusst (Han, et al. 2008). Diese Beobachtung wird durch die Ergebnisse weiterer Studien unterstützt, deren Aussagekraft jedoch durch methodische Mängel eingeschränkt wird (Han, et al. 2008). Daten zur Auswirkung der EECP auf die zerebrale Hämodynamik sind lückenhaft und teilweise widersprüchlich, so dass der

Effekt auf den zerebralen Blutfluss (CBF) selbst in gesunden Probanden umstritten ist. Im Gegensatz zum Herzen weist das Gehirn verschiedene intrinsische Vorgänge auf, die durch Anpassung des vaskulären Widerstands einen konstanten Blutfluss aufrechterhalten. Über die Auswirkung der diastolischen Augmentation auf diesen zerebrovaskulären Widerstand (CVR) ist jedoch wenig bekannt.

Die transkranielle Dopplersonographie (TCD) erlaubt eine kontinuierliche, nichtinvasive Messung der zerebralen Durchblutung. Somit können Veränderungen der zerebralen Blutflussgeschwindigkeiten (CBFV) und arteriellen Strömungsprofile im Verlauf erfasst werden. Anhand etablierter Berechnungsmethoden können aus dopplersonographischen Messungen indirekt Informationen über die zerebrovaskuläre Antwort gewonnen werden.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war es (1) die Machbarkeit kontinuierlicher transkranieller dopplersonographischer Untersuchungen an gesunden jungen Probanden während wiederholter extrakorporaler Gegenpulsations-Behandlung zu zeigen und gleichzeitig den Einfluss der EECP auf (2) die mittlere Flussgeschwindigkeit sowie auf (3) Flussprofile zerebraler Hirnbasisarterien (A. cerebri media) in Abhängigkeit der diastolischen Augmentation durch die EECP zu untersuchen.

2 WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND UND THEORETISCHE GRUNDLAGEN

2.1 ZEREBRALE HÄMODYNAMIK

Das Gehirn hat auf Grund seiner hohen Stoffwechselaktivität einen erheblichen Substratbedarf. Täglich verbraucht das Gehirn eines gesunden Erwachsenen 115 Gramm (g) Glukose, der Sauerstoffverbrauch liegt bei durchschnittlich 0,03 bis 0,04 ml/g/min, mit deutlich höherem Verbrauch in der Großhirnrinde (Schmidt, et al. 1997). Zur Versorgung mit diesen Substraten erhält das Hirngewebe trotz einer relativ geringen Masse von durchschnittlich 1500 g etwa 15% des Herzminutenvolumens. Da das Hirnparenchym keine nennenswerten Glukose- oder Sauerstoffreserven besitzt, stellt selbst eine kurze Unterbrechung der Blutversorgung eine erhebliche Gefährdung dar. Eine Reihe physiologischer Schutzmechanismen dient der kurz- und langfristigen Sicherstellung einer gleichbleibenden zerebralen Perfusion.

Zerebrale Autoregulation

Prinzip der Zerebralen Autoregulation

Der homöostatische Mechanismus, mit dem das Gehirn unabhängig von Veränderungen des Herzzeitvolumens und des systemischen Blutdrucks eine konstante zerebrale Perfusion gewährleistet, wird als zerebrale Autoregulation (CA) bezeichnet. Diese regulatorische Antwort ermöglicht außerdem eine Anpassung der globalen Hirnperfusion an die aktuelle Stoffwechselaktivität und den entsprechenden Substratbedarf einzelner Hirnregionen.

Der zerebrale Blutfluss wird durch zwei Faktoren wesentlich bestimmt: dem zerebralen Perfusionsdruck (CPP) und dem Widerstand der zerebralen Gefäße (Lassen 1959, Panerai 1998, Paulson, et al. 1990).

Formel 1: $CBF = CPP / CVR$

CBF= zerebraler Blutfluss

CPP= zerebraler Perfusionsdruck

CVR= zerebraler Gefäßwiderstand

Dabei korreliert der zerebrale Perfusionsdruck mit dem systemischen Blutdruck und dem vorherrschenden intrakraniellen Druck (Aaslid, et al. 1989, Larsen, et al. 1979).

Formel 2: $CPP = MAP - ICP$

ICP= intrakranieller Druck

MAP= mittlerer arterieller Druck

Wobei der mittlere arterielle Druck wie folgt bestimmt wird:

Formel 3: $MAP = SBD - DBD/3 + DBD$

DBD= diastolischer Blutdruck

SBD= systolischer Blutdruck

Demzufolge reagiert das Gehirn bei Veränderungen des CPP durch Blutdruckschwankungen mit einer Anpassung des zerebralen Gefäßwiderstandes. Dieser wird nach dem Hagen-Poiseuilleschen Gesetz in erster Linie durch den Gefäßdurchmesser bestimmt (Schmidt, et al. 1997).

Formel 4: $R = 8\eta l / \pi r^4 \Delta p$

R= Strömungswiderstand

r= Innenradius des Rohres

Δp = Druckdifferenz zwischen Anfang und Ende des Rohres

η = Viskosität der Flüssigkeit

l= Länge des Rohres

Ein Anstieg des CPP bei Erhöhung des mittleren arteriellen Druckes wird mit einer Zunahme des CVR durch Vasokonstriktion der zerebralen Widerstandsgefäße ausgeglichen. Umgekehrt bewirkt ein Abfall des CPP eine Vasodilatation mit nachfolgender Abnahme des CVR. Die zerebrale Autoregulation ist innerhalb eines arteriellen Mitteldruckes von 50-170 mmHg wirksam (Hilz, et al. 2000, Panerai, et al. 2005). Außerhalb dieser Blutdruckgrenzen ist der zerebrale Blutfluss direkt abhängig vom CPP (Poeck, et al. 2001).

Steuerung der zerebralen Autoregulation

Die pathophysiologischen Steuerungsmechanismen der zerebralen Autoregulation sind noch nicht vollständig ergründet. Beschrieben wurden bisher myogene, metabolische, neurogene und Endothel-vermittelte Einflüsse, die sich mitunter gegenseitig bedingen.

Die Annahme einer myogenen Steuerung der CA beruht auf der Feststellung, dass glatte Gefäßmuskelzellen auf Veränderungen des transmuralen Druckes mit einer Vasokonstriktion bzw. –dilatation reagieren (Paulson, et al. 1990). Dabei werden sowohl eine statische als auch eine dynamische Antwort auf Dehnungsreize beobachtet. Die statische Antwort erfolgt als langsame vaskuläre Anpassungsreaktion die zu einer neuen, konstanten Einstellung des Gefäßwanddurchmessers führt. Plötzliche Druckanstiege führen hingegen zur dynamischen Antwort, die sich als starke, transiente Konstriktion der glatten Gefäßmuskulatur äußert (Bayliss 1902, Kontos, et al. 1978, Symon, et al. 1973).

Bei gesteigerter Stoffwechselaktivität der Hirnzellen wird der lokale Mehrbedarf an Glukose und Sauerstoff durch den Anstieg von Abbauprodukten im Blut signalisiert, die eine reaktive Erhöhung der zerebralen Perfusion bewirken. Auch eine zerebrale Minderdurchblutung führt über den zunehmend anaeroben Stoffwechsel mit vermehrtem Anfall vasoaktiver Metabolite zu einer Perfusionszunahme. Diese reaktiven Anpassungsvorgänge werden als metabolische Kopplung bezeichnet. Zu den Metaboliten mit nachgewiesener vasoaktiver Wirkung zählen unter anderem Kohlenstoffdioxid (CO₂), Protonen (H⁺), Sauerstoff (O₂), Adenosin, Kalzium (Ca²⁺) und Kalium (K⁺) (Paulson, et al. 1990, Wahl, et al. 1993). Besonders großen Einfluss auf den CBF hat das CO₂. Sein Anstieg wird von zerebralen Gefäßen mit einer Vasodilatation beantwortet, der Abfall wiederum mit einer Vasokonstriktion (Lassen 1959, Paulson, et al. 1990). Dabei ist die vasoaktive Wirkung aller obengenannten Metabolite stark lokal begrenzt und von kurzer Dauer.

Eine zusätzliche neurogene Modulation der CA wird durch die Beobachtung gestützt, dass der autoregulatorische Bereich durch Aktivierung sympathischer, perivaskulärer Neurone mit Freisetzung der vasokonstriktorisches Neurotransmitter Noradrenalin und Neuropeptid Y erweitert werden kann (Paulson, et al. 1990, Wahl, et al. 1993). Dem parasymphathischen, cholinergen System kommt möglicherweise eine Ischämie-verhindernde Wirkung zu, die auf dem Einfluss der vasodilatatorischen Neurotransmitter Acetylcholin und vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP) beruht

(Wahl, et al. 1993). Es wird postuliert, dass diese neuromodulatorische Funktionen erfüllen, die jedoch eine eher untergeordnete Rolle bei der Steuerung der CA spielen.

Auch dem Endothel der Hirngefäße kommt bei der zerebralen Autoregulation eine modulierende Funktion zu. Diese ist zum einen auf die Freisetzung vasokonstriktiver Substanzen wie Thromboxan A₂, Prostaglandin H₂ und dem Angiotensin konvertierenden Enzym (ACE) zurückzuführen. Zum anderen greifen die endothelialen Vasodilatoren Endothelin-derived Hyperpolarizing Faktor (EDHF) und Prostaglandin I₂ und E₂ in den zerebralen Gefäßtonus ein. Besondere Bedeutung kommt dem Stickstoffmonoxid (NO) als stärkste gefäßerweiternde Substanz zu. Durch den Neurotransmitter Acetylcholin wird NO rezeptorabhängig aus den Endothelzellen der glatten Gefäße freigesetzt (Paulson, et al. 1990). Die rezeptorunabhängige Freisetzung von NO wird durch erhöhte Wandschubspannung an zerebralen Gefäßen vermittelt.

Gefäßversorgung des Gehirns

Kollateralsysteme der zerebralen Gefäße

Während die zerebrale Autoregulation das Hirnparenchym vor kurzzeitigen Perfusionsschwankungen schützt, wird die Durchblutung langfristig durch weitere Merkmale des zerebralen Gefäßsystems sichergestellt.

Die zerebrale Perfusion erfolgt über vier extrakranielle Gefäße: der rechten und linken Arteria carotis interna sowie der rechten und linken Arteria vertebralis. Diese bilden mit ihrem Zusammenschluss an der Schädelbasis den Circulus arteriosus Willisii, einen Anastomosenkreis, der auch bei Ausfall oder Verengung einzelner Gefäße eine ausreichende Versorgung der entsprechenden Stromgebiete ermöglicht. Weitere Kollateralsysteme entstehen durch Anastomosen im Bereich der leptomeningealen und cerebellären Gefäße. Zusätzlich bestehen Verbindungen zwischen intra- und extrakraniellen Gefäßen (Trepel 2004).

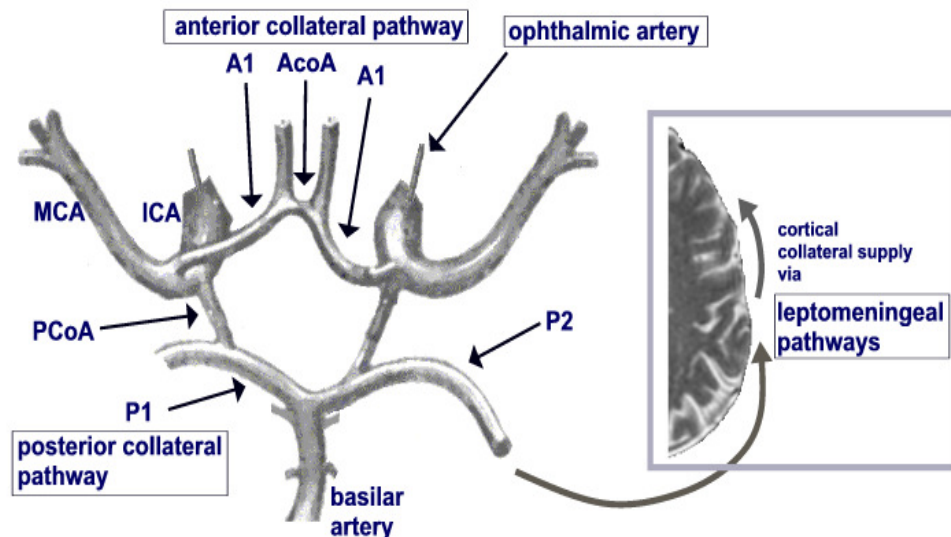


Abbildung 1: Circulus Willisii und Kollateralsysteme der Hirngefäße

Aus: R. Hetzel, 2003

Neovaskularization: Angiogenese und Arteriogenese

Bei anhaltender Ischämie wird das vorhandene Kollateralsystem weiter ausgebaut um die Versorgung des Gewebes zu gewährleisten. Maßgeblich hierfür sind die Abläufe der Angiogenese und Arteriogenese.

Die Aussprossung neuer Kapillaren aus präexistenten Gefäßen durch Proliferation und Migration von Endothelzellen wird Angiogenese genannt (Arras, et al. 1998, Buschmann, et al. 1999). Dieser Vorgang erfolgt als Antwort auf hypoxische Zustände, die beispielsweise im Rahmen von Gefäßstenosen oder Okklusionen auftreten können. In Folge der Hypoxie kommt es zur Freisetzung verschiedener Entzündungsmediatoren, die eine reaktive humorale und zelluläre Antwort mit nachfolgender Produktion angiogener Faktoren induzieren (Arras, et al. 1998, Helisch, et al. 1999). Dazu zählen unter anderem das vascular endothelial growth factor (VEGF), Nitric oxide synthase

(NOS), Fibroblast growth factor (FGF), Hepatocyte growth factor (HGF), Platelet-derived growth factor (PDGF), Angiopoietin-2 und Transforming growth factor beta (TGF- β). Eine zentrale Rolle bei der Angiogenese spielt vor allem das VEGF, dessen Expression bei Sauerstoffmangel durch Hypoxie-induzierte Transkriptionsfaktoren (HIFs) hochreguliert wird. VEGF übt eine dosisabhängige chemoattraktive Wirkung auf Monozyten aus, die durch Aktivierung des Endothels an der Ausbildung neuer Gefäße maßgeblich beteiligt sind. Seine Expression gilt daher als physiologischer Feedbackmechanismus bei Gewebhypoxie.

Diesen Vorgängen steht die Arteriogenese gegenüber, bei der durch Proliferation und Ausbau präexistenter arterieller Kollateralgefäße funktionstüchtige Arterien erzeugt werden. Dies erfolgt in erster Linie durch Zunahme des Gefäßdurchmessers. Im Gegensatz zur Angiogenese erfolgt die Arteriogenese unabhängig von Hypoxie (Buschmann, et al. 1999). Sie wird in erster Linie durch die Zunahme der intraluminalen Schubspannung induziert (Schierling, et al. 2009). Unter Schubspannung versteht man die Zugkraft, die in einem Vektor parallel zur langen Achse des Gefäßes ausgeübt wird. Sie wird unmittelbar durch den Blutfluss bestimmt. Eine anhaltende Erhöhung der Schubspannung führt über eine Kaskade endothelialer Vorgänge zum Umbau arterieller Gefäße (Buschmann, et al. 1999, Heil, et al. 2004). Dabei wird durch eine vermehrte parakrine Chemokin-Expression die Adhäsion und Transmigration pluripotenter Monozyten sowie die Rekrutierung ortständiger Makrophagen vermittelt. Diese bewirken über die Ausschüttung von Wachstumsfaktoren die Zellteilung der endothelialen und glatten Muskelzellen. Im Tiermodell konnten die komplexen endothelialen Mechanismen der Arteriogenese mittels verschiedener Zyto- und Chemokine, vor allem dem Granulozyten-Makrophagen Kolonie-stimulierenden Faktor (GM-CSF), beschleunigt werden (Buschmann, et al. 2003).

Obwohl der genaue Mechanismus nicht hinreichend aufgeklärt ist, wird angenommen, dass die Scherkräfte ihre Wirkung über endotheliale Kaliumkanäle vermitteln. Diese werden bei Deformierungen des Zytoskeletts aktiviert (Cooke, et al. 1991). Über eine Kaskade molekularer Vorgänge kommt es dadurch zur Freisetzung von Adenosintriphosphat (ATP) und Substanz P aus Endothelzellen, die wiederum an spezifischen Rezeptoren eine NO-Freisetzung herbeiführen. Zudem scheint ein erhöhter Blutfluss eine gesteigerte Bradykinin-Sekretion hervorzurufen, die ebenfalls eine Freisetzung von NO zur Folge hat (Groves, et al. 1995).

Ausgelöst werden diese Vorgänge unter anderem durch langsam progrediente Stenosen oder plötzliche arteriellen Okklusionen, bei denen in den Kollateralgefäßen ein steiler Druckgradient entsteht. Dabei kommt es zu einer Erhöhung der Blutflussgeschwindigkeit mit Zunahme der intraluminalen Schubspannung. Durch die obengenannten Reaktionen erfahren die Kollateralgefäße einen raschen Um- und Ausbau, der in einer Perfusionsverbesserung des betroffenen Gebiets mündet. Darüber hinaus finden diese Abläufe im Rahmen von körperlicher Aktivität statt, bei der ebenfalls ein erhöhter Blutfluss zu vermehrter Schubspannung führt.

2.2 EXTERNE GEGENPULSATION

Die externe Gegenpulsation (EECP) wurde in den 1960er Jahren als nichtinvasive Alternative zur intraaortalen Ballonpumpe (IABP) entwickelt. Wie die IABP basiert die externe Gegenpulsation auf dem Prinzip der diastolischen Augmentation. Während der Diastole wird durch äußerlich applizierten pneumatischen Druck auf die untere Körperhälfte eine retrograde aortale Gegenpulsation erzeugt. Durch die mechanische Verschiebung des intraarteriellen Blutvolumens in Richtung Aorta erhöht sich das diastolische Blutvolumen. Mittels Herzkatheteruntersuchung konnte des weiteren eine signifikante Augmentation des diastolischen Drucks mit Verbesserung des intrakoronaren Perfusionsdruckes unter EECP nachgewiesen werden (Michaels, et al. 2002). Im Gegensatz zur IABP wird außerdem durch Kompression der venösen Gefäße ein herzgerichteter Rückstrom von venösem Blut mit Anstieg der kardialen Vorlast hervorgerufen. In der frühen Systole führt die schlagartige Entfernung des Luftdrucks wiederum zu einer Ausdehnung der komprimierten Gefäße, die eine Abnahme der systemischen vaskulären Impedanz zur Folge hat. Durch die Senkung des systemischen Gefäßwiderstandes nehmen kardiale Nachlast und linksventrikulärer enddiastolischer Druck ebenfalls ab. Die Kompressions- und Dekompressionsphasen der EECP werden durch EKG-Koppelung mit der Herzaktion koordiniert (siehe Abb. 2).

