

Aus der Abteilung Neuroradiologie
(Prof. Dr. med. M. Knauth)
im Zentrum Radiologie
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

MR-tomographische Bestimmung der zerebrovaskulären Reservekapazität
bei Probanden und Patienten mittels BOLD-Kontrast

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Johanna Rühlmann

aus

Lemgo

Göttingen 2011

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Knauth

II. Berichterstatter/in: PD. Dr. med. K. Gröschel

III. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. H.-C. Ludwig

Tag der mündlichen Prüfung: 25.10.2011

Abkürzungsverzeichnis

ACI	Arteria carotis interna
ACP	Arteria cerebri posterior
BH	breath holding
BHT	breath holding test
BOLD	blood-oxygen-level-dependent
CAS	Stent-geschützte Angioplastie
CBF	zerebraler Blutfluss
CEA	Carotis Endarteriektomie
CO ₂	Kohlendioxyd
CPAP	continuous positive airway pressure
desoxy-Hb	desoxygeniertes Hämoglobin
EPI	echo-planar imaging
ESCT	European Carotid Surgery Trial
exp.	Expiration
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
insp.	Inspiration
MCA	Arteria cerebri media
min	Minuten
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
oxy-Hb	oxygeniertes Hämoglobin
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RF- Puls	Radiofrequenzpuls

ROI	region of interest
rt-PA	recombinant tissue-plasminogen activator
s	Sekunden
SPECT	single-photon emission-computed tomography
TCD	transkranielle Doppler-Sonographie
TE	Echozeit
TEA	Thrombendarteriektomie
TIA	transitorisch ischämische Attacke
TOF	time of flight
TR	Repetitionszeit
Xe-CT	Xenon-gestützte Computertomographie
ZVRK	zerebrovaskuläre Reservekapazität

Inhalt

<u>Kurzzusammenfassung</u>	4
<u>Schlagworte</u>	5
<u>1. Einleitung</u>	6
1.1 <i>Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)</i>	6
1.1.1 <i>Biophysikalische Grundlagen</i>	6
1.1.2 <i>Echo-planar-imaging (EPI)</i>	6
1.1.3 <i>Das BOLD-Signal</i>	7
1.2 <i>Die zerebrale Durchblutung</i>	7
1.2.1 <i>Therapieoptionen und Präventionsmaßnahmen zerebraler Ischämien</i>	8
1.2.2 <i>Die Stent-geschützte Angioplastie (CAS)</i>	8
1.2.3 <i>Indikationsstellung</i>	9
1.3 <i>Die zerebrovaskuläre Reservekapazität (ZVRK)</i>	10
1.3.1 <i>Methoden zur Bestimmung der ZVRK</i>	11
1.3.2 <i>Die ZVRK als Maß in der Risikoabschätzung</i>	12
1.4 <i>Fragestellung</i>	12
<u>2. Probanden/Patienten und Methode</u>	13
2.1 <i>Erhebungszeitraum und Probanden- / Patientenauswahl</i>	13
2.1.1 <i>Probandenstudie: Einschluss- und Ausschlusskriterien</i>	13

2.1.2	<i>Patientenuntersuchung: Einschluss- und Ausschlusskriterien</i>	14
2.1.3	<i>Studienplanung</i>	14
2.2	<i>Material</i>	15
2.3	<i>Sequenzen</i>	15
2.4	<i>Versuchsaufbau</i>	16
2.5	<i>Probanden/Patienten-Monitoring</i>	17
2.6	<i>Versuchsdesign</i>	18
2.6.1	<i>Probandenstudie</i>	18
2.6.2	<i>Patientenuntersuchung</i>	20
2.7	<i>Datennachbearbeitung</i>	21
<u>3.</u>	<u>Ergebnisse</u>	23
3.1	<i>Probandenstudie</i>	23
3.2	<i>Kasuistiken</i>	25
3.2.1	<i>Patient I</i>	27
3.2.2	<i>Patient II</i>	29
3.2.3	<i>Patient III</i>	30
3.2.4	<i>Patient IV</i>	31
3.2.5	<i>Patient V</i>	32
<u>4.</u>	<u>Diskussion</u>	34
4.1	<i>Einfluss der Feldstärke auf die Signalintensität</i>	34