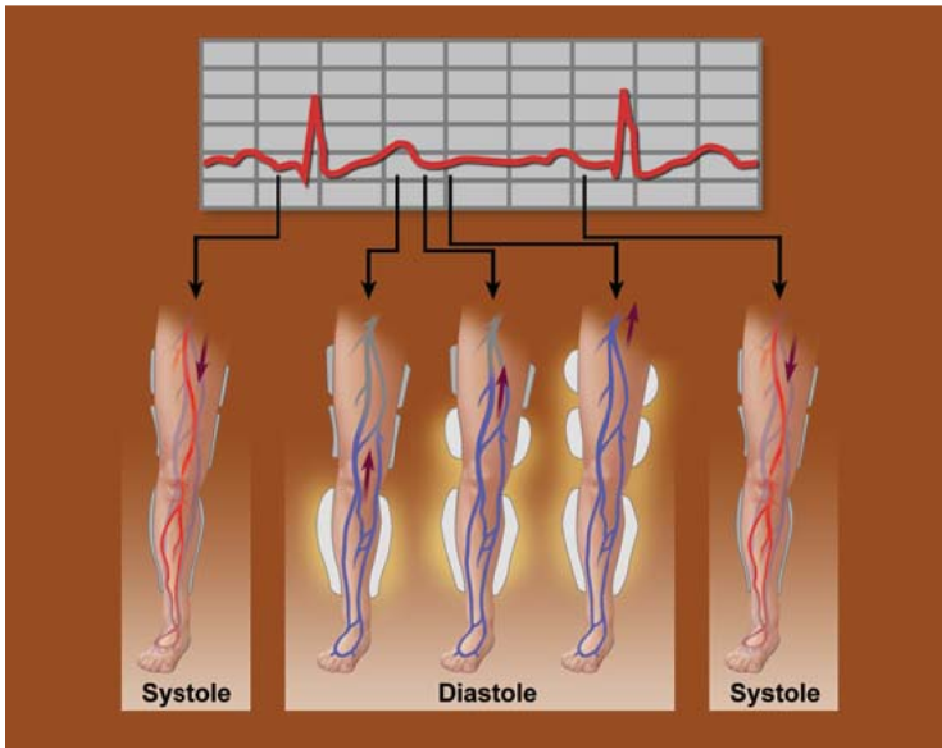


Abbildung 2: EKG-gesteuerte Kompressions- und Dekompressionsphasen der EECP

Frühdiastolisch werden die pneumatischen Manschetten sequenziell von distal nach proximal aufgeblasen; mit Beginn der Systole wird der Druck schlagartig entfernt

Aus: Mayo Clinic

Die pulsatilen Abläufe der EECP bewirken eine Steigerung des Herzminutenvolumens bei gleichzeitiger Abnahme des kardialen Sauerstoffbedarfs. Als Ausdruck der verbesserten kardialen Auswurfleistung unter EECP wurde ein Anstieg des linksventrikulären Schlagvolumens um etwa 12 Prozent nachgewiesen (Werner, et al. 1999). Infolge dieser veränderten Hämodynamik kommt es zur vermehrten Durchblutung multipler Gefäßsysteme mit entsprechend verbesserter Organperfusion. Dies drückt sich beispielsweise in einer Zunahme des Blutflusses in den Koronargefäßen um 20 bis 40 Prozent, in den renalen und hepatischen Arterien um 20 bis 25 Prozent aus. Nicht zuletzt wurde in den Karotiden ein Anstieg des Blutflusses um 20 bis 25 Prozent beobachtet (Applebaum, et al. 1997, Werner, et al. 1999).

Multiple klinische Studien haben die Sicherheit und Wirksamkeit der externen Gegenpulsation bei Patienten mit Angina pectoris und Herzinsuffizienz belegt, mit Ansprechraten von 70 bis 80 Prozent. Ein Behandlungseffekt kann noch bis zu 5 Jahre nach EECF-Therapie beobachtet werden. (Arora, et al. 1999). Bei therapierefraktären pektanginösen Beschwerden ist sie für die Reduktion der Anfallshäufigkeit und des Nitroglycerin-Gebrauchs ähnlich effektiv wie perkutane Koronarinterventionen und konventionelle Bypässe (Arora, et al. 1999, Fitzgerald, et al. 2003, Michaels, et al. 2004, Soran, et al. 2002, Urano, et al. 2001). In Patienten mit therapierefraktärer Angina pectoris und einer Ejektionsfraktion (EF) unter 35 Prozent konnte 2 Jahre nach EECF-Behandlung weiterhin eine Abnahme der Häufigkeit pektanginöser Episoden sowie eine verbesserte Lebensqualität nachgewiesen werden (Soran, et al. 2006).

Die Mechanismen, die den nachhaltigen Effekten der EECF zugrunde liegen, sind noch unklar. Man geht davon aus, dass die Reduktion pektanginöser Beschwerden unter EECF auf eine Verbesserung der ventrikulären und endothelialen Funktion sowie positiven peripheren Effekten wie bei körperlichem Training zurückzuführen ist (Bonetti, et al. 2003, Shechter, et al. 2003). Experimentelle und klinische Studien weisen außerdem zunehmend auf die Rekrutierung und Proliferation kollateraler Arterien durch Erhöhung des Blutflusses und somit der gefäßwirksamen Scherkräfte. Masuda et al konnten mittels ¹³N-Stickstoff Positronen-Emissions-Tomographie eine Steigerung der Myokardperfusion und des koronararteriellen Blutflusses in Patienten mit chronischer stabiler Angina pectoris unter EECF-Behandlung nachweisen. Parallel dazu wurde eine Zunahme der Ausschüttung von neurohumoralen Faktoren und Stickstoffmonoxid festgestellt (Masuda, et al. 2001). Aufgrund dieser Beobachtungen schlussfolgerten sie, dass die Zunahme der Schubspannung unter EECF eine gesteigerte Genexpression der endothelialen NO-Synthase zur Folge hat, die eine vermehrte Freisetzung von Stickstoffmonoxid aus den Endothelzellen bewirkt. Der Anstieg von NO im Zusammenhang mit EECF-Therapie konnte in weiteren Studien bestätigt werden. Zusätzlich wurde eine Abnahme der Endothelin-1 Produktion nachgewiesen (Akhtar, et al. 2006, Barsness 2001). Diese Veränderungen der Plasmakonzentrationen von NO und Endothelin-1 verliefen proportional zur Behandlungsdauer und hielten auch nach Abschluss der Therapie an. In einer neueren Studie von Levenson et al. wurde ein Endothel-stabilisierender Effekt der EECF durch Zunahme der Konzentration von zyklischem Guanosin-Monophosphat (cGMP) postuliert. So konnte unmittelbar nach aktiver EECF-Therapie ein Anstieg der cGMP-Konzentration im Plasma der

Probanden um 52% beobachtet werden. Da das cGMP den Gefäßtonus der glatten Muskeln steuert, könnte seine Zunahme mit einer verbesserten arteriellen Funktion im Zusammenhang stehen. In weiteren Studien war die EECF außerdem mit einem Anstieg der potenten angiogenen Wachstumsfaktoren VEGF und HGF im Plasma assoziiert. (Arora, et al. 2005, Masuda, et al. 2001).

Der klinische Einsatz der externen Gegenpulsation bei weiteren Erkrankungen wie beispielsweise Restless-Legs-Syndrom, Hörsturz, hepatorenales Syndrom, erektile Dysfunktion und zerebrale Ischämie ist Gegenstand aktueller Forschung.

2.3 MESSVERFAHREN ZUR ERFASSUNG DES CBF

CCT, MRT, PET, SPECT, Xe-Clearance Technik

Zur Darstellung des zerebralen Blutflusses eignen sich verschiedene bildgebende Verfahren. Dazu gehören unter anderem die kranielle Computertomographie (CCT), die Magnetresonanztomographie (MRT), die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), die Einzel-Photonen-Emissions-Tomographie (SPECT), die Xenon-Clearance Methode und die transkranielle Dopplersonographie (TCD).

CCT

Die kranielle Computertomographie ist ein digitales, Computer-gestütztes Verfahren, bei dem schichtweise Bilder erzeugt werden. Durch rotierende Strahlenquellen wird der Schädel aus mehreren Richtungen bestrahlt. Anhand der Strahlenabsorption kann die Gewebedichte errechnet und ein Bild der bestrahlten Schicht abgeleitet werden. Die Zugabe radiogener Kontrastmittel ermöglicht die Darstellung der Hirngefäßdurchblutung. Mittels CT-Angiographie kann eine dreidimensionale Rekonstruktion des kraniellen Gefäßsystems erzeugt werden, indem der arterielle oder venöse Blutfluss nach intravenöser Kontrastmittelgabe im Spiral-CT verfolgt und mithilfe eines Rekonstruktionsrechners in ein plastisches Bild umgewandelt wird. Nachteilig bei diesem Verfahren ist neben der hohen Strahlenbelastung die potenziell nierenschädigende Wirkung des Kontrastmittels.

MRT

Bei der Magnetresonanztomographie wird- nach dem physikalischen Prinzip der Kernspinresonanz- die Ausrichtung von Atomkernen unter Einwirkung eines starken Magnetfeldes und hochfrequenter Radiowellen verändert und die dadurch induzierte Spannung über Empfängerspulen registriert. Die erzeugten Bildkontraste ergeben sich durch die Unterschiede in Protonengehalt und Relaxationszeiten verschiedener Gewebe. Mithilfe eines Gadolinium-haltigen Kontrastmittels können Blutgefäße gezielt dargestellt werden. Im Gegensatz zum CT-Verfahren kommen beim MRT keine ionisierenden Strahlen zum Einsatz. Nachteilig sind jedoch die höheren Kosten und die geringere Verfügbarkeit.

PET und SPECT

Sowohl die PET als auch die SPECT registrieren die Gammastrahlenemission von zuvor injizierten Radionukleotiden um ein chronologisches Abbild der Radioaktivitätsverteilung im Gewebe herzustellen. Die Vorteile der PET liegen in der großen räumlichen und zeitlichen Auflösung und der absoluten Quantifizierung der Hirndurchblutung mit Bestimmung von Fluss- und Stoffwechselraten. Dennoch bleibt sie durch ihre hohen Kosten und aufwendige Handhabung speziellen Zentren überlassen. Obwohl die SPECT im Vergleich zur PET kostengünstiger und weniger aufwendig ist, ist sie ihr hinsichtlich der räumlichen Auflösung und Sensitivität der Gammadetektoren unterlegen.

Xenon-Clearance Methode

Die Xenon-Clearance Methode ist ein Messverfahren bei dem ^{133}Xe arteriell oder venös injiziert wird und mithilfe externer Detektoren die Gammastrahlung des gelösten Xenon-Gases über beiden Hemisphären gemessen wird. Anschließend werden Clearance-Kurven des Isotops bestimmt, anhand derer die regionale Durchblutung berechnet werden kann. Nachteil dieses Verfahrens ist neben dem invasiven Vorgehen ebenfalls der hohe Aufwand und die damit verbundenen Kosten. Zudem ist es durch die Verwendung radioaktiver Stoffe nicht beliebig wiederholbar.

Transkranielle Dopplersonographie

Prinzip der Dopplersonographie

Im Gegensatz zu den obengenannten Verfahren wird bei der transkraniellen Dopplersonographie die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in den Hirnarterien kontinuierlich gemessen. Anhand der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit (CBFV) kann der CBF bestimmt werden. Das sogenannte Dopplerprinzip beschreibt das Phänomen bei dem es durch Verringerung der Distanz zwischen Sender und Empfänger zu einer Frequenzerhöhung, durch Vergrößerung wiederum zu einer Abnahme der Frequenz kommt. Dieses Prinzip nutzt man bei der Dopplersonographie, indem Ultraschallwellen einer bestimmten Frequenz ausgesendet und nach Reflexion an den Erythrozyten mit einer veränderten Frequenz wieder aufgenommen werden. Die Frequenzverschiebung der Schallwelle gibt die Bewegung der Erythrozyten im Blutgefäß wieder und ist der Blutflussgeschwindigkeit nach folgender Beziehung direkt proportional (Kopp, et al. 2007):

Formel 5: $\Delta f = (2f \cdot v \cdot \cos \alpha) / c$

Δf = Frequenzverschiebung

f = Sendefrequenz

v = Strömungsgeschwindigkeit des Blutes

α = Winkel zwischen der Linie Schallquelle/Gefäß und der Längsachse des Gefäßes

c = Schallgeschwindigkeit im Gewebe (~ 1540 m/s)

Beim älteren Continuous Wave Doppler (CW-Doppler)- Verfahren werden Ultraschallwellen kontinuierlich von getrennten piezoelektrischen Kristallen im Schallkopf ausgesendet und empfangen. Bei dem für Gefäßuntersuchungen gebräuchlicheren gepulsten (PW-Doppler)-Verfahren fungiert ein Kristall im Sondenkopf als Sender und Empfänger zugleich. Von diesem werden in regelmäßigen Zeitabständen Ultraschallwellen aussendet und das reflektierte Signal im Intervall wieder aufgenommen. Aus den registrierten Signalen errechnet das Dopplergerät die Strömungsgeschwindigkeiten, die daraufhin mit unterschiedlichen Signalintensitäten optisch sowie akustisch dargestellt werden.

Transkranielle Zugänge

Zur Bestimmung des zerebralen Blutflusses sind die Hirnarterien der transforaminalen, transtemporalen und transorbitalen Untersuchung zugänglich (siehe Abb. 3). Durch das transtemporale Knochenfenster kann das M1-Segment der Arteria cerebri media (MCA) beschallt werden (Aaslid, et al. 1982). Dieser Zugang wird für diagnostische Zwecke am häufigsten gewählt.

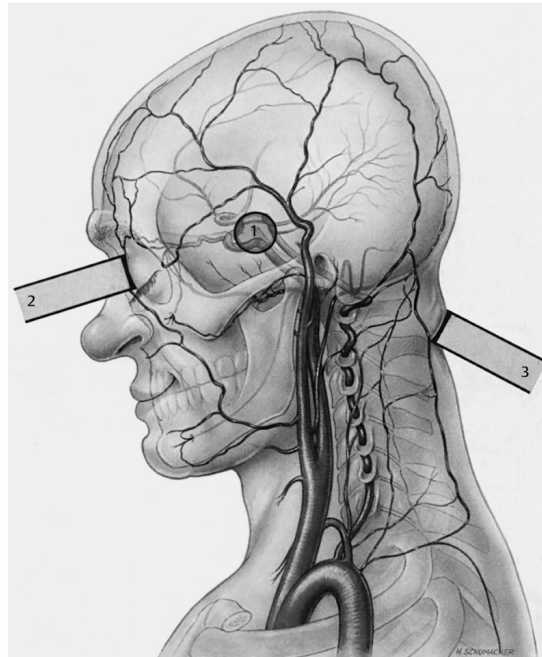


Abbildung 3: Zugänge der transkutanen Beschallung von intrakraniellen Gefäßen

1. transtemporaler Zugang; 2. transorbitaler Zugang; 3. transnuchaler Zugang

Aus: R. Hetzel, 2003

Vorteile der TCD

Mit der Entwicklung der Dopplersonographie entstand erstmalig die Möglichkeit Echtzeitmessungen des zerebralen Blutflusses durchzuführen (Aaslid, et al. 1982). Somit wurde durch Bestimmung von zeitlichem Ablauf, Dynamik und Latenzzeiten die regulatorische Antwort der Hirngefäße auf plötzliche Blutdruckänderungen erfassbar.

Neben der kontinuierlichen Messung bietet die Dopplersonographie weitere Vorteile gegenüber anderen Methoden zur Bestimmung des CBF. Das nichtinvasive Untersuchungsvorgehen, die relativ einfache Handhabung und die Mobilität dieses Verfahrens sind mit geringeren Kosten und einer breiteren klinischen Anwendbarkeit verbunden.

3 FRAGESTELLUNG

Die externe Gegenpulsation (EECP) wird in der klinischen Praxis als nichtinvasive Alternative gegenüber der klassischen intraaortalen Gegenpulsation zur Verbesserung der myokardialen Perfusion eingesetzt. Die Auswirkungen der EECP auf die zerebrale Durchblutung sind umstritten. Zwei Studien konnten zeigen, dass der Blutfluss in den Karotiden unter EECP-Behandlung signifikant ansteigt (Applebaum, et al. 1997, Werner, et al. 1999). Ob der zerebrale Blutfluss (CBF) infolgedessen ebenfalls ansteigt oder dank autoregulatorischer Mechanismen konstant bleibt, ist aufgrund lückenhafter und widersprüchlicher Daten noch unklar. Hinweise auf einen therapeutischen Nutzen bei zerebraler Ischämie werden durch eine neuere Studie an Patienten mit subakuten ischämischen Hirninfarkten unterstützt (Han, et al. 2008). Dennoch fehlen weiterhin Daten zu den Mechanismen des klinischen Nutzens und zum Einfluss der EECP-induzierten diastolischen Strömungsaugmentation auf den zerebrovaskulären Widerstand (CVR).

Der Einfluss der externen Gegenpulsation auf die zerebralen Blutflussgeschwindigkeiten (CBFV) wurde bisher nur mit intermittierenden transkraniellen dopplersonographischen (TCD-) Messungen oder bei sehr kurzer Behandlungsdauer untersucht (Alexandrov, et al. 2008, Werner, et al. 2003). Gegenwärtig gibt es keine veröffentlichte Studie welche die Veränderungen der CBFV bei längerer EECP-Dauer kontinuierlich gemessen hat. In der vorliegenden Machbarkeitsstudie soll die Durchführbarkeit, Zuverlässigkeit und Sicherheit einer kontinuierlichen TCD-Messung bei wiederholter 20-minütiger EECP Sitzung in gesunden Probanden evaluiert werden. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, Veränderungen der CBFV unter externer Gegenpulsation zu untersuchen, um festzustellen, ob die diastolische Augmentation konstante Veränderungen der mittleren zerebralen Blutflussgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media (MCA) bewirkt. Des weiteren soll beurteilt werden, ob kontinuierlich gemessene CBFV und dopplersonographische Charakteristika der Doppler-Wellenform indirekt Aufschluss über die zerebrovaskuläre Antwort bei EECP liefern können.

Um neben der zerebralen Hämodynamik auch die physiologische zerebrovaskuläre Antwort untersuchen zu können, wurde die Studie an gesunden Probanden durchgeführt,

bei denen von einer intakten zerebralen Autoregulation auszugehen ist. Die kontinuierliche Messung sollte mittels transkranieller Dopplersonographie erfolgen, da sich dieses nichtinvasive Verfahren zur Darstellung der zerebrovaskulären Antwort im zeitlichen Verlauf als besonders geeignet erwiesen hat.

4 METHODEN

Die im Folgenden beschriebenen Untersuchungen wurden im Dezember 2007 an der kardiologischen Klinik des HELIOS Klinikum Berlin-Buch, Schwanebecker Chaussee 50, im EECP-Labor durchgeführt.

4.1 PROBANDEN

Es wurden gesunde Probanden zwischen 18 und 40 Jahren ohne relevante Vorerkrankungen ausgewählt, um von einer intakten zerebralen Autoregulation ausgehen zu können. Bei der Auswahl der Probanden wurden folgende Ausschlusskriterien berücksichtigt:

- Bekannte, höhergradige intra- oder extrakranielle Stenosen
- Instabile Angina pectoris oder akutes Koronarsyndrom (ACS)
- Höhergradig eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion mit einer Ejektionsfraktion kleiner 35%
- Klappenvitien der Aorten- oder Trikuspidalklappe größer Grad II
- Relevante Stenosierung der Aorta thoracalis und Aorta abdominalis
- Periphere entzündliche Verschlusskrankheit degenerativer oder entzündlicher Genese mit einem Arm-Bein-Index größer 0,8 und Dopplerverschlussdruck der fußversorgenden Arterien unter 90 mmHg
- Schwere Neuropathie
- Chronisch venöse Insuffizienz größer Stadium III, Thrombose, Thrombophlebitis, chronischer Verschluss der venösen Beckenstrombahn oder der Vena cava inferior
- Erosionen, Ulzerationen oder klinisch relevante dermatologische Veränderungen an der unteren Extremität die durch die Inflation der EECP-Manschetten zu einer Befundverschlechterung führen könnten
- Antikoagulationstherapie und INR größer 3 oder klinische Blutungszeichen, gestörte Homöostase

- Schwere Grunderkrankung
- Schwere arterielle Hypertonie mit systolischem Blutdruck größer 180 mmHg und diastolischem Blutdruck größer 100 mmHg
- Z.n. zerebraler Blutung
- Schwangerschaft
- Demenz oder geistige Behinderung
- Vorhofflimmern, AV-Block größer Grad II
- Aktuelle Teilnahme an einer anderen Studie

Da es sich in vorliegender Arbeit um eine Machbarkeitsstudie handelt, entfällt die Fallzahlplanung.