4.2	<i>Methoden zur Bestimmung der ZVRK im Vergleich</i>	34
4.3	<i>Praktikabilität der untersuchten Methoden</i>	35
4.4	<i>Monitoring</i>	36
4.5	<i>Zusatzuntersuchungen</i>	36
4.6	<i>Der BHT – eine äquivalente Alternative zur CO₂-Inhalation?</i>	37
4.7	<i>Das Patientenkollektiv</i>	38
4.8	<i>Schlussfolgerung</i>	39
 <u>5. Zusammenfassung</u>		41
 <u>6. Literaturverzeichnis</u>		42
 <u>7. Anhang</u>		49
7.1	<i>Tabelle 9</i>	49
7.2	<i>Einverständniserklärung MR-Untersuchung (Proband)</i>	50
7.3	<i>Fragebogen MR-Untersuchung</i>	52
7.4	<i>Information MR-Untersuchung</i>	55
7.5	<i>Patienteneinverständniserklärung zur Studie</i>	57
7.6	<i>Patientenaufklärung zur Studie</i>	59
 <u>8. Register</u>		61
8.1	<i>Abbildungen und Tabellen</i>	61

Kurzzusammenfassung

Schlaganfälle sind eine häufige und im Einzelfall schwerwiegende Erkrankung, die in einem Viertel der Fälle durch eine atherosklerotische Stenosierung einer extrakraniellen Arteria carotis bedingt sind. Diese kann je nach Schweregrad im Sinne einer sekundären oder gegebenenfalls auch primären Prävention konservativ, chirurgisch oder endovaskulär behandelt werden. Kriterien für und wider eine bzw. welche Behandlung sind seit längerem etabliert, werden jedoch ständig im Licht neuer Forschungsergebnisse reevaluiert. So mag die klinisch noch nicht standardisierte bzw. etablierte Prüfung der funktionellen zerebrovaskulären Reservekapazität ein solches Kriterium sein.

Zielsetzung dieser Studie war es, zu untersuchen, ob Atemanhalte-Versuche (breath holding tests) eine effektive und zuverlässige Alternative zur invasiven Inhalation einer festgelegten *Kohlendioxid*-Konzentration (CO₂) bei der Messung der funktionellen zerebrovaskulären Reservekapazität mittels blood-oxygen-level-dependent-Kontrast-fMRT bei 3 Tesla darstellen können.

Dazu wurde die zerebrovaskuläre Reservekapazität bei 10 gesunden Probanden nach einem Atemanhalteversuch für 10 bzw. 20 s, und jeweils sowohl nach Expiration als auch nach Inspiration gemessen und mit den Ergebnissen der Messung nach Inhalation eines 5%igen CO₂-Luft-Gemisches verglichen.

Die gemessene Reaktivität nach 20 s Atemanhalten war jeweils höher als nach 10 s, zudem stellte sich die Versuchsdurchführung in Expiration als praktikabler im Vergleich zur Durchführung in Inspiration heraus. Im Vergleich zwischen Atemanhalteversuch und der externen Zufuhr von CO₂, zeigte die CO₂-Inhalation allerdings die höchsten und konstantesten Ergebnisse.

Zur Untersuchung der Anwendung im klinischen Alltag wurde die Versuchsreihe auf 5 Patienten mit hochgradiger Karotisstenose ausgeweitet. Diese Kasuistiken weisen auf die Notwendigkeit einer gleichzeitigen Durchführung einer MR-Angiographie für die Interpretation der Ergebnisse hin.

Grundsätzlich ist die zerebrovaskuläre Reservekapazität-Bestimmung im Anhalteversuch möglich und zuverlässig. Die Inhalation eines 5%igen CO₂-

Gasgemisches ist jedoch hinsichtlich der Kriterien Zuverlässigkeit und Effektivität überlegen, bedingt allerdings einen sehr hohen Aufwand im Versuchsaufbau was wiederum die Praktikabilität einschränkt.