Alle Teilnehmer wurden gemäß der Deklaration von Helsinki ausführlich, mündlich und schriftlich, über Art, Inhalt, und Zweck der Untersuchungen sowie zu Risiken der EECF-Behandlung aufgeklärt und bekundeten ihr Einverständnis mit einer schriftlichen Einverständniserklärung. Die Probanden erhielten für ihre Teilnahme an der Studie eine finanzielle Aufwandsentschädigung. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité genehmigt.

4.2 VERSUCHSAUFBAU

Die Untersuchung bestand aus fünf aufeinanderfolgenden Phasen. Zu Beginn der Untersuchung wurde eine TCD-Basismessung der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit am ruhig liegenden Patienten durchgeführt. Nach 5 Minuten Basismessung wurde die 20-minütige EECF-Sitzung eingeleitet. Unmittelbar darauf folgte eine fünfminütige Ruhephase. Die EECF-Behandlung wurde anschließend in gleicher Länge wiederholt. Die Untersuchung endete mit einer weiteren fünfminütigen Ruhephase nach Abschluss der EECF. Die zerebrale Blutflussgeschwindigkeit wurde mittels transkranieller Dopplersonographie kontinuierlich fünf Minuten vor Behandlungsbeginn, während und zwischen den 20-minütigen EECF Behandlungen, und fünf Minuten nach Beendigung der EECF in Echtzeit aufgezeichnet.

4.3 GERÄTE UND MESSTECHNIK

Doppler-Sonographie

Die kontinuierliche Messung erfolgte mittels bilateraler, transkranieller Dopplersonographie der Arteria cerebri media unter Verwendung des Dopplergerätes „Multi Dop T2“ (DWL CBFV Elektronische Systeme GmbH). Zur TCD-Messung wurden zwei Ultraschallsonden mit einer Schallfrequenz von 2 Megahertz an einem festen Stirnband angebracht. Das Stirnband wurde am Kopf des liegenden Probanden so fixiert, dass die Sonden beidseitig circa 1 cm oberhalb des Processus zygomaticus in der Regio temporalis auflagen. Um Interferenzen durch Schallreflexion an den Grenzflächen Haut und Luft zu reduzieren, wurden ca. 2 ml Ultraschallgel auf die Sondenoberfläche aufgetragen. Unter audiovisueller Rückkopplung wurden dann in einer Schalltiefe von 54 ± 2 mm die rechte und linke MCA dargestellt. Die Position der Sonden wurde so feinjustiert, dass die höchstmögliche Blutflussgeschwindigkeit der MCA, erkennbar an der Amplitude der Pulswelle sowie an der Farbintensität des Signals, dargestellt wurde. Folgende Kriterien galten zur Identifikation des untersuchten Gefäßes:

- Schalltiefe
- Strömungsgeschwindigkeit
- Strömungsrichtung
- Strömungsprofil
- Ausrichtung der Sondenachsen
- Verfolgbarkeit des Signals zur Oberfläche hin

Um Veränderungen der Sondenpositionierung unter EECP-Behandlung zu verhindern, wurde der Kopf des Probanden mit einem halbrunden Nackenkissen stabilisiert. Der Proband wurde zudem aufgefordert, jede willkürliche Kopfbewegung zu unterlassen.

EECP

Die Durchführung der EECP-Behandlung erfolgte unter Einsatz des TS3-Gerätes von Vasomedical (Westbury, NY, US.). Das EECP-System besteht aus einer Kontrollkonsole, einem Behandlungstisch, einem Kompressor und jeweils 2 mal 3

pneumatischen Druckmanschetten (siehe Abbildung 4). Am liegenden Probanden wurden Druckmanschetten um beide Unter- und Oberschenkel sowie um das Gesäß gewickelt und mit Klettverschlüssen befestigt. Ein kontinuierlich abgeleitetes 3-Kanal EKG diente zur Steuerung der Kompressions- und Dekompressionsphasen der EECP. In der Kompressionsphase, die EKG-getriggert in der frühen Diastole einsetzte, wurden die Luftdruckmanschetten rasch sequenziell von distal nach proximal auf einen Luftdruck von ca. 200 mmHg aufgeblasen. Am Ende der Diastole wurden die Druckmanschetten schlagartig entlüftet. Um die R-Wellen getriggerte Belüftung der Druckmanschetten optimal mit der Herzaktion zu koordinieren, wurden infrarot plethysmographische Messungen am Zeigefinger des Probanden durchgeführt. EECP Druck und Latenzzeit zwischen R-Welle und Beginn der Gegenpulsation wurden bis zum Erreichen der maximalen diastolischen Augmentation der plethysmographischen Pulswelle angepasst. Der Manschettendruck wurde während einer kurzen Einleitungsphase zu Beginn der EECP-Sitzung zum Teil stufenweise auf das erwünschte Maximum gesteigert. Ebenso wurde kurz vor Beendigung der EECP-Behandlung der Manschettendruck teilweise in mehreren Stufen verringert. Die Probanden wurden für die gesamte Dauer der Untersuchung aufgefordert still zu liegen, um Artefakte durch Eigenbewegungen zu vermeiden.



Abbildung 4: EECF-System mit liegendem Patienten

Bestehend aus Kontrollkonsole, Behandlungstisch, Kompressor und pneumatischen Manschetten

Quelle: Vasomedical, (mit Erlaubnis von T. Riedman)

Datenaufzeichnung

Während der Messung wurden die Dopplersignale des MultiDop T2 Gerätes spektralanalysiert und als Kurve dargestellt. Für die Aufzeichnung wurden jeweils Beginn und Ende der EECF-Behandlung markiert. Die Kurven wurden auf der Festplatte des Dopplergerätes gespeichert und anschließend zur ‚off-line‘-Auswertung exportiert.

Technische Herausforderungen

Sowohl die transkranielle Dopplersonographie als auch die Gegenpulsation sind Verfahren mit einer hohen Störanfälligkeit für Bewegungen. Eigenbewegungen der Probanden mussten auf ein Minimum reduziert werden, da diese rasch zu Artefakten oder Signalverlust bei der dopplersonographischen Aufzeichnung führten. Darüber hinaus verursachte die ruckartige Kompression und Dekompression der EECF teilweise ein Verrutschen der Dopplersonden mit entsprechender Artefaktbildung oder Abnahme des Signals.

Die dopplersonographische Darstellung des Blutflusses in der Arteria cerebri media wurde zudem durch die unterschiedlichen knochenanatomischen Gegebenheiten der einzelnen Probanden erschwert. So konnte nicht bei allen ursprünglich rekrutierten Probanden ein ausreichendes Signal erhalten werden um eine Teilnahme an der Studie zu ermöglichen.

Diese technischen Herausforderungen führten insgesamt zu einer Reduktion der verwertbaren Datenmenge.

4.4 DATENANALYSE

Auswertung

Die aufgezeichneten Daten wurden im MOD-Format auf der Festplatte des Dopplergerätes gespeichert und nachfolgend am Dopplergerät zum Export in ASCII-Textdateien umgewandelt. Die Textdateien waren mit Zeitstempel versehen und entsprechend ihrer Aufzeichnung an der rechten oder linken Arteria cerebri media mit MCAR bzw. MCAL markiert. Die Dopplersignale der rechten und linken MCA wurden verglichen und jeweils die Seite mit dem stärkeren Signal zur Auswertung verwendet. Die zeitliche Auflösung der Daten betrug 20 Millisekunden, was einer Frequenz von 50 Bildern pro Sekunde (50 Hz) entspricht.

Für die weitere Auswertung wurde zur besseren Übersicht der großen Menge an Textdateien ein eigenständiges EECF Analyse-Tool entworfen. Dieses stellt die Messdaten als fortlaufende Animationskurve jeder Herzaktion graphisch dar, mit einer zeitlichen Auflösung von ebenfalls 50 Hz. Mithilfe eines speziell entwickelten

Algorithmus konnten die erwünschten Messwerte (PSV, PDV, EDV) jeder Herzaktion rausgefiltert und als Datenpunkte wiedergegeben werden. Diese waren in den Animationskurven als eigenständige Bildpunkte markiert. Somit konnten die Veränderungen der Messwerte im Untersuchungsverlauf optisch verfolgt werden. Starke Abweichungen innerhalb einzelner Herzaktionen, die beispielsweise durch Bewegungsartefakte oder Verrutschen der Sonden entstanden sind, konnten zur besseren Übersicht der Daten mithilfe des Analyse-Tools entfernt werden.

Nachfolgend wurden die aufgezeichneten Flussgeschwindigkeiten und Strömungskurven pro Herzschlag analysiert um für jede Herzaktion echte Mittelwerte der Blutflussgeschwindigkeiten zu erstellen. Dabei ergab sich ein Mittelwert von $n=3609$ für alle ermittelten Flussgeschwindigkeiten. Die mittlere Flussgeschwindigkeit (MFV) wurde als Mittelwert aller aufgezeichneten Flussgeschwindigkeiten im Laufe einer Herzaktion berechnet (siehe Formel 6).

Um die erhaltenen Daten untereinander vergleichen zu können, wurden die Blutflussgeschwindigkeiten der verschiedenen Untersuchungsabschnitte jeweils gemittelt. Für die Behandlungsphasen wurden die Flussgeschwindigkeiten jeweils 3 Minuten nach Beginn bis 3 Minuten vor Ende der EECp-Sitzung gemittelt, um einen gleichmäßigen Manschettendruck während der Behandlung sicherzustellen.

Bestimmt wurden folgende Werte:

- Maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit (Peak systolic velocity, PSV)
- Maximale diastolische Blutflussgeschwindigkeit (Peak diastolic velocity, PDV)
- Enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit (End-diastolic velocity, EDV)
- Mittlere Blutflussgeschwindigkeit (Mean flow velocity, MFV)
- Resistance bzw. Widerstands-Index (RI)
- Pulsatilitäts-Index (PI)

MFV, RI und PI wurden nach folgenden Formeln berechnet (Gosling, et al. 1971, Pourcelot 1975):

Formel 6: $MFV = (PSV - EDV) / 3 + EDV$

Formel 7: $RI = (PSV - EDV) / PSV$

Formel 8: $PI = (PSV - PDV) / MFV$

Um den Anteil hoher und niedriger Flussgeschwindigkeiten unter EECP im Vergleich zur Basismessung beurteilen zu können, wurde anschließend die Verteilung der relativen Flussgeschwindigkeiten analysiert. Dazu wurden die mittleren Blutflussgeschwindigkeiten aller Probanden jeweils mit und ohne EECP-Therapie pro Herzschlag gemittelt. MFV wurde mit einem Wert von 1 bei einer Streubreite relativer Flussgeschwindigkeiten von 0 bis 2 festgelegt.

Statistische Datenanalyse

Für die statistische Datenanalyse wurde das Statistikprogramm SigmaStat® verwendet. Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden Mittelwert und Standardabweichung ermittelt. Die statistische Analyse wurde mithilfe nicht-parametrischer Mann-Whitney Rangsummentests für Gruppenvergleiche durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von <0,05, entsprechend einer Irrtumswahrscheinlichkeit von <5%, festgelegt. Alle Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung (SD) ausgedrückt. In den Balkendiagrammen ist jeweils der Mittelwert in Farbe und die Standardabweichung als schwarzer Strich dargestellt.

5 ERGEBNISSE

5.1 PROBANDEN

Von den ursprünglich rekrutierten 12 Probanden gingen die Datensätze von 9 Probanden in die endgültige Auswertung ein.

Einer der 12 Probanden erschien nach ursprünglicher Einwilligung nicht zur Untersuchung. Trotz der Auswahl junger, gesunder Probanden war bei einem Probanden kein ausreichendes transtemporales Schallfenster vorhanden, um eine dopplersonographische Messung durchführen zu können. Bei einem weiteren Probanden kam es unter EECF-Behandlung durch ausgeprägte muskulärbedingte Artefakte wiederholt zu Störungen des EKG-getriggerten Ablaufes, so dass keine eindeutig verwertbaren Daten erhoben werden konnten. Insgesamt verblieb ein Kollektiv von 9 Probanden, deren Datensätze in die abschließende Auswertung eingingen.

Alle 9 Probanden waren gesund und ohne wesentliche Vorerkrankungen. Insbesondere waren keine Erkrankungen des Gefäßsystems, Diabetes mellitus, oder Hyperlipoproteinämie bekannt. Das durchschnittliche Alter der Probanden betrug 29.4 ± 5.7 SD. Alle Probanden waren normotensiv und wiesen im EKG einen Sinusrhythmus auf. Eine Aufstellung der demographischen Daten der Probanden ist in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Demographische Daten des Probandenkollektivs

Proband (n= 9)	Geschlecht	Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	BMI	BDsys [mmHg]	BDdiast [mmHg]	HF [/min]	Raucher
1	w	24	170	58	20.1	110	65	69	nein
2	w	30	170	60	20.8	105	70	59	nein
3	m	39	171	54	18.5	120	80	62	nein
4	m	24	181	69	21.1	120	80	56	ja
5	w	28	170	70	24.2	115	75	66	nein
6	w	30	182	61	18.4	100	70	65	nein
7	w	28	167	64	22.9	100	70	58	nein
8	w	38	185	72	21.0	110	65	69	nein
9	m	24	173	60	20.0	105	60	50	ja
Mittelwert		29.4	174.3	63.1	20.8	109.4	70.6	61.6	
SD		5.7	6.5	6.1	1.9	7.7	6.8	6.4	

BMI= Body mass index; BDsys= systolischer Blutdruck; BDdiast= diastolischer Blutdruck; HF= Herzfrequenz; w= weiblich;
m= männlich

5.2 BASISMESSUNG

Alle 9 Probanden wiesen ein adäquates Dopplersignal für die TCD-Messung auf.

Bei der 5-minütigen Basismessung der CBFV zeigte sich im dopplersonographischen Strömungsprofil der MCA eine maximale Amplitude während der ventrikulären Systole, entsprechend der maximalen systolischen Blutflussgeschwindigkeit, mit einer kleineren, abfallenden Amplitude in der ventrikulären Diastole, die der maximalen diastolischen Blutflussgeschwindigkeit entspricht. In Abbildung 5 ist exemplarisch ein Ausschnitt der dopplersonographischen Basismessung der CBFV in der Arteria cerebri media bei einem Probanden vor Beginn der EECP-Behandlung dargestellt. Die Aufzeichnung illustriert ein physiologisches arterielles Strömungsprofil der MCA. Die grüne Kurve gibt die Messung der CBFV der rechten MCA, die rote Kurve die der linken MCA wieder.

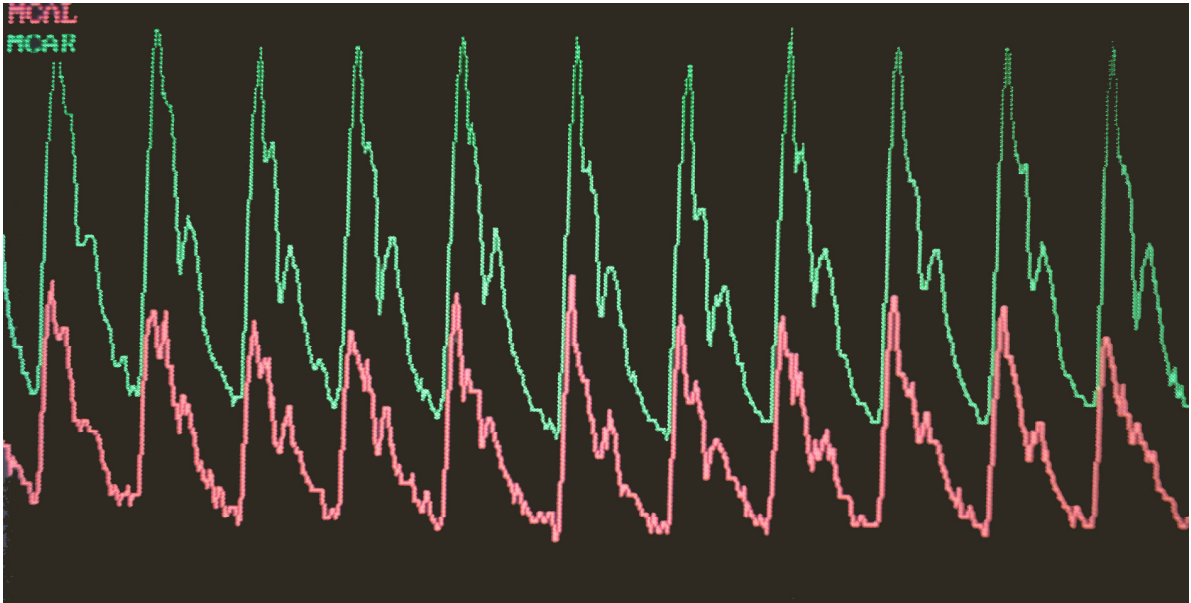


Abbildung 5: Exemplarischer Ausschnitt der dopplersonographischen Basismessung in der rechten und linken MCA eines Probanden

Die grüne Kurve stellt die CBFV der rechten MCA, die rote Kurve die der linken MCA dar.

Die maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit war während der Basismessung im Mittel deutlich höher als die maximale diastolische Blutflussgeschwindigkeit ($86,4 \pm 13,6$ cm/s vs. $63,2 \pm 10,7$ cm/s). Die mittlere Blutflussgeschwindigkeit betrug $59,3$ cm/s $\pm 10,1$ SD. Die bei der Basismessung erfassten Messwerte sind in Tabelle 2 als Mittelwerte aller Probanden angegeben.

Tabelle 2: Mittelwerte der aufgezeichneten Daten aller Probanden bei der Basismessung

	PSV <i>cm/s</i>	PDV <i>cm/s</i>	EDV <i>cm/s</i>	MFV <i>cm/s</i>	BDsys <i>mmHg</i>	BDdiast <i>mmHg</i>	HF <i>/min</i>
Mittelwert	86,4	63,2	40,1	59,3	109,4	70,6	60,9
SD	13,6	10,7	7,9	10,1	7,7	6,8	5,8

5.3 VERÄNDERUNGEN DER CBFV UNTER EECP BEHANDLUNG

Wellenmorphologie in der TCD

Unmittelbar nach Beginn der EECP-Behandlung wurden bei allen Probanden Veränderungen der Wellenmorphologie der CBFV im Dopplersignal der Arteria cerebri media registriert. Im arteriellen Strömungsprofil kam es nach der Spitze der maximalen systolischen Blutflussgeschwindigkeit zu einer zweiten aufwärtsgerichteten Spitze ähnlicher Amplitude am Beginn der ventrikulären Diastole. Diese stellt die maximale augmentierte diastolische Blutflussgeschwindigkeit unter EECP dar. Die beschriebenen Veränderungen im arteriellen Strömungsprofil der MCA sind in Abbildung 6 zu erkennen, in der exemplarisch ein Ausschnitt der dopplersonographischen Aufzeichnung bei einem Probanden unter EECP-Behandlung abgebildet ist.

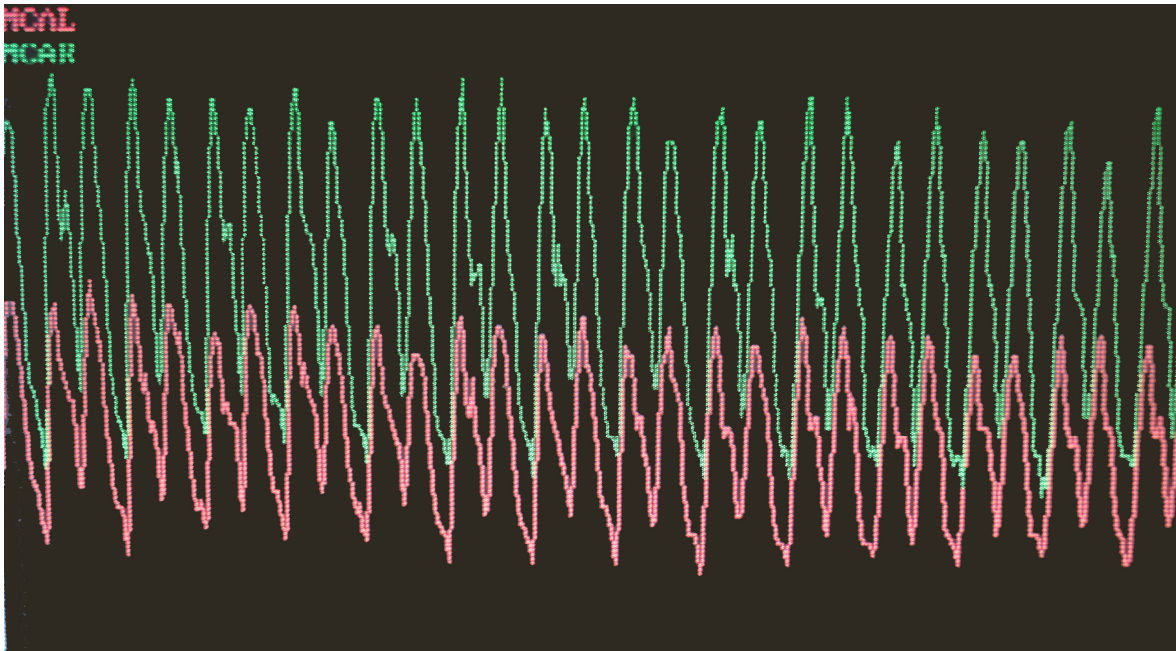


Abbildung 6: Exemplarischer Ausschnitt der dopplersonographischen Aufzeichnung in der rechten und linken MCA eines Probanden während EECp

Die grüne Kurve stellt die CBFV der rechten MCA, die rote Kurve die der linken MCA dar

In den Dekompressionsphasen wurde kein retrograder Fluss bzw. keine Flussumkehr beobachtet.

Maximale Diastolische Blutflussgeschwindigkeit

Unter EECp erreichten die maximalen diastolischen Blutflussgeschwindigkeiten fast immer die maximalen systolischen Blutflussgeschwindigkeiten (siehe Abb. 6). Dieser Anstieg der PDV im Vergleich zur Basismessung war bei allen Probanden signifikant ($64,1 \pm 13,5$ vs. $76 \pm 13,9$ cm/s, $p < 0,001$).

In Abbildung 7 sind die maximalen diastolischen Blutflussgeschwindigkeiten in den Basis- und Ruhe-Messungen und unter EECp als Balkendiagramm dargestellt. Dabei entsprechen die Werte während der Gegenpulsation- wie in den nachfolgenden Balkendiagrammen auch- den gemittelten Werten 3 Minuten nach Beginn bis 3 Minuten vor Ende der EECp Sitzung, so dass von einem gleichmäßigen Manschettendruck während der Untersuchung ausgegangen werden kann.

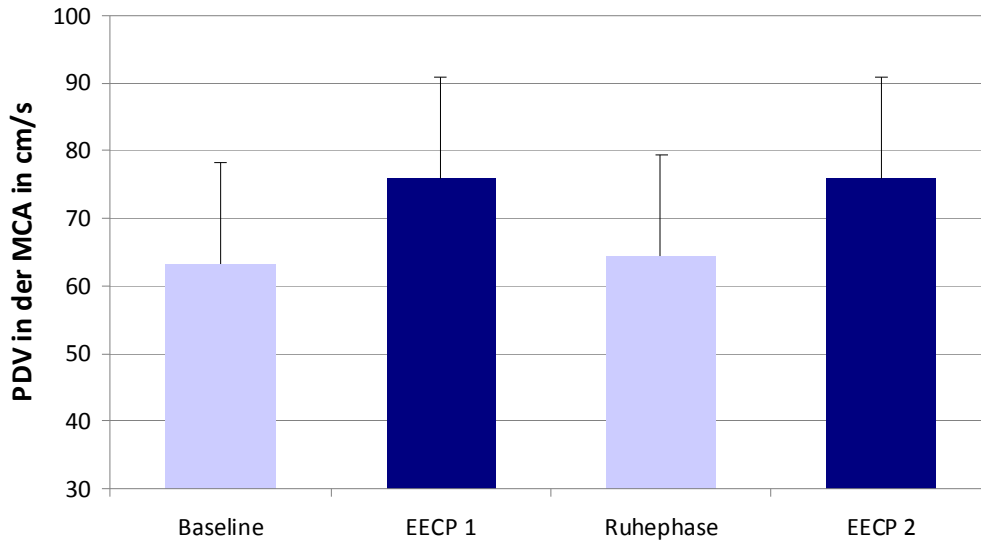


Abbildung 7: Maximale Diastolische Blutflussgeschwindigkeit in der MCA im Untersuchungsverlauf

Wie in zu erkennen ist, erreichte die Augmentation der maximalen diastolischen Blutflussgeschwindigkeit unter beiden EECP Behandlungen die gleiche Höhe (EECP 1: 76 ± 11 ; EECP 2: $76 \pm 16,8$). Die diastolische Augmentation sistierte in der EDV Phase, unmittelbar vor der nächsten systolischen Spitze (siehe Abb. 6)

Abbildung 8 zeigt den Verlauf der maximalen diastolischen Blutflussgeschwindigkeit während der gesamten Untersuchung. Die EECP-Sitzungen sind in drei Phasen unterteilt. $EECP_{Ein}$ stellt die Einleitungsphase während den ersten 3 Minuten nach EECP Beginn dar. $EECP_{Dauer}$ rapresentiert die Phase 3 Minuten nach EECP Beginn bis 3 Minuten vor Beendigung, in der der maximale Manschettendruck erreicht und konstant gehalten wurde. $EECP_{Aus}$ stellt die Ausleitungsphase 3 Minuten vor Abschluss der EECP-Sitzung dar, in der der Manschettendruck wieder stufenweise verringert wurde. Wie zu erkennen ist, kehrte die PDV in den Ruhephasen zwischen und nach EECP-Behandlung auf ihren Ausgangswert zuruck.

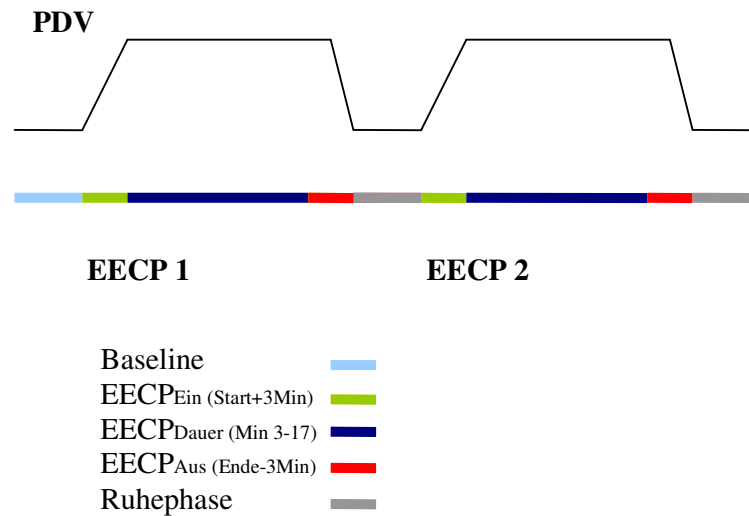


Abbildung 8: Maximale Diastolische Blutflussgeschwindigkeit in der MCA in Abhängigkeit von Untersuchungsphase

Maximale Systolische Blutflussgeschwindigkeit

In allen Probanden hatte die EECP-Behandlung eine signifikante Abnahme der maximalen systolischen Blutflussgeschwindigkeit von durchschnittlich $86,4 \pm 13,6$ in der Basismessung auf durchschnittlich $79,9 \pm 14,5$ in der ersten und $76 \pm 15,5$ cm/s in der zweiten EECP-Sitzung zur Folge ($p < 0,001$).

Abbildung 9 stellt die mittlere PSV während der Basismessungen und den EECP-Behandlungen dar.

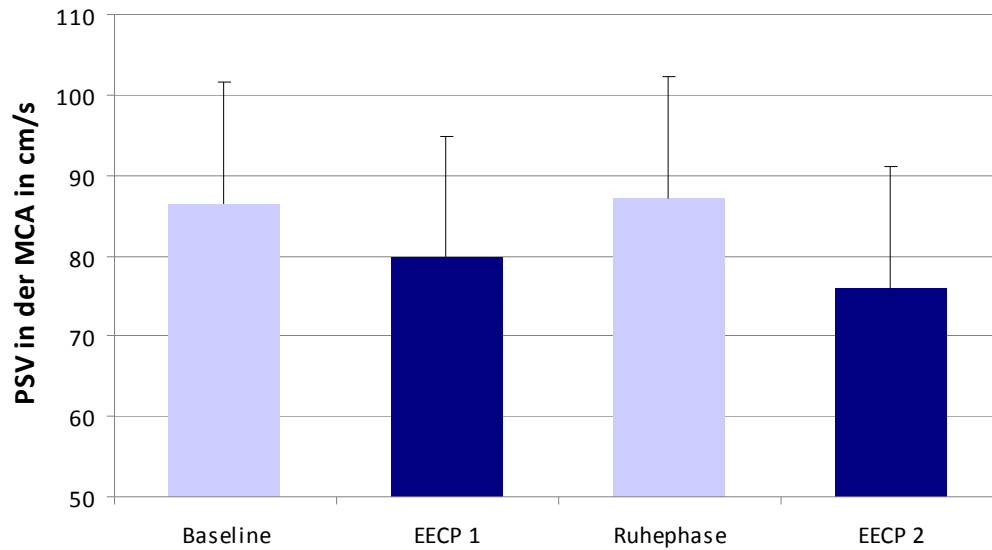


Abbildung 9: Maximale Systolische Blutflussgeschwindigkeit in der MCA im Untersuchungsverlauf

Enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit

Ebenso kam es unter EECP zu einer Abnahme der enddiastolischen Blutflussgeschwindigkeit, von $40,1 \pm 7,9$ in der Basismessung auf durchschnittliche $29 \pm 9,4$ bzw. $27 \pm 10,8$ cm/s während den Behandlungen. Diese Veränderungen sind als Balkendiagramm in Abbildung 10 zu sehen.

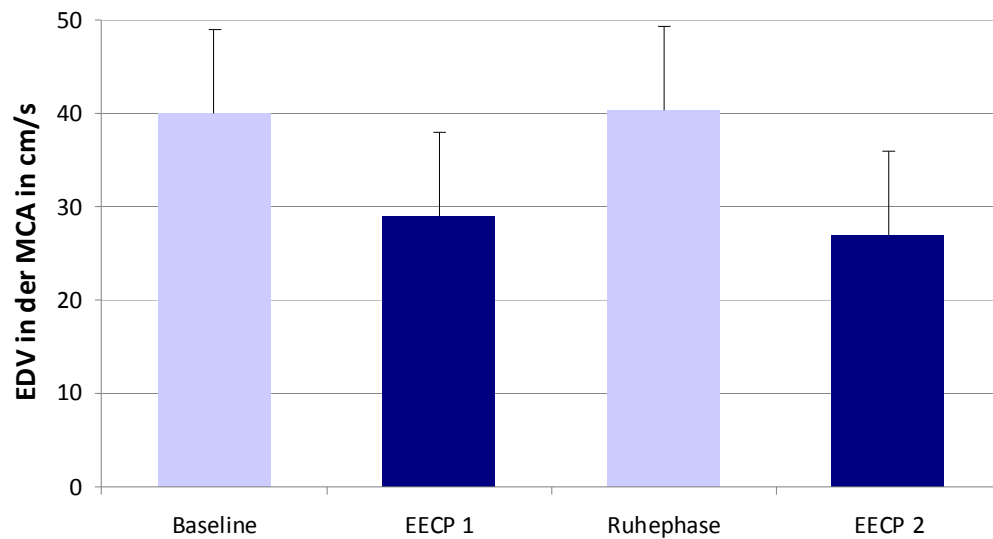


Abbildung 10: Enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit in der MCA im Untersuchungsverlauf

Mittlere Blutflussgeschwindigkeit

Während der EEC1 Behandlung kam es trotz signifikanter Augmentation der maximalen diastolischen Blutflussgeschwindigkeit zu keiner signifikanten Zunahme der mittleren Blutflussgeschwindigkeit. MFV unter EEC1 waren 57.8 ± 11 bzw. 56 ± 10.8 cm/s, während die mittlere Blutflussgeschwindigkeit ohne EEC1-Behandlung bei 59.7 ± 11.9 cm/s lag.

In Abbildung 11 sind die mittleren Blutflussgeschwindigkeiten während der Untersuchung dargestellt. Die Veränderungen der MFV unter EEC1-Behandlung erreichten nicht das Signifikanzniveau.

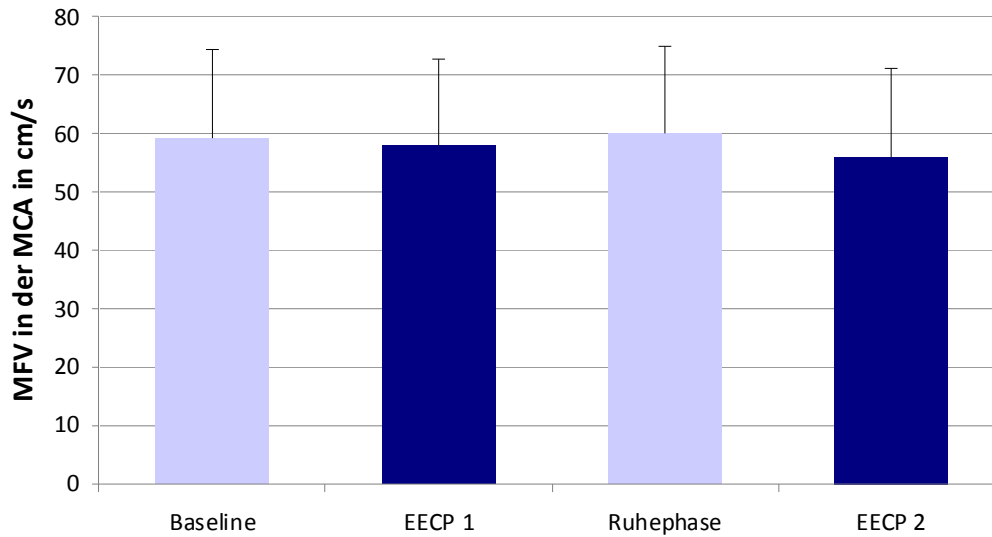


Abbildung 11: Mittlere Blutflussgeschwindigkeit in der MCA im Untersuchungsverlauf

5.4 GEGENÜBERSTELLUNG DER EECp-SITZUNGEN

Trotz der zwischengeschalteten Ruhephase verhielten sich die aufgeführten Veränderungen unter beiden EECp Sitzungen gleichartig. Weder die vorangegangene EECp-Sitzung noch die nachfolgende Ruhephase bewirkte eine signifikante Veränderung der gemessenen Blutflussgeschwindigkeiten in der zweiten EECp-Sitzung gegenüber den Messungen der ersten EECp-Behandlung. Die gemittelten Messwerte beider EECp-Sitzungen sind zur Übersicht in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Mittelwerte der aufgezeichneten Daten aller Probanden während EECP

	PSV <i>cm/s</i>	PDV <i>cm/s</i>	EDV <i>cm/s</i>	MFV <i>cm/s</i>	PI	RI
EECP 1						
Mittelwert	79,9	76	29	57,8	0,87	0,63
SD	14,5	11	9,4	11	0,16	0,06
EECP 2						
Mittelwert	76	76	27	56	0,89	0,65
SD	15,5	16,8	10,8	13,3	0,16	0,1

In den Abbildungen 12 und 13 sind jeweils die Veränderungen der Blutflussgeschwindigkeiten vor, während und nach EECP als Balkendiagramme nach Sitzung getrennt aufgeführt. Die CBFV sind während Einleitungs- und Ausleitungsphase der EECP sowie für die Hauptphase mit kontinuierlichem Manschettendruck angezeigt.

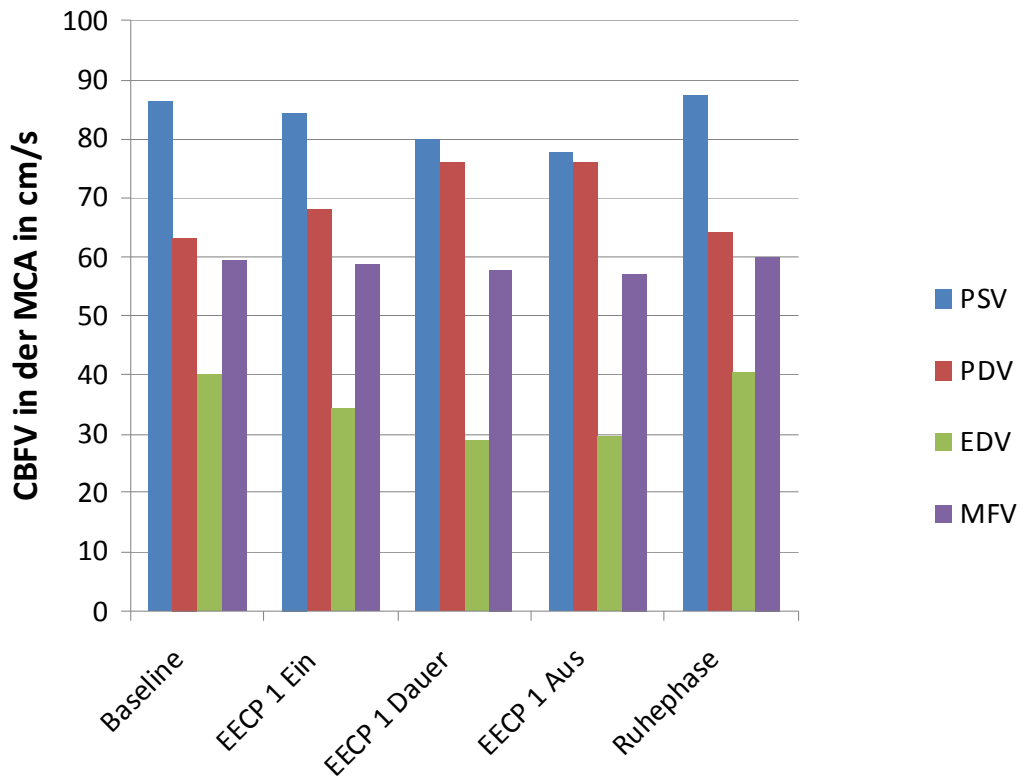


Abbildung 12: Veränderungen der CBFV in der MCA vor, während und nach der ersten EECP-Sitzung

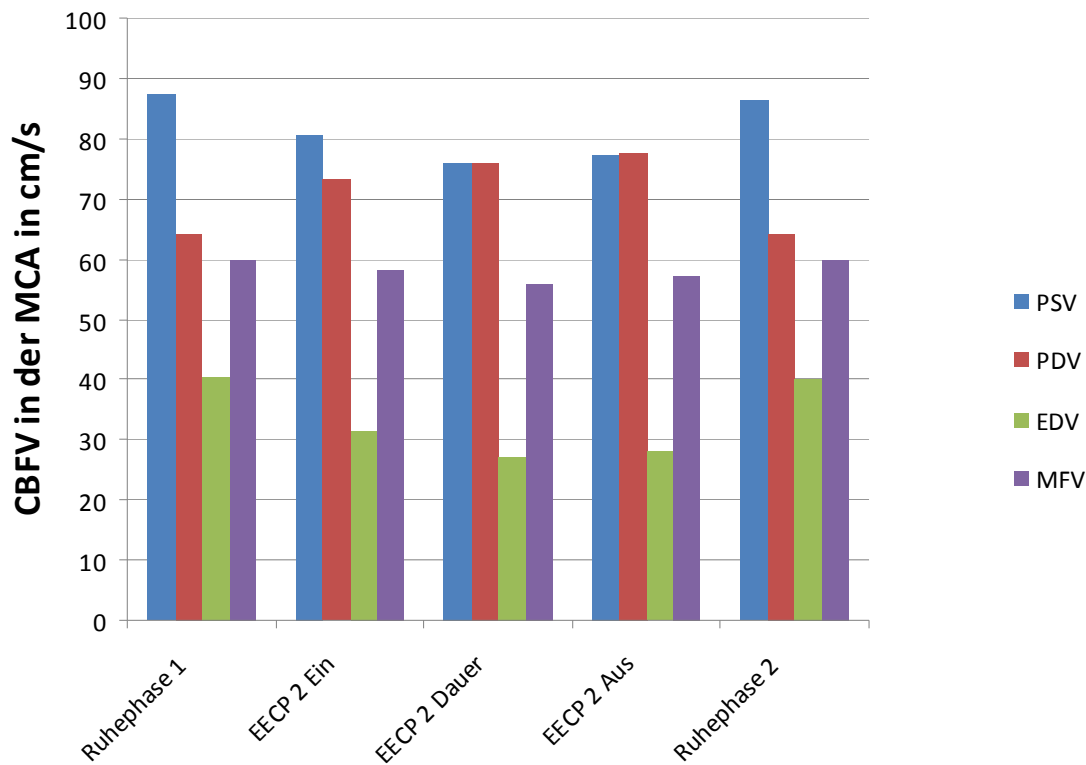


Abbildung 13: Veränderungen der CBFV in der MCA vor, während und nach der zweiten EECP-Sitzung

5.5 RUHEPHASEN

Zwischen der ersten und zweiten 20-minütigen Behandlung sowie nach Abschluss der zweiten EECP-Sitzung wurden die Blutflussgeschwindigkeiten während einer 5-minütigen Ruhephase ebenfalls kontinuierlich gemessen. Im Anschluss an die EECP-Therapie kam es in Ruhe jeweils zur schlagartigen Rückkehr zu den während der Basismessung erhaltenen Ausgangswerten. Abbildung 14 zeigt die gemittelten Werte der PSV, PDV, EDV und MFV während der Basismessung sowie 20 Sekunden nach Abschluss der EECP-Behandlung.

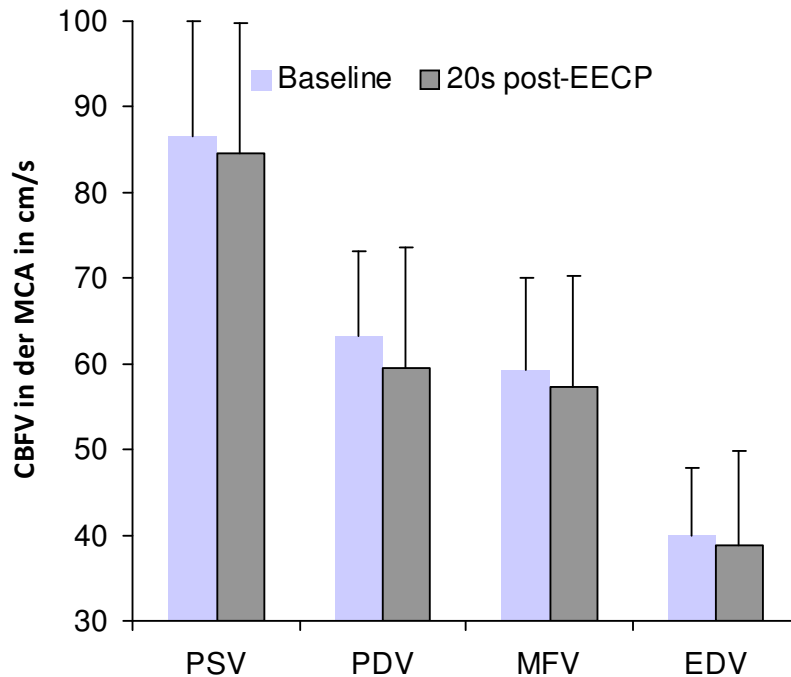


Abbildung 14: Blutflussgeschwindigkeiten in der MCA während der Basismessung und 20 Sekunden nach Beendigung der EECP-Behandlung

In Abbildung 15 ist der Übergang von EECP-Behandlung zur Ruhe anhand der dopplersonographischen Aufzeichnung eines Probanden exemplarisch dargestellt. Bei der Ausleitung der Behandlung wurde der Manschettendruck stufenweise reduziert, so dass es zu einer Abnahme der augmentierten maximalen diastolischen Blutflussgeschwindigkeit kam. Diese drückte sich in der Abnahme der Amplitude der zweiten aufwärtsgerichteten Spitze in der Dopplerkurve aus. Bei Beendigung der EECP-Behandlung kehrte das arterielle Strömungsprofil in der MCA unmittelbar zum physiologischen Ruheprofil zurück.

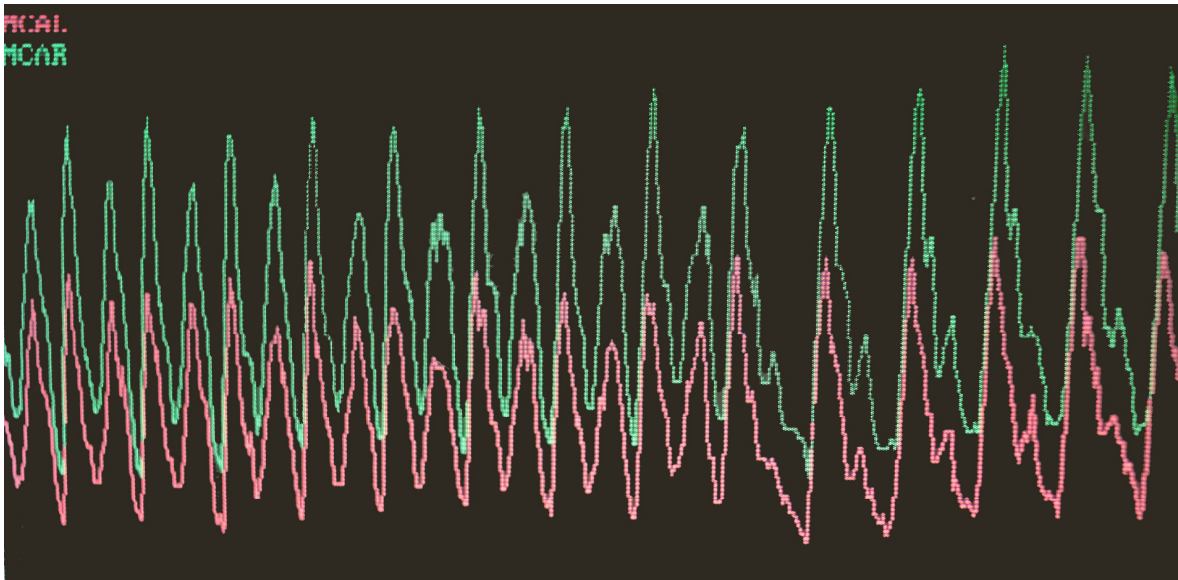


Abbildung 15: Exemplarischer Ausschnitt der dopplersonographischen Aufzeichnung in der rechten und linken MCA eines Probanden beim Übergang von EECP zur Ruhemessung

Die grüne Kurve stellt die CBFV der rechten MCA, die rote Kurve die der linken MCA dar.

In den Basis- und Ruhemessungen vor und nach der EECP-Behandlung konnte keine signifikante Änderung des Blutdrucks festgestellt werden. Auch die Herzfrequenz blieb in allen Probanden ohne signifikante Veränderung.

5.6 VERTEILUNG DER RELATIVEN BLUTFLUSSGESCHWINDIGKEITEN

Die Verteilung der relativen Blutflussgeschwindigkeiten jeder Herzaktion zeigte relevante Unterschiede zwischen EECP und den Ruhe- bzw. Basismessungen. Diese Veränderungen sind in Abbildung 16 aufgeführt. Obwohl die mittlere Blutflussgeschwindigkeit sich insgesamt unter EECP-Therapie nicht signifikant gegenüber den Basis- und Ruhemessungen veränderte, wurden während der EECP-Therapie verhältnismäßig mehr Blutflussgeschwindigkeiten in den niedrigen (0,3-0,6) und hohen (1,2-1,3) Flussgeschwindigkeitssparten beobachtet. In Ruhe zeigte sich ein größerer Anteil an mittleren relativen Flussgeschwindigkeiten (0,7-0,9).

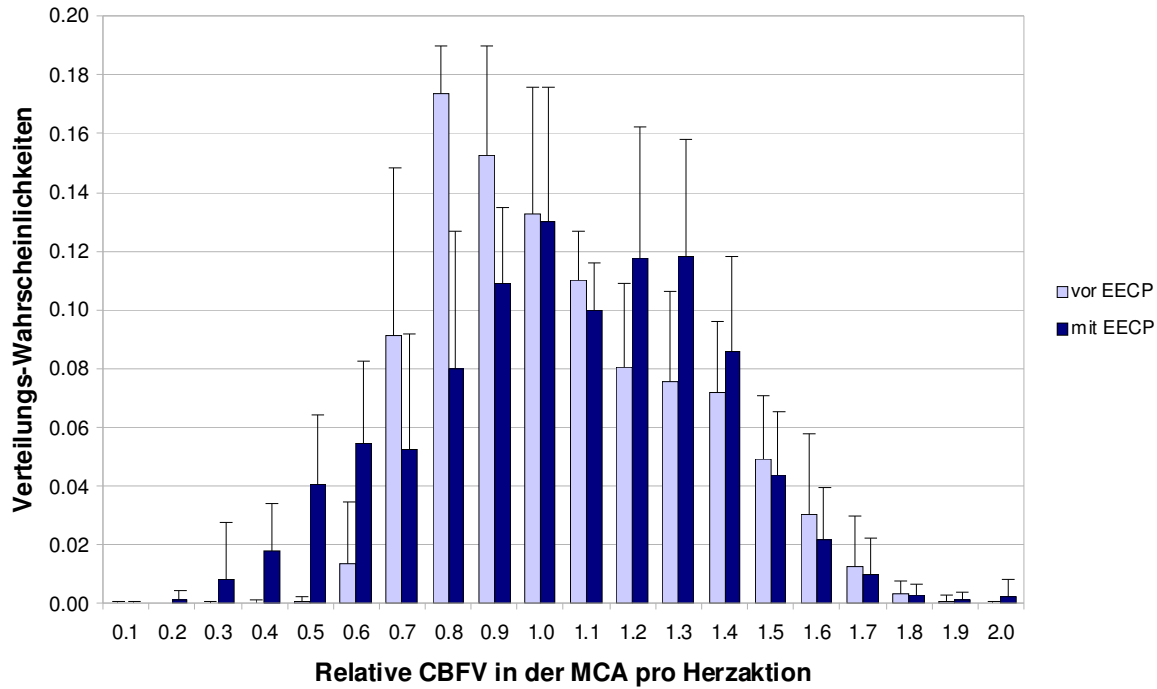


Abbildung 16: Verteilung der relativen Blutflussgeschwindigkeiten in der MCA

5.7 RI UND PI

Der Pulsatilitäts-Index nach Gosling und der Resistance-Index nach Pourcelot waren unter EECP signifikant angehoben. (1. Sitzung: PI 0,79 vs. 0,88; RI 0,55 vs. 0,63; 2. Sitzung PI 0,8 vs. 0,89; RI 0,53 vs. 0,652; jeweils $p < 0,05$). Die Veränderungen im Untersuchungsverlauf sind als Balkendiagramm in Abbildung 17 dargestellt.

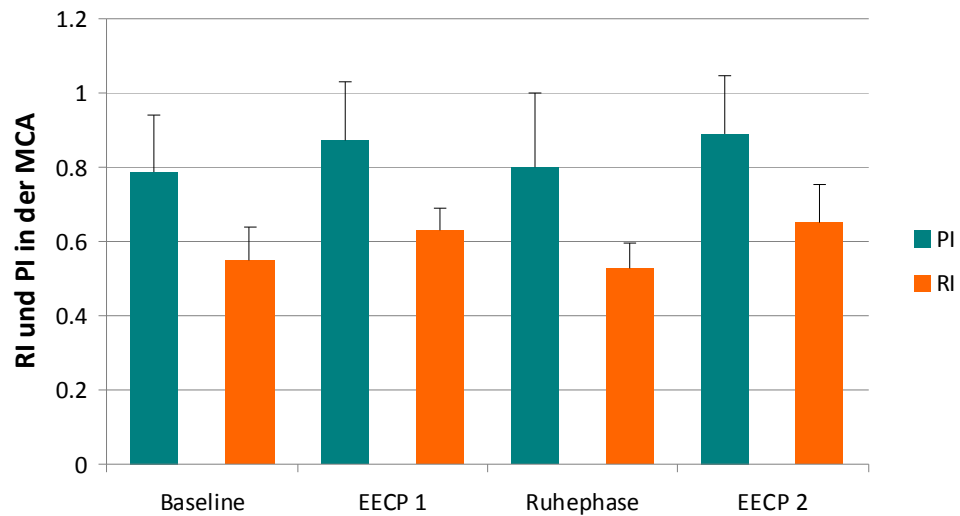


Abbildung 17: PI und RI im Untersuchungsverlauf

5.8 CBFV VERÄNDERUNGEN IM ÜBERBLICK

Um die ermittelten Werte im Vergleich betrachten zu können, sind in Abbildung 18 die Veränderungen von PSV, PDV, EDV und MFV als gemittelte Werte aller Probanden in den verschiedenen Phasen der Untersuchung dargestellt.

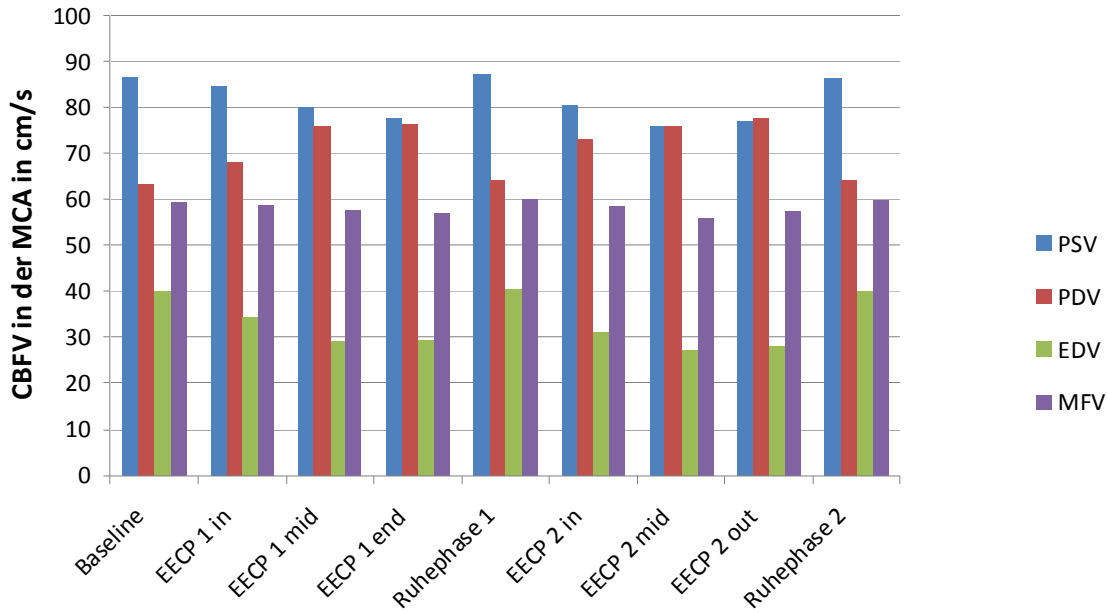


Abbildung 18: Veränderungen aller CBFV während der Untersuchung

Abbildung 19 zeigt exemplarisch den kontinuierlichen Verlauf der CBFV in der MCA vor, während und nach EECP Therapie. Die Kurven repräsentieren die gemittelten Messwerte eines Probanden während der Untersuchung. Beginn und Ende der EECP Behandlung sind jeweils mit Pfeilen markiert. Die verschiedenen Messwerte sind mit unterschiedlichen Linien dargestellt.

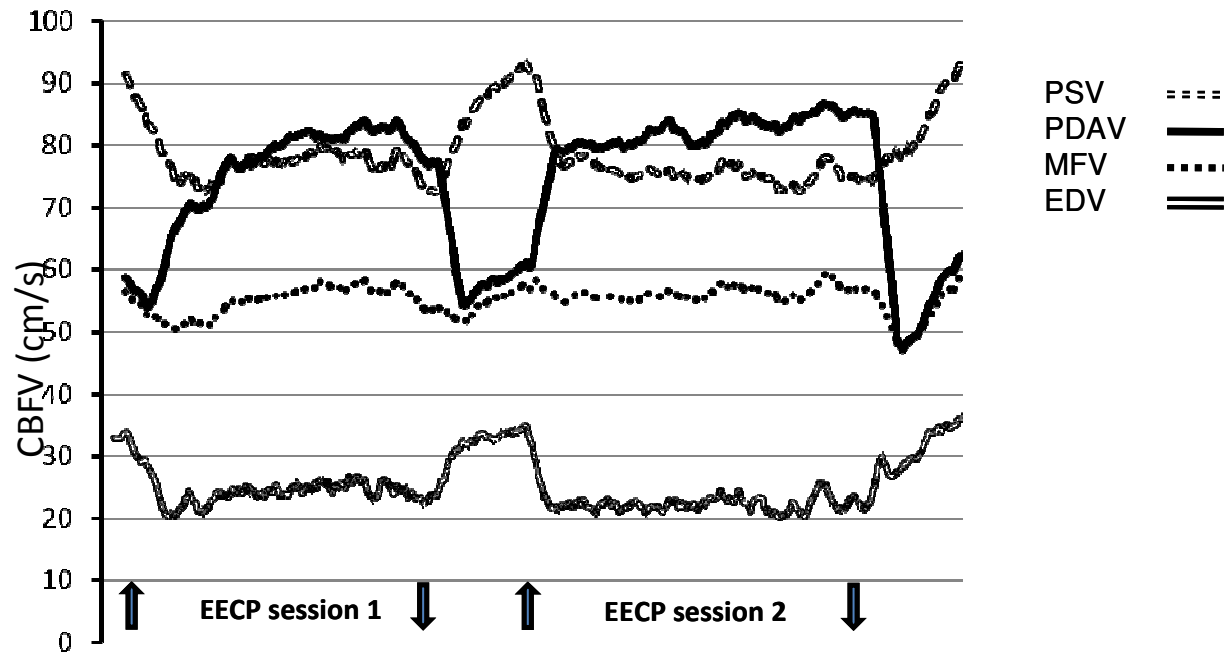


Abbildung 19: Veränderungen der CBFV eines Probanden im Untersuchungsverlauf

Die aufwärtsgerichteten Pfeile markieren jeweils den Beginn der EECP-Sitzung, die abwärtsgerichteten das Ende.

Die EECP-Behandlung konnte bei allen 9 Probanden in voller Länge abgeschlossen werden. Es traten keine unerwünschten Nebenwirkungen auf.

6 DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmalig eine kontinuierliche Messung zerebraler Blutflussgeschwindigkeiten (CBFV) während längerer wiederholter Behandlung mit externer Gegenpulsation (EECP) bei gesunden Probanden durchgeführt und die Machbarkeit gezeigt. Unter externer Gegenpulsation kam es dabei zu Veränderungen der zerebralen Blutflussgeschwindigkeiten und Strömungsprofile in der Arteria cerebri media (MCA) in Abhängigkeit der diastolischen Augmentation durch die EECP bei insgesamt gleichbleibender mittlerer Blutflussgeschwindigkeit.

6.1 UNTERSUCHUNGEN ZUR AUSWIRKUNG DER EXTERNEN GEGENPULSATION AUF DIE ZEREBRALE PERFUSION

Die Effekte der Gegenpulsation auf die zerebrale Perfusion wurden in den letzten beiden Jahrzehnten mittels Duplexsonographie der Karotiden sowie transkranialer Dopplersonographie (TCD) zerebraler Gefäße in einigen tierexperimentellen Studien untersucht (Bhayana, et al. 1979, Nussbaum, et al. 1995, Simeone, et al. 1972, Tranmer, et al. 1989). Dabei stand vor allem die intraaortale Gegenpulsation im Mittelpunkt der Forschungsbemühungen. Daten zu den Mechanismen und Auswirkungen einer EECP-induzierten diastolischen Augmentation auf zerebrovaskulären Widerstand (CVR) und zerebrale Autoregulation (CA) sind hingegen begrenzt. Marthol et al. untersuchten den Einfluss kurzzeitiger EECP-Behandlungen auf die dynamische zerebrale Autoregulation. Sie fanden, dass die dynamischen Mechanismen der CA in 23 gesunden Probanden und in 15 Patienten mit schwerer Atherosklerose unter EECP unbeeinträchtigt waren (Marthol, et al. 2005). Die EECP-Behandlung beschränkte sich in ihrer Studie auf einmalig durchgeführte Sitzungen von 5 Minuten Dauer, so dass die Ergebnisse keine Aussagen über die Auswirkungen einer länger dauernden EECP-Behandlung erlauben. In einer weiteren Studie von Alexandrov et al. wurden CBFV bei 5 gesunden Probanden unter EECP-Therapie gemessen (Alexandrov, et al. 2008). Die Probanden erhielten eine einmalige EECP-Therapie von 30 Minuten Dauer, mit TCD-Messungen in Ruhe, nach jeweils 5 und 20 Minuten EECP, und unmittelbar nach Abschluss der Behandlung. Da die dopplersonographischen Messungen in der zitierten

Studie nicht kontinuierlich erfolgten, kann aus den Ergebnissen nicht auf Veränderungen von Flussgeschwindigkeiten und Strömungsprofilen im gesamten Verlauf der Therapie geschlossen werden. In einem systematischen Review von Han et al. weisen die Autoren darauf hin, dass Daten zu den Mechanismen der EECF-Wirkung trotz der Hinweise auf einen klinischen Nutzen bei zerebraler Ischämie fehlen, und erörtern die Notwendigkeit von therapiebegleitenden Echtzeitmessungen des zerebralen Blutflusses (CBF) (Han, et al. 2008). In der vorliegenden Arbeit wurden kontinuierliche Echtzeitmessungen während EECF durchgeführt, um die Veränderungen des CBF im Verlauf bei längeren und wiederholten Behandlungen zu untersuchen.

6.2 TRANSKRANIELLE DOPPLERSONOGRAPHIE ZUR MESSUNG DES ZEREBRALEN BLUTFLUSSES

Die zerebrale Blutflussgeschwindigkeit wurde in dieser Studie mittels transkranieller Dopplersonographie der Arteria cerebri media untersucht. Diese Untersuchungsmethode erlaubt eine kostengünstige, nichtinvasive und nebenwirkungsarme Messung, die beliebig oft wiederholt werden kann. Aufgrund des geringen zeitlichen und technischen Aufwands und der Mobilität moderner Ultraschallgeräte ist die TCD inzwischen breit verfügbar. Obwohl die räumliche Auflösung der TCD anderen Verfahren, wie beispielsweise der MRT, SPECT, PET und ¹³³Xenon-Clearance-Methode unterlegen ist, erlaubt sie eine gute zeitliche Auflösung und erfolgt im Gegensatz zu den obengenannten Verfahren ohne Strahlenbelastung von Patienten und medizinischem Personal.

Die transkranielle Dopplersonographie findet neben ihrem Einsatz in der klinischen Diagnostik auch in Studien zur zerebralen Hämodynamik und Autoregulation Verwendung. Dabei wird der zerebrale Blutfluss indirekt über die CBFV erfasst. Die Berechnung des CBF aus der Blutflussgeschwindigkeit erfordert einen bekannten Beschallungswinkel α zwischen Gefäß und Schallstrahl (s. Formel 5 im Methodikteil). Um eine exakte Messung des CBF zu gewährleisten, muss dieser Schallwinkel möglichst konstant sein. In der vorliegenden Studie wurde ein konstanter Winkel durch Fixieren der Schallsonden mit einem festen Stirnband sichergestellt.

Eine weitere Voraussetzung für die Validität des errechneten CBF ist der konstante Gefäßdurchmesser des beschallten Gefäßes (Kontos 1989). Laut experimenteller

Studien ist CBF proportional zur Blutflussgeschwindigkeit wenn keine signifikanten Änderungen des Gefäßdurchmessers auftreten (Nelson, et al. 1992). Da die autoregulatorische Antwort der zerebralen Gefäße größtenteils in Arteriolen mit einem Gefäßdurchmesser von weniger als 300 µm erfolgt (Stromberg, et al. 1972), ist eine autoregulatorisch bedingte Änderung des Durchmessers der MCA bei den durchgeführten Untersuchungen nicht zu erwarten. In einer Studie von Aaslid et al. wurden bei 9 gesunden Probanden simultane TCD-Messungen in der MCA und der geraden Sinusvene unter stufenweiser Blutdrucksenkung durchgeführt. Anhand verschiedener Methoden zur Berechnung von relativen und direkten Flussvolumenänderungen wurde die Übereinstimmung zwischen der Messung der CBFV und der zerebralen Blutflussbestimmung in Arterie und Vene ermittelt. Aus ihren Ergebnissen folgerten die Untersucher, dass es bei der dopplersonographischen Messung nicht zu ungültigen Blutflussbestimmungen durch Veränderungen im MCA-Durchmesser kommt. (Aaslid, et al. 1991). In einer weiteren Studie von Newell et al. wurde intraoperativ bei 7 Patienten mittels Manschettenmethode die dynamische CA untersucht. Dabei wurde simultan zur TCD-Messung der CBFV in der A. cerebri media der Blutfluss in der ipsilateralen A. carotis interna mittels Elektro-Flow-Messung bestimmt. Die Abnahme der CBFV während der Blutdrucksenkung korrelierte dabei sehr eng mit der Flussvolumenveränderung in der ICA, so dass von einem stabilen Gefäßdurchmesser der MCA ausgegangen wurde (Newell, et al. 1994). Giller et al. konnten durch direkte Beobachtung während Kraniotomien außerdem belegen, dass sich der Durchmesser der großen zerebralen Gefäße, inklusive der MCA, auch bei Blutdruck- und CO₂-Fluktuationen nicht signifikant ändert (Giller, et al. 1993). Änderungen des Blutdrucks von 30±16 mmHg führten in der obengenannten Studie zu keiner signifikanten Veränderungen des Gefäßdurchmessers. Diese Untersuchungen belegen die Zuverlässigkeit der in vorliegender Studie verwendeten Messmethode zur Beurteilung zerebraler Blutflussveränderungen.

6.3 AUSWIRKUNG DER EXTERNEN GEGENPULSATION AUF DIE ZEREBRALE BLUTFLUSSGESCHWINDIGKEIT

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen vorangegangener Studien wurde in der vorliegenden Arbeit unter EECp-Therapie eine frühdiastolische Erhöhung der CBFV in

der MCA beobachtet (Alexandrov, et al. 2008, Werner, et al. 2003). Im Rahmen der hier vorgestellten Studie konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass die mittlere Blutflussgeschwindigkeit in den proximalen Hirnbasisarterien (gemessen in der MCA) bei gesunden Probanden unter EECP-Behandlung trotz diastolischer Augmentation konstant bleibt. Diese Beobachtung lässt sich möglicherweise durch eine Gegenregulation der zerebralen Gefäße im Sinne der zerebralen Autoregulation erklären.

Die bisherige Datenlage zu MFV unter EECP-Therapie ist widersprüchlich. Alexandrov et al. berichten von einer Zunahme der mittleren Blutflussgeschwindigkeit in der MCA bei 5 gesunden Probanden unter externer Gegenpulsation (Alexandrov, et al. 2008). Eine mögliche Erklärung für diese abweichenden Ergebnisse sind Unterschiede in der Analyse der mittleren Blutflussgeschwindigkeiten. In der vorliegenden Studie wurden die Daten digitalisiert und die gemittelten Blutflussgeschwindigkeiten jeder einzelnen Herzaktion für die MFV beurteilt, während andere Arbeitsgruppen die mittlere Blutflussgeschwindigkeit nach einer bestehenden Formel analog im ‚offline‘ Modus berechneten (Alexandrov, et al. 2008).

Werner et al. beobachteten in den ersten 5 Sekunden nach EECP-Beginn sowohl in gesunden Probanden wie auch in atherosklerotischen Patienten eine Zunahme der MFV gegenüber der Basismessung. Nach 3-minütiger EECP-Therapie wurde in den gesunden Probanden eine Abnahme der MFV gegenüber der Basismessung festgestellt. Die mittlere Blutflussgeschwindigkeit kehrte in den Patienten mit Atherosklerose hingegen wieder auf ihren Ausgangswert zurück (Werner, et al. 2003). TCD-Messungen wurden in der zitierten Studie in Ruhe, während den initialen 5 Sekunden der EECP-Behandlung, nach 3 Minuten EECP-Behandlung sowie 3 Minuten nach Beendigung der EECP durchgeführt. Die Daten wurden somit an unterschiedlichen Zeitpunkten und unter anderen Voraussetzungen als in der vorliegenden Studie erhoben, was die fehlende Übereinstimmung dieser Studie mit unseren Ergebnissen erklären könnte. Auch die Dauer der EECP-Therapie (5 Minuten vs. 20 Minuten in vorliegender Studie) trägt unter Umständen zu den beobachteten Unterschieden bei, da sich die mittlere zerebrale Blutflussgeschwindigkeit möglicherweise bei längerer Therapiedauer durch verzögertes Eingreifen regulatorischer Mechanismen anders verhält.

In dieser Studie konnte außerdem gezeigt werden, dass die externe Gegenpulsation Veränderungen in der Verteilung relativer Blutflussgeschwindigkeiten bei gesunden

Probanden bewirkt. Insbesondere wurde eine Zunahme mittlerer bis hoher Blutflussgeschwindigkeiten festgestellt. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass vor allem hohe Blutflussgeschwindigkeiten und Flussraten die zerebrale Arteriogenese induzieren und zu einer Besserung der endothelialen Dysfunktion führen (Schierling, et al. 2009). Es wird angenommen, dass höhere Blutflussgeschwindigkeiten eine Zunahme der Schubspannung in den Gefäßen nach sich ziehen (Ozawa, et al. 2001, Soran, et al. 1999). Die Zunahme der Schubspannung unter EECF wurde durch Zhang und Mitarbeiter gezeigt, die im porcinen Tiermodell eine signifikante Erhöhung der maximalen Schubspannung arterieller Gefäße unter EECF-Behandlung nachweisen konnten (Zhang, et al. 2007). Es ist bekannt, dass die vergrößerte Schubspannung bei der Aufrechterhaltung eines intakten Endothels eine wesentliche Rolle spielt. Zudem haben experimentelle Studien die Bedeutung der Schubspannung als zentralen Stimulus der zerebralen Arteriogenese zeigen können (Buschmann, et al. 2003, Schneeloch, et al. 2004). Es wird angenommen, dass der klinisch Nutzen der EECF in erster Linie auf die durch erhöhte Schubspannung induzierten Veränderungen am Gefäßsystem zurückzuführen sind.

6.4 ZEREBRALE AUTOREGULATION

Seit der Einführung der dopplersonographischen Gefäßdiagnostik wurden verschiedene Maßeinheiten zur Quantifizierung des Strömungsverhaltens entwickelt, die quantitative Aussagen über den arteriellen Widerstand ermöglichen sollen. Unter diesen sind der 1971 von Gosling und Mitarbeitern eingeführte Pulsatilitäts-Index (PI) sowie der Resistance- bzw. Widerstands-Index (RI) nach Pourcelot am weitesten verbreitet. Beide Indices basieren auf Berechnungen der Hüllkurven von Blutströmungsgeschwindigkeiten. Ein Vorteil dieser Maße besteht in ihrer Unabhängigkeit vom Schallsondenwinkel.

Der Pulsatilitäts-Index nach Gosling wurde initial zur Beurteilung proximal des Beschallungsortes gelegener Gefäßstenosen eingesetzt und dient inzwischen in der Gefäßdiagnostik als Indikator für den vaskulären Widerstand. Distal einer Gefäßverengung kommt es zu einer Abnahme des PI, proximal zu einer Zunahme. Der Resistance-Index wird ebenfalls zur Erfassung des peripheren Strömungswiderstandes verwendet. Pourcelot demonstrierte ursprünglich an der A. carotis communis, dass der

diastolische Fluss bei zunehmendem Durchblutungswiderstand im Gehirn sinkt und dabei der RI zunimmt. Beide Indices steigen mit zunehmendem Gefäßwiderstand stromabwärts des Beschallungsortes.

In der vorliegenden Arbeit wurden Pulsatilitäts- und Resistance-Index aus den dopplersonographisch ermittelten CBFV errechnet (siehe Methodikteil, Formeln 7, 8) Beide Indices waren unter EECP signifikant erhöht. (1. Sitzung: PI 0,79 vs. 0,88; RI 0,55 vs. 0,63; 2. Sitzung PI 0,8 vs. 0,89; RI 0,53 vs. 0,652; jeweils $p < 0,05$). Der beobachtete Anstieg von PI und RI unter EECP weist auf einen erhöhten peripheren Widerstand, der durch einen erhöhten Gefäßtonus distaler Arteriolen bedingt sein könnte. Trotz der diastolischen Augmentation unter EECP-Behandlung wurde in vorliegender Studie keine signifikante Änderung des MFV beobachtet, so dass eine gegenregulatorische Antwort der zerebralen Gefäße plausibel erscheint. Die Steuerung des Gefäßwiderstandes im weiter distal gelegenen Gefäßbett stellt möglicherweise einen solchen Mechanismus zur Sicherung einer konstanten zerebralen Perfusion unter EECP dar.

Diese Schlussfolgerung wird durch die Beobachtungen von Werner et al. gestützt. Aus ihren Untersuchungen an Gesunden und atherosklerotischen Patienten folgerten sie, dass die zerebrale Autoregulation auch unter EECP nach einer kurzen Anpassungsphase (adaptation period) einen konstanten CBF sicherstellt. Sie mutmaßten, dass die unterschiedliche Reaktion der MFV in Patienten- und Kontrollgruppe einer stärker ausgeprägten vaskulären Autoregulation in der gesunden Kontrollgruppe zugrunde liegen könnte (Werner, et al. 2003). In einer weiteren Studie konnte die gleiche Arbeitsgruppe anhand zusätzlicher Messungen demonstrieren, dass die dynamische zerebrale Autoregulation unter EECP sowohl in jungen, gesunden Probanden als auch in älteren, atherosklerotischen Patienten erhalten bleibt (Marthol, et al. 2005). Sie postulierten aus ihren Ergebnissen eine autoregulatorisch bedingte Vasokonstriktion stromabwärts des Beschallungsortes gelegener zerebraler Widerstandsgefäße.

In der vorliegenden Studie kam es unter EECP-Behandlung in gesunden Probanden zu keinem signifikanten Anstieg des mittleren zerebralen Blutflusses. Die gleichzeitig beobachteten Veränderungen von Pulsatilitäts- und Resistance-Index deuten auf eine Anpassung des zerebrovaskulären Widerstandes an die diastolische Augmentation bei EECP. Diese gegenregulatorische Antwort lässt auf eine intakte zerebrale Autoregulation der Probanden schließen.

Es ist bekannt, dass die CA bei akuter zerebraler Ischämie teilweise bis vollständig aufgehoben sein kann. Mehrere Studien zur zerebralen Hämodynamik beschreiben eine ausgedehnte Beeinträchtigung der CA bei zerebraler Gefäßokklusion und Subarachnoidalblutung (Agnoli, et al. 1968, Heilbrun, et al. 1972, Paulson 1970, Paulson, et al. 1970). Symon et al. konnten in einer experimentellen Studie an Pavianen 3 Jahre nach ischämischen Hirninfarkt weiterhin einen Verlust der CA in der ipsilateralen Hemisphäre nachweisen (Symon, et al. 1975).

Trotz der Ergebnisse der vorliegenden Studie ist somit nicht auszuschließen, dass die MFV bei akuter zerebraler Ischämie unter EECF-Therapie ansteigt. Da die ischämischen Gebiete eine regional beeinträchtigte zerebrale Autoregulation und eine eingeschränkte zerebrovaskuläre Reaktivität aufweisen (Immink, et al. 2005, Krainik, et al. 2005), erfolgt möglicherweise keine ausreichende gegenregulatorische Antwort auf die diastolische Augmentation. Diese Annahme wird durch die Studien zur Wirkung der intraaortalen Gegenpulsation bei kardiogenem Schock, Vasospasmus nach SAB und akuter zerebraler Ischämie unterstützt, in denen ein signifikanter Anstieg der CBF nachgewiesen wurde (Bhayana, et al. 1979, Nussbaum, et al. 1995, Nussbaum, et al. 1998, Tranmer, et al. 1989).

6.5 GEGENPULSATION UND AKUTE ZEREBRALE ISCHÄMIE

Trotz großer Fortschritte in der Behandlung von Hirninfarkten, bleibt der Schlaganfall nach wie vor eine weltweit führende Ursache von Tod und Behinderung. Die bei weitem häufigste Variante ist dabei der ischämische Schlaganfall, der durch eine Minderperfusion des Hirnparenchyms verursacht wird. Zahlreiche Daten belegen, dass eine mangelhafte zerebrale Perfusion zu schlechter neurologischer Funktion, einer erhöhten Inzidenz weiterer Schlaganfälle und insgesamt reduzierter Lebenserwartung führt (Ho, et al. 2006). Möglichkeiten zur kurz- und langfristigen Verbesserung der Blutversorgung des Hirngewebes sind daher bei der Therapie des ischämischen Schlaganfalls von essenzieller Bedeutung.

Beim ischämischen Hirninfarkt kommt es durch Verengung oder Verschluss von zerebralen Gefäßen- meist im Rahmen von Thrombosen oder Embolien- zur akuten Minderperfusion des Hirnparenchyms mit nachfolgendem Untergang der Hirnzellen.

Zusätzlich führt die Lumenverengung des stenosierten Gefäßes zur Thrombusformation aus der im Sinne eines Circulus vitiosus eine weitere Abnahme des zerebralen Blutflusses resultiert. Durch die Minderperfusion wird außerdem die Ausschwemmung von Mikroemboli aus den ischämischen Regionen verhindert, mit der Folge weiterer Hirnschäden. Vorrangiges Ziel bei der Versorgung einer akuten zerebralen Ischämie ist daher die Wiederherstellung einer ausreichenden zerebralen Perfusion zur Erhaltung des noch vitalen Hirngewebes. Vor diesem Hintergrund scheint die mechanische Augmentation des zerebralen Blutflusses bei ischämischem Hirninfarkt erfolgversprechend.

Intraaortale Gegenpulsation und Steigerung des zerebralen Blutflusses

Neben der vielfach nachgewiesenen Durchblutungssteigerung in den Herzkranzgefäßen gibt es seit längerem Hinweise, dass die intraaortale Gegenpulsation ebenfalls eine Zunahme des zerebralen Blutflusses bewirkt. Simeone et al. stellten an Rhesusaffen erstmalig eine Steigerung des CBF unter IABP-Behandlung fest (Simeone, et al. 1972). In einer weiteren experimentellen Studie an Hunden mit kardiogenem Schock berichteten Bhayana et al. ebenfalls von einem erhöhten zerebralen Blutfluss unter IABP (Bhayana, et al. 1979). Nussbaum et al. untersuchten die Veränderungen des CBF unter intraaortaler Gegenpulsation an Hunden mit hämorrhagisch induziertem zerebralem Vasospasmus. Sie beobachteten dabei eine durchschnittliche Zunahme des CBF um 20 Prozent. Interessant ist, dass die größte CBF-Steigerung in den Versuchstieren mit klinisch evidenter zerebraler Ischämie festgestellt wurde (Nussbaum, et al. 1995). In einem klinischen Fallbeispiel erhielt eine 60-jährige Frau mit zerebralem Vasospasmus in Folge von SAB nach Versagen der konventionellen Therapie eine intraaortale Ballonpumpe. Mittels Xenon-CT konnte bei dieser Patientin ein Anstieg des CBF um durchschnittlich 69,3 Prozent nachgewiesen werden (Nussbaum, et al. 1998). In einem aktuellen Literaturreview berichten Lazaridis et al. von weiteren 13 Patienten, die bei symptomatischem Vasospasmus nach SAB mit IABP behandelt wurden (Lazaridis, et al.). Aus den Ergebnissen folgerten die Autoren einen positiven Effekt des Verfahrens auf den zerebralen Blutfluss. Tranmer et al. untersuchten als erste Arbeitsgruppe die Auswirkungen der intraaortalen Gegenpulsation bei akutem ischämischen Schlaganfall. Nach ICA- und MCA-Verschluss in Hunden wurde von den

Untersuchern eine 15-prozentige Steigerung des CBF unter IABP-Behandlung nachgewiesen (Tranmer, et al. 1989).

Obwohl diese Daten eine Verbesserung der Hirnperfusion bei akuter zerebraler Ischämie plausibel erscheinen lassen, fehlen Daten aus klinischen Studien zum Einsatz der intraaortalen Gegenpulsation bei ischämischem Schlaganfall.

Externe Gegenpulsation und Steigerung des zerebralen Blutflusses

Im Gegensatz zu intraaortalen Pulsations-Systemen ist die externe pneumatische Gegenpulsation ein nichtinvasives Verfahren mit vergleichbaren hämodynamischen Effekten (Taguchi, et al. 2000). Da die EECP eine risikoarme Therapiealternative darstellt, wird ihr Einsatz zur Perfusionsverbesserung bei akuter zerebraler Ischämie von manchen Autoren diskutiert. Die Veränderungen des zerebralen Blutflusses unter EECP-Behandlung wurden diesbezüglich in einigen Studien erforscht (Alexandrov, et al. 2008, Marthol, et al. 2005, Werner, et al. 2003). Allerdings gibt es kaum valide Studien, die den Einsatz der externen Gegenpulsation bei akuter zerebraler Ischämie evaluiert haben. In einem neueren Literaturreview wurden die Ergebnisse von 22 chinesischen Veröffentlichungen zusammengefasst, in denen der therapeutische Effekt der EECP bei Schlaganfallpatienten untersucht wurde (Han, et al. 2008). Alle berichteten von einem guten klinischen Outcome unter EECP-Behandlung. Die Aussagekraft der aufgeführten Studien ist jedoch durch erhebliche methodische Mängel eingeschränkt. Aus den Daten lässt sich daher lediglich ein klinischer Vorteil der EECP-Behandlung bei ischämischem Schlaganfall vermuten. Alexandrov et al. untersuchten in einer klinischen Studie Durchführbarkeit und Wirksamkeit der externen Gegenpulsation bei 50 Patienten mit ischämischen Schlaganfall und zerebraler Makroangiopathie. Klinischer Endpunkt waren der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) sowie der modified Rankin Score (mRS) Wert am Tag 90 und color velocity imaging quantification (CVIQ) als Surrogat für den zerebralen Blutfluss. Auch hier wurden bessere neurologische Outcomes beobachtet. Trotz dieser Hinweise auf einen klinischen Nutzen fehlen wohl konzipierte klinische Studien mit hinreichenden Patientenzahlen um die therapeutische Wirksamkeit der externen Gegenpulsation bei akuter zerebraler Ischämie definitiv zu belegen.

6.6 EXTERNE GEGENPULSATION BEI CHRONISCHER ZEREBRALER ISCHÄMIE

Das Vorhandensein einer ausreichenden Kollateralversorgung des Hirngewebes ist bei Patienten mit abgelaufenem ischämischen Schlaganfall prognosebestimmend (Jansen, et al. 1995). Mehrere Studien konnten belegen, dass die externe Gegenpulsation zu einer Verbesserung der endothelialen Dysfunktion und zum Ausbau des kollateralen Gefäßsystems führt (Kersten, et al. 1999, Shechter, et al. 2003, Wu, et al. 2006). Nach heutiger Kenntnis beruht diese Wirkung auf der Freisetzung vasodilatatorischer Substanzen sowie der gesteigerten Expression angiogenetischer Wachstumsfaktoren (Gan, et al. 2000, Masuda, et al. 2001).

In der klinischen Praxis könnten Patienten mit hochgradigen Stenosen und/oder chronischer zerebraler Ischämie im Rahmen neurovaskulärer Erkrankungen möglicherweise von diesen Mechanismen profitieren. Bei entsprechenden Risikofaktoren könnten die verbesserte Endothelfunktion und die Ausweitung des Kollateralsystems das Schlaganfallrisiko senken, beziehungsweise –größe und -auswirkungen desselben verringern. Demzufolge scheint eine Therapieindikation sowohl prophylaktisch als auch zur Senkung des Schlaganfall-Rezidivrisikos naheliegend, um ischämisch-bedingte Gehirnschäden zu reduzieren oder gar gänzlich zu vermeiden.

Besondere Bedeutung käme einer solchen Therapiemöglichkeit bei intrakraniellen Gefäßstenosen zu, die einer Behandlung oftmals schlecht zugänglich sind. Verengungen der intrakraniellen Gefäße kommen unter anderem bei Makroangiopathie der großen hirnversorgenden Arterien oder bei seltenen Erkrankungen wie der Moya-Moya Krankheit vor. Obwohl Stenosen der extrakraniellen Gefäße in Europa und Nordamerika weiter verbreitet sind, gilt die atherosklerotische Makroangiopathie der intrakraniellen Arterien durch ihre höhere Prävalenz in der asiatischen Bevölkerung als die weltweit häufigste Erkrankung der hirnversorgenden Gefäße. (De Silva, et al. 2007, Gorelick, et al. 2008). Da die atherosklerotische Makroangiopathie mit einem hohen Schlaganfallrisiko verbunden ist und präventive und therapeutische Maßnahmen wenig erfolgversprechend sind (Chimowitz, et al. 2005, Wong, et al. 2007), könnte EECP-Therapie in diesem Zusammenhang einen erheblichen medizinischen Fortschritt darstellen.

In der vorliegenden Arbeit wurden größere Anteile hoher Blutflussgeschwindigkeiten unter EECP nachgewiesen, die auf eine gesteigerte intraluminale Schubspannung hinweisen. Da die Schubspannung für Endothelfunktion und Arteriogenese zerebraler Gefäße nachweislich eine zentrale Rolle spielt, unterstützen diese Ergebnisse einen möglichen Vorteil der EECP-Therapie bei Patienten mit chronischer zerebraler Ischämie.

6.7 EINSCHRÄNKUNGEN DER STUDIE

Probanden

Die vorliegenden Ergebnisse basieren auf den Daten eines sehr begrenzten Probandenkollektivs (9 Probanden), so dass keine sicheren Aussagen über die Veränderungen der CBFV unter EECP bei einer größeren Personenzahl getroffen werden können. Das kleine Probandenkollektiv in dieser Studie ist auf mehrere Ursachen zurückzuführen. Zum einen hatte der simultane Einsatz zwei technisch störanfälliger Methoden eine Einschränkung der verwertbaren Daten zur Folge. Darüber hinaus bleibt die dopplersonographische Messung auf Probanden mit geeigneten anatomischen Schallbedingungen beschränkt. Schließlich war keine große Probandenzahl notwendig, um die Durchführbarkeit und Verlässlichkeit der kontinuierlichen TCD-Messung während EECP-Therapie in dieser Machbarkeitsstudie zu untersuchen. Werner et al. untersuchten CBFV-Veränderungen an einem Kollektiv von 23 gesunden Probanden und 15 Patienten mit Atherosklerose (Werner, et al. 2003). Alexandrov et al. führten ihre Studie zu CBF unter externer Gegenpulsation an fünf gesunden Probanden durch.

Obwohl durch die Auswahl gesunder, junger Studienteilnehmer ohne bekannte Gefäßerkrankungen von einer intakten zerebralen Autoregulation der Probanden auszugehen ist, wurde diese Annahme nicht in bildgebenden oder weiteren diagnostischen Verfahren bestätigt.

Messung der zerebralen Blutflussgeschwindigkeiten

Die transkranielle Dopplersonographie ist ein geeignetes und vielfach eingesetztes Verfahren zur Messung der zerebralen Blutflussgeschwindigkeiten. Dennoch sind bei diesem Untersuchungsverfahren einige Nachteile zu nennen, die den Versuchsablauf teilweise erschweren.

Der transtemporale Zugang durch die Temporalisschuppe setzt ein geeignetes ‚Knochenfenster‘ des Probanden voraus. Bei einer hohen Knochendichte kann aufgrund der starken Schallreflexion an der Knochengrenze kein ausreichendes Signal empfangen werden. Mit zunehmendem Alter steigt die Knochendichte, so dass die Auswahl junger Probanden die Wahrscheinlichkeit eines hinreichenden Signals erhöht. Dennoch ist bei 10 Prozent der Bevölkerung mit einer zu hohen Knochendichte der Temporalisschuppe zu rechnen, so dass keine Ultraschallpenetrierbarkeit besteht (Kopp, et al. 2007).

Des Weiteren muss bei der TCD die Position der Ultraschallsonden manuell eingestellt werden, um ein optimales Dopplersignal zu erhalten. So kann es nach Einstellung des optimalen Blutflusses dennoch durch Bewegungen des Probanden im Versuchsverlauf zur Veränderung der Sondenposition mit Abnahme des Dopplersignals kommen. Durch optimale Compliance der Probanden, Fixieren der Ultraschallsonden mit einem geeigneten Stirnband und Stabilisierung des Nackens um Mitbewegungen des Kopfes zu vermeiden, konnte dieser Fehler auf ein Minimum reduziert werden.

Blutdruckmessung

In der vorliegenden Arbeit wurde keine kontinuierliche Messung des systemischen Blutdrucks durchgeführt, da dies eine invasive Blutdruckmessung vorausgesetzt hätte. Daher können hämodynamische Schwankungen während der EECP-Therapie nicht ausgeschlossen werden. Blutdruckmessungen fanden vor, zwischen und nach EECP-Sitzungen statt. Dabei konnten keine signifikanten Änderungen des systemischen Blutdrucks festgestellt werden. Andere Studien in denen Blutdruck kontinuierlich gemessen wurde konnten ebenfalls belegen, dass EECP-Behandlung bei gesunden Probanden nach einer kurzen Anpassungsphase zu keinem Anstieg des mittleren Blutdrucks führte (Campbell, et al. 2008, Werner, et al. 2003).

Dauer der externen Gegenpulsation

Das Studienprotokoll in der vorliegenden Studie war auf zwei EECP-Sitzungen von jeweils 20 Minuten Dauer begrenzt. Die übliche Dauer einer vollen EECP-Therapie beträgt 35 Sitzungen, die sich aus täglichen Sitzungen von jeweils einer Stunde über einen Zeitraum von 7 Wochen zusammensetzen. Eine abweichende Therapiedauer wurde bisher in keiner veröffentlichten klinischen oder tierexperimentellen Studie beschrieben. Da in dieser Studie nicht die Auswirkungen einer abgeschlossenen EECP-Therapie untersucht wurden, war das verkürzte Studienprotokoll jedoch zweckmäßiger. Ähnliche Studien zur Auswirkung der EECP auf die zerebrale Hämodynamik fanden entweder in einem vergleichbaren oder kürzeren Zeitraum statt (Alexandrov, et al. 2008, Werner, et al. 2003).

Pulsatilitäts- und Resistance-Index

In vorliegender Studie wurde aufgrund der errechneten Pulsatilitäts- und Resistance-Indices eine Anpassung des zerebrovaskulären Widerstandes postuliert. Diese Indices werden anhand der dopplersonographischen Hüllkurven ermittelt. Es ist nicht auszuschließen, dass sich die Veränderungen der TCD-Wellenmorphologie unter EECP auf diese etablierten Methoden zur Berechnung des peripheren Gefäßwiderstandes auswirken.

6.8 SCHLUSSFOLGERUNG UND BEDEUTUNG FÜR ZUKÜNFTIGE FORSCHUNG

In der vorliegenden Machbarkeitsstudie konnte demonstriert werden, dass TCD-Echtzeitmessungen der zerebralen Blutflussgeschwindigkeiten während wiederholter 20-minütiger EECP-Behandlung durchführbar sind. In dieser Studie wurden Veränderungen des CBF unter EECP bei gesunden Probanden untersucht. Um mehr über die zerebrovaskuläre regulatorische Antwort auf diastolische Augmentation bei neurovaskulären Krankheitsbildern zu erfahren, ist der Einsatz solcher Messungen in zukünftigen Studien zur externen Gegenpulsation empfehlenswert. Ob der mittlere zerebrale Blutfluss in Situationen mit beeinträchtigter CA unter EECP ansteigt sollte als Fragestellung für weitere Studien herangezogen werden.

Sicherheit und Durchführbarkeit der externen Gegenpulsation wurden bereits in gesunden Probanden sowie bei atherosklerotischen Patienten und nach subakuter zerebraler Ischämie untersucht (Han, et al. 2008, Werner, et al. 2003). Die vorliegende Studie liefert weitere Belege für die Durchführbarkeit und Sicherheit der Therapie bei intakter CA.

Daten zum klinischen Nutzen der EECF sind noch sehr lückenhaft. Randomisierte, kontrollierte Studien werden benötigt, um die Wirksamkeit der externen Gegenpulsation bei akuter und chronischer zerebraler Ischämie zu prüfen.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund - Die externe Gegenpulsation bildet als nichtinvasives Verfahren eine risikoarme und kostengünstige Möglichkeit zur Perfusionsverbesserung verschiedener Organsysteme. Neuere Studien zeigen, dass EECP-Therapie bei zerebraler Ischämie möglicherweise mit einem besseren klinischen Outcome assoziiert ist. Die Auswirkungen der EECP auf zerebralen Blutfluss und zerebrovaskulären Widerstand sind allerdings umstritten. In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss der EECP auf die zerebralen Blutflussgeschwindigkeiten gesunder Erwachsenen kontinuierlich gemessen.

Methoden – Bei neun gesunden Probanden wurden zwei aufeinanderfolgende EECP-Sitzungen von jeweils 20 Minuten Dauer durchgeführt. Zerebrale Blutflussgeschwindigkeiten in der Arteria cerebri media wurden mittels kontinuierlicher transkranieller Dopplersonographie vor, während, zwischen und nach Behandlung erfasst.

Ergebnisse – Unter EECP kam es in allen Probanden unmittelbar nach Therapiebeginn zu deutlichen Veränderungen der CBFV. Gegenüber der Basismessung war für die gesamte Dauer der EECP-Behandlung ein signifikanter Anstieg der maximalen diastolischen Blutflussgeschwindigkeit in der MCA zu beobachten. Diese Veränderung stellte sich dopplersonographisch in einer zweiten aufwärtsgerichteten Spitze am dikrotischen Knoten, entsprechend dem Beginn der ventrikulären Diastole, dar. Maximale systolische und end-diastolische Blutflussgeschwindigkeiten nahmen unter EECP signifikant ab. Trotz Augmentation des diastolischen Blutflusses kam es zu keiner Zunahme der mittleren Blutflussgeschwindigkeit. Pulsatilitäts- und Resistance-Index waren als indirekte Parameter für den peripheren vaskulären Widerstand signifikant erhöht. Der relative Anteil mittlerer bis hoher Blutflussgeschwindigkeiten nahm unter EECP ebenfalls zu.

Schlussfolgerungen – Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass TCD-Echtzeitmessungen der CBFV bei wiederholter 20-minütiger EECP-Therapie

durchführbar sind und wertvolle Informationen über die zerebralen hämodynamischen und vaskulären Reaktionen auf externe Gegenpulsation liefern. Die beobachteten Veränderungen in CBFV und dopplersonographischer Wellenmorphologie deuten darauf hin, dass der mittlere Blutfluss in der Arteria cerebri media mittels zerebrovaskulärer autoregulatorischer Mechanismen konstant gehalten wird. Gleichzeitig finden sich Änderungen im Flussprofil, die über erhöhte Schubspannung einen Stimulus für Gefäßwachstum sein könnten.

In Zukunft könnten TCD-Echtzeitmessungen nützlich sein, um mehr über die zerebrovaskuläre regulatorische Antwort auf diastolische Augmentation bei verschiedenen neurovaskulären Krankheitsbildern zu erfahren. Darüber hinaus werden klinische Studien benötigt, um die vielversprechenden Hinweise auf einen klinischen Nutzen der EECF-Therapie bei akuter und chronischer zerebraler Ischämie weiter zu erforschen.

8 LITERATURVERZEICHNIS

- (NINDS). Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-1587.
- Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke* 1989; 20: 45-52.
- Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982; 57: 769-774.
- Aaslid R, Newell DW, Stooss R, Sorteberg W, Lindegaard KF. Assessment of cerebral autoregulation dynamics from simultaneous arterial and venous transcranial Doppler recordings in humans. *Stroke* 1991; 22: 1148-1154.
- Agnoli A, Fieschi C, Bozzao L, Battistini N, Prencipe M. Autoregulation of cerebral blood flow. Studies during drug-induced hypertension in normal subjects and in patients with cerebral vascular diseases. *Circulation* 1968; 38: 800-812.
- Akhtar M, Wu GF, Du ZM, Zheng ZS, Michaels AD. Effect of external counterpulsation on plasma nitric oxide and endothelin-1 levels. *Am J Cardiol* 2006; 98: 28-30.
- Alexandrov AW, Ribo M, Wong KS et al. Perfusion augmentation in acute stroke using mechanical counter-pulsation-phase IIa: effect of external counterpulsation on middle cerebral artery mean flow velocity in five healthy subjects. *Stroke* 2008; 39: 2760-2764.
- Applebaum RM, Kasliwal R, Tunick PA et al. Sequential external counterpulsation increases cerebral and renal blood flow. *Am Heart J* 1997; 133: 611-615.
- Arora R, Chen HJ, Rabbani L. Effects of enhanced counterpulsation on vascular cell release of coagulation factors. *Heart Lung* 2005; 34: 252-256.
- Arora RR, Chou TM, Jain D et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1833-1840.
- Arras M, Ito WD, Scholz D et al. Monocyte activation in angiogenesis and collateral growth in the rabbit hindlimb. *J Clin Invest* 1998; 101: 40-50.
- Barsness GW. Enhanced External Counterpulsation in Unrevascularizable Patients. *Curr Interv Cardiol Rep* 2001; 3: 37-43.

- Bayliss WM. On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *J Physiol* 1902; 28: 220-231.
- Bhayana JN, Scott SM, Sethi GK, Takaro T. Effects of intraaortic balloon pumping on organ perfusion in cardiogenic shock. *J Surg Res* 1979; 26: 108-113.
- Bonetti PO, Barsness GW, Keelan PC et al. Enhanced external counterpulsation improves endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1761-1768.
- Buschmann I, Schaper W. Arteriogenesis Versus Angiogenesis: Two Mechanisms of Vessel Growth. *News Physiol Sci* 1999; 14: 121-125.
- Buschmann IR, Busch HJ, Mies G, Hossmann KA. Therapeutic induction of arteriogenesis in hypoperfused rat brain via granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Circulation* 2003; 108: 610-615.
- Campbell AR, Satran D, Zenovich AG et al. Enhanced external counterpulsation improves systolic blood pressure in patients with refractory angina. *Am Heart J* 2008; 156: 1217-1222.
- Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1305-1316.
- Cooke JP, Rossitch E, Jr., Andon NA, Loscalzo J, Dzau VJ. Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. *J Clin Invest* 1991; 88: 1663-1671.
- De Silva DA, Woon FP, Lee MP et al. South Asian patients with ischemic stroke: intracranial large arteries are the predominant site of disease. *Stroke* 2007; 38: 2592-2594.
- Fitzgerald CP, Lawson WE, Hui JC, Kennard ED. Enhanced external counterpulsation as initial revascularization treatment for angina refractory to medical therapy. *Cardiology* 2003; 100: 129-135.
- Gan L, Miocic M, Doroudi R, Selin-Sjogren L, Jern S. Distinct regulation of vascular endothelial growth factor in intact human conduit vessels exposed to laminar fluid shear stress and pressure. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 272: 490-496.
- Giller CA, Bowman G, Dyer H, Mootz L, Krippner W. Cerebral arterial diameters during changes in blood pressure and carbon dioxide during craniotomy. *Neurosurgery* 1993; 32: 737-741; discussion 741-732.
- Gorelick PB, Wong KS, Bae HJ, Pandey DK. Large artery intracranial occlusive disease: a large worldwide burden but a relatively neglected frontier. *Stroke* 2008; 39: 2396-2399.

- Gosling RG, Dunbar G, King DH et al. The quantitative analysis of occlusive peripheral arterial disease by a non-intrusive ultrasonic technique. *Angiology* 1971; 22: 52-55.
- Groves P, Kurz S, Just H, Drexler H. Role of endogenous bradykinin in human coronary vasomotor control. *Circulation* 1995; 92: 3424-3430.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317-1329.
- Han JH, Leung TW, Lam WW et al. Preliminary findings of external counterpulsation for ischemic stroke patient with large artery occlusive disease. *Stroke* 2008; 39: 1340-1343.
- Han JH, Wong KS. Is counterpulsation a potential therapy for ischemic stroke? *Cerebrovasc Dis* 2008; 26: 97-105.
- Heil M, Schaper W. Influence of mechanical, cellular, and molecular factors on collateral artery growth (arteriogenesis). *Circ Res* 2004; 95: 449-458.
- Heilbrun MP, Olesen J, Lassen NA. Regional cerebral blood flow studies in subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1972; 37: 36-44.
- Helisch A, Ware JA. Therapeutic angiogenesis in ischemic heart disease. *Thromb Haemost* 1999; 82: 772-780.
- Heuschmann PU, Busse O, Wagner M et al. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol* 2010; 37: 333-340.
- Hilz MJ, Stemper B, Heckmann JG, Neundorfer B. [Mechanisms of cerebral autoregulation, assessment and interpretation by means of transcranial doppler sonography]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2000; 68: 398-412.
- Ho SS, Lam WW, Wong KS, Leung CS, Metreweli C. Potential value of post stroke extracranial arterial blood flow volume in the prediction of stroke functional outcome. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21: 54-59.
- Immink RV, van Montfrans GA, Stam J et al. Dynamic cerebral autoregulation in acute lacunar and middle cerebral artery territory ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36: 2595-2600.
- Jansen O, von Kummer R, Forsting M, Hacke W, Sartor K. Thrombolytic therapy in acute occlusion of the intracranial internal carotid artery bifurcation. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 1977-1986.
- Kersten JR, Pagel PS, Chilian WM, Warltier DC. Multifactorial basis for coronary collateralization: a complex adaptive response to ischemia. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 44-57.

- Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D et al. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke* 2006; 37: 1179-1183.
- Kontos HA. Validity of cerebral arterial blood flow calculations from velocity measurements. *Stroke* 1989; 20: 1-3.
- Kontos HA, Wei EP, Navari RM et al. Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension. *Am J Physiol* 1978; 234: H371-383.
- Kopp H, Ludwig M. Doppler- und Duplexsonographie. 3. Auflage. Aufl. Stuttgart - New York: Thieme Verlag; 2007:342.
- Krainik A, Hund-Georgiadis M, Zysset S, von Cramon DY. Regional impairment of cerebrovascular reactivity and BOLD signal in adults after stroke. *Stroke* 2005; 36: 1146-1152.
- Larsen B, Lassen NA. Regulation of cerebral blood flow in health and disease. *Adv Neurol* 1979; 25: 7-22.
- Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev* 1959; 39: 183-238.
- Lazaridis C, Pradilla G, Nyquist PA, Tamargo RJ. Intra-aortic balloon pump counterpulsation in the setting of subarachnoid hemorrhage, cerebral vasospasm, and neurogenic stress cardiomyopathy. Case report and review of the literature. *Neurocrit Care*; 13: 101-108.
- Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*; 375: 1695-1703.
- Marthol H, Werner D, Brown CM et al. Enhanced external counterpulsation does not compromise cerebral autoregulation. *Acta Neurol Scand* 2005; 111: 34-41.
- Masuda D, Nohara K, Hosakawa R et al. Enhanced External Counterpulsation Promotes Angiogenesis factors in Patients With Chronic Stable Angina. *Jpn Circ J* 2001; 65: 88.
- Masuda D, Nohara R, Hirai T et al. Enhanced external counterpulsation improved myocardial perfusion and coronary flow reserve in patients with chronic stable angina; evaluation by ¹³N-ammonia positron emission tomography. *Eur Heart J* 2001; 22: 1451-1458.
- Michaels AD, Accad M, Ports TA, Grossman W. Left ventricular systolic unloading and augmentation of intracoronary pressure and Doppler flow during enhanced external counterpulsation. *Circulation* 2002; 106: 1237-1242.

- Michaels AD, Linnemeier G, Soran O, Kelsey SF, Kennard ED. Two-year outcomes after enhanced external counterpulsation for stable angina pectoris (from the International EECF Patient Registry [IEPR]). *Am J Cardiol* 2004; 93: 461-464.
- Michaels AD, Raisinghani A, Soran O et al. The effects of enhanced external counterpulsation on myocardial perfusion in patients with stable angina: a multicenter radionuclide study. *Am Heart J* 2005; 150: 1066-1073.
- Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1269-1276.
- Nelson RJ, Czosnyka M, Pickard JD et al. Experimental aspects of cerebrospinal hemodynamics: the relationship between blood flow velocity waveform and cerebral autoregulation. *Neurosurgery* 1992; 31: 705-709; discussion 709-710.
- Newell DW, Aaslid R, Lam A, Mayberg TS, Winn HR. Comparison of flow and velocity during dynamic autoregulation testing in humans. *Stroke* 1994; 25: 793-797.
- Nussbaum ES, Heros RC, Solien EE et al. Intra-aortic balloon counterpulsation augments cerebral blood flow in a canine model of subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 1995; 36: 879-884; discussion 884-876.
- Nussbaum ES, Sebring LA, Ganz WF, Madison MT. Intra-aortic balloon counterpulsation augments cerebral blood flow in the patient with cerebral vasospasm: a xenon-enhanced computed tomography study. *Neurosurgery* 1998; 42: 206-213; discussion 213-204.
- Ozawa ET, Bottom KE, Xiao X, Kamm RD. Numerical simulation of enhanced external counterpulsation. *Ann Biomed Eng* 2001; 29: 284-297.
- Panerai R, Moody M, Eames P, Potter J. Cerebral blood flow velocity during mental activation: interpretation with different models of the passive pressure-velocity relationship. *J Appl Physiol* 2005; 99: 2352-2362.
- Panerai RB. Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans--a review of measurement methods. *Physiol Meas* 1998; 19: 305-338.
- Paulson OB. Regional cerebral blood flow in apoplexy due to occlusion of the middle cerebral artery. *Neurology* 1970; 20: 63-77.
- Paulson OB, Lassen NA, Skinhoj E. Regional cerebral blood flow in apoplexy without arterial occlusion. *Neurology* 1970; 20: 125-138.
- Paulson OB, Strangaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovascular and brain metabolism review* 1990; 2: 161-192.
- Poeck K, Hacke W. Zerebrale Durchblutungsstörungen. In *Neurologie*. 11. Aufl. Heidelberg - New York: Springer-Verlag, 2001:190.

- Pourcelot L. [Indications of Doppler's ultrasonography in the study of peripheral vessels]. *Rev Prat* 1975; 25: 4671-4680.
- Schierling W, Troidl K, Mueller C et al. Increased intravascular flow rate triggers cerebral arteriogenesis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009; 29: 726-737.
- Schierling W, Troidl K, Mueller C et al. Increased intravascular flow rate triggers cerebral arteriogenesis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009.
- Schmidt RF, Thews G. *Physiologie des Menschen*. 27. Aufl. Berlin - Heidelberg - New York: Springer-Verlag; 1997:889.
- Schneeloch E, Mies G, Busch HJ, Buschmann IR, Hossmann KA. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-induced arteriogenesis reduces energy failure in hemodynamic stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 12730-12735.
- Shechter M, Matetzky S, Feinberg MS et al. External counterpulsation therapy improves endothelial function in patients with refractory angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 2090-2095.
- Simeone FA, Laurent JP, Trepper PJ, Brown DJ, Cotter J. Experimental augmentation of cerebral blood flow by intermittent aortic occlusion. *J Neurosurg* 1972; 36: 700-713.
- Soran O, Crawford LE, Schneider VM, Feldman AM. Enhanced external counterpulsation in the management of patients with cardiovascular disease. *Clin Cardiol* 1999; 22: 173-178.
- Soran O, Kennard ED, Kelsey SF et al. Enhanced external counterpulsation as treatment for chronic angina in patients with left ventricular dysfunction: a report from the International EECF Patient Registry (IEPR). *Congest Heart Fail* 2002; 8: 297-302.
- Soran O, Kennard ED, Kfoury AG, Kelsey SF. Two-year clinical outcomes after enhanced external counterpulsation (EECP) therapy in patients with refractory angina pectoris and left ventricular dysfunction (report from The International EECF Patient Registry). *Am J Cardiol* 2006; 97: 17-20.
- Statistisches Jahrbuch 2010 für die Bundesrepublik Deutschland mit "Internationalen Übersichten". Wiesbaden: Statistisches Bundesamt, 2010.
- Stromberg DD, Fox JR. Pressures in the pial arterial microcirculation of the cat during changes in systemic arterial blood pressure. *Circ Res* 1972; 31: 229-239.
- Symon L, Crockard HA, Dorsch NW, Branston NM, Juhasz J. Local cerebral blood flow and vascular reactivity in a chronic stable stroke in baboons. *Stroke* 1975; 6: 482-492.

- Symon L, Held K, Dorsch NW. A study of regional autoregulation in the cerebral circulation to increased perfusion pressure in normocapnia and hypercapnia. *Stroke* 1973; 4: 139-147.
- Taguchi I, Ogawa K, Oida A et al. Comparison of hemodynamic effects of enhanced external counterpulsation and intra-aortic balloon pumping in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1139-1141, A1139.
- Tranmer BI, Peniston C, Iacobacci R, Salerno TA, Hudson AR. Intra-aortic balloon counterpulsation: a treatment for ischaemic stroke? *Neurol Res* 1989; 11: 109-113.
- Trepel. *Neuroanatomie*. 3. Aufl. München: Urban & Fischer Verlag; 2004:396.
- Urano H, Ikeda H, Ueno T et al. Enhanced external counterpulsation improves exercise tolerance, reduces exercise-induced myocardial ischemia and improves left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 93-99.
- Wahl M, Schilling L. Regulation of cerebral blood flow--a brief review. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1993; 59: 3-10.
- Ward A, Payne KA, Caro JJ, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL. Care needs and economic consequences after acute ischemic stroke: the Erlangen Stroke Project. *Eur J Neurol* 2005; 12: 264-267.
- Werner D, Marthol H, Brown CM, Daniel WG, Hilz MJ. Changes of cerebral blood flow velocities during enhanced external counterpulsation. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 405-411.
- Werner D, Schneider M, Weise M, Nonnast-Daniel B, Daniel WG. Pneumatic external counterpulsation: a new noninvasive method to improve organ perfusion. *Am J Cardiol* 1999; 84: 950-952, A957-958.
- Wong KS, Chen C, Ng PW et al. Low-molecular-weight heparin compared with aspirin for the treatment of acute ischaemic stroke in Asian patients with large artery occlusive disease: a randomised study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 407-413.
- Wu G, Du Z, Hu C et al. Angiogenic effects of long-term enhanced external counterpulsation in a dog model of myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: H248-254.
- Zhang Y, He X, Chen X et al. Enhanced external counterpulsation inhibits intimal hyperplasia by modifying shear stress responsive gene expression in hypercholesterolemic pigs. *Circulation* 2007; 116: 526-534.

9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

9.1 ABBILDUNGEN

ABBILDUNG 1: CIRCULUS WILLISII UND KOLLATERALSYSTEME DER HIRNGEFÄßE	9
ABBILDUNG 2: EKG-GESTEUERTE KOMPRESSIONS- UND DEKOMPRESSIONSPHASEN DER EECF	12
ABBILDUNG 3: ZUGÄNGE DER TRANSKUTANEN BESCHALLUNG VON INTRAKRANIELLEN GEFÄßEN	17
ABBILDUNG 4: EECF-SYSTEM MIT LIEGENDEM PATIENTEN	25
ABBILDUNG 5: EXEMPLARISCHER AUSSCHNITT DER DOPPLERSONOGRAPHISCHEN BASISMESSUNG IN DER RECHTEN UND LINKEN MCA EINES PROBANDEN	31
ABBILDUNG 6: EXEMPLARISCHER AUSSCHNITT DER DOPPLERSONOGRAPHISCHEN AUFZEICHNUNG IN DER RECHTEN UND LINKEN MCA EINES PROBANDEN WÄHREND EECF	33
ABBILDUNG 7: MAXIMALE DIASTOLISCHE BLUTFLUSSGESCHWINDIGKEIT IN DER MCA IM UNTERSUCHUNGSVERLAUF	34
ABBILDUNG 8: MAXIMALE DIASTOLISCHE BLUTFLUSSGESCHWINDIGKEIT IN DER MCA IN ABHÄNGIGKEIT VON UNTERSUCHUNGSPHASE	35
ABBILDUNG 9: MAXIMALE SYSTOLISCHE BLUTFLUSSGESCHWINDIGKEIT IN DER MCA IM UNTERSUCHUNGSVERLAUF	36
ABBILDUNG 10: ENDDIASTOLISCHE BLUTFLUSSGESCHWINDIGKEIT IN DER MCA IM UNTERSUCHUNGSVERLAUF	37
ABBILDUNG 11: MITTLERE BLUTFLUSSGESCHWINDIGKEIT IN DER MCA IM UNTERSUCHUNGSVERLAUF ...	38
ABBILDUNG 12: VERÄNDERUNGEN DER CBFV IN DER MCA VOR, WÄHREND UND NACH DER ERSTEN EECF-SITZUNG	40
ABBILDUNG 13: VERÄNDERUNGEN DER CBFV IN DER MCA VOR, WÄHREND UND NACH DER ZWEITEN EECF-SITZUNG	41
ABBILDUNG 14: BLUTFLUSSGESCHWINDIGKEITEN IN DER MCA WÄHREND DER BASISMESSUNG UND 20 SEKUNDEN NACH BEENDIGUNG DER EECF-BEHANDLUNG	42
ABBILDUNG 15: EXEMPLARISCHER AUSSCHNITT DER DOPPLERSONOGRAPHISCHEN AUFZEICHNUNG IN DER RECHTEN UND LINKEN MCA EINES PROBANDEN BEIM ÜBERGANG VON EECF ZUR RUHEMESSUNG.	43
ABBILDUNG 16: VERTEILUNG DER RELATIVEN BLUTFLUSSGESCHWINDIGKEITEN IN DER MCA	44
ABBILDUNG 17: PI UND RI IM UNTERSUCHUNGSVERLAUF	45
ABBILDUNG 18: VERÄNDERUNGEN ALLER CBFV WÄHREND DER UNTERSUCHUNG	46
ABBILDUNG 19: VERÄNDERUNGEN DER CBFV EINES PROBANDEN IM UNTERSUCHUNGSVERLAUF.....	47

9.2 TABELLEN

TABELLE 1: DEMOGRAPHISCHE DATEN DES PROBANDENKOLLEKTIVS.....	30
TABELLE 2: MITTELWERTE DER AUFGEZEICHNETEN DATEN ALLER PROBANDEN BEI DER BASISMESSUNG. 32	
TABELLE 3: MITTELWERTE DER AUFGEZEICHNETEN DATEN ALLER PROBANDEN WÄHREND EECp.....	39

10 LEBENSLAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

11 PUBLIKATIONSLISTE

PUBLIKATIONEN

Jungehülsing GJ, Liman TG, Brunecker P, **Ebel A***, Endres M, Buschmann I, Pagonas N, Buschmann EE. Does External Counterpulsation Augment Mean Zerebral Blood Flow in the Healthy Brain? Effects of External Counterpulsation on Middle Zerebral Artery Flow Velocity and Zerebrovascular Regulatory Response in Healthy Subjects. *Cerebrovasc Dis* 2010; 30:612-617.

* *Alice Kohlmeier, ehemals Alice Ebel*

12 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen ganz herzlich bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit verholfen haben.

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Matthias Endres sehr herzlich für die Betreuung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Gerhard Jan Jungehülsing für die Vermittlung dieses interessanten Themas und für die hervorragende Betreuung und überaus freundliche Unterstützung während den letzten Jahren.

Herzlichen Dank auch an Frau Dr. med. Eva Buschmann für die Möglichkeit, die Untersuchungen am HELIOS Klinikum Berlin-Buch durchzuführen und die Unterstützung beim praktischen Teil dieser Arbeit.

Außerdem bedanke ich mich sehr bei Herrn Dr. med. Nikolas Pagonas für die freundliche Zusammenarbeit und die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen.

Herrn Peter Brunecker danke ich vielmals für die nette Hilfe und den großartigen Einsatz bei der Auswertung der Daten.

Danke auch an Herrn Dr. med. Thomas Liman, der mich bei der Auswertung der Daten unterstützt hat.

Ich möchte allen Probanden für ihre freiwillige Teilnahme und ihre gute Mitarbeit ganz herzlich danken.

Abschließend bedanke ich mich bei meinen Eltern und meinem Freund, die mir durch ihre liebevolle Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit eine große Hilfe waren.

SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

„Ich, Alice Kohlmeier, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Einfluss der Externen Gegenpulsation auf die zerebrale Hämodynamik bei gesunden Erwachsenen* 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.“

Berlin, 22. Januar 2012