Da die Patienten, für welche diese Untersuchung gedacht ist, aber altersbedingt und infolge ihrer Komorbidität eher weniger in der Lage sind, mit einem Atemanhalte-Paradigma zu kooperieren, erscheint die CO₂-gestützte *blood-oxygen-level-dependent-Technik* (BOLD)-MRT für die Bestimmung der funktionellen zerebrovaskulären Reservekapazität als wegweisend. Die Konzeption eines Einmal-Schlauch-Systems für eine schnelle standardisierte klinische Durchführung wäre dazu sehr hilfreich.

Schlagworte

Brain, Carbon Dioxide, Carotid Stenosis, Cerebrovascular Circulation, Magnetic Resonance Imaging, Oxygen, Cerebral Perfusion Reserve

1. Einleitung

1.1 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Die von Bloch (1946) und Purcell et al. (1946) beschriebene Magnetresonanz stellt die Grundlage für die konventionelle Magnetresonanztomographie dar, deren Prinzipien wiederum die Basis der funktionellen Magnetresonanztomographie bilden. Zu Beginn der 90er Jahre konnte dieses neue Bildgebungsverfahren als Alternative zu strahlenbelastenden Methoden, wie z.B. der *Positronen-Emissions-Tomographie* (PET), in der klinischen Praxis etabliert werden.

Die fMRT kann als Oberbegriff für mehrere Methoden gesehen werden, unter denen die *blood-oxygen-level-dependent-Technik* (BOLD) z. Z. die wohl wichtigste darstellt. Die Besonderheit dieser Methode ist, dass - im Gegensatz zur PET und anderen MRT-Methoden – auf die Applikation von Kontrastmittel verzichtet werden kann, durch Ausnutzung verschiedener magnetischer Eigenschaften des Hämoglobins.

1.1.1 Biophysikalische Grundlagen

Der Magnet bildet zunächst ein Magnetfeld in Längsachse aus. Durch einen *Radiofrequenzpuls* (RF-Puls) wird diese Longitudinalmagnetisierung in eine Transversalmagnetisierung umgewandelt. Die Transversalmagnetisierung induziert eine Spannung, durch die die Signale wieder den RF-Spulen (Antennen) zugeführt werden. Der Benutzer definiert durch Wahl der Schichtdicke und Größe der Magnetfelder die Bildebene, die wiederum die Grundlage für die Ortskodierung darstellt.

In der fMRT kommen Pulssequenzen zum Einsatz, die den Zerfall der Transversalmagnetisierung, bezeichnet mit der Zeitkonstante $T2^*$, durch Ein- und Ausschalten von Gradientenpulsen messen und somit eine Ortskodierung der Bildebene generieren. Ergebnis dieser zahlreichen Schaltvorgänge ist eine als k-Raum bezeichnete Datenmatrix, die im weiteren Verlauf zur Berechnung eines MRT-Bildes (Fourier-Transformation) beiträgt (Stehling et al. 1995).

1.1.2 Echo-planar-imaging (EPI)

Bereits Mitte der 70er Jahren sind Grundlagen dieser Technik von Mansfield und Maudsley beschrieben und erforscht worden (Mansfield und Maudsley 1977). Hierbei handelt es sich um eine typische Messmethode der fMRT, wobei durch die Transversalmagnetisierung mehrere MR-Echos generiert werden. Möglich ist dieses durch eine zusätzliche rasche Gradientenschaltung, so dass aus dem $T2^*$ -Zerfall bis zu 128

Gradienten-Echos erzeugt werden können (Stehling et al. 1995). Infolge dessen entstehen hohe Signalantworten, die wiederum eine kurze Akquisitionszeit ermöglichen.

1.1.3 Das BOLD-Signal

Ogawa et al. wiesen erstmals eine Abhängigkeit von T2- oder T2*-gewichteten MR-Signalen vom Oxygenierungsgrad des Hämoglobins nach (Ogawa et al. 1990a; Ogawa et al. 1993). Dieser Zusammenhang führte zu dem heutigen Namen dieses Bildgebungsverfahrens: *Blood-oxygen-level-dependent*. Die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften, in Abhängigkeit vom Oxygenierungsgrad des Hämoglobins, werden bei diesem Verfahren als endogener Suszeptibilitätskontrast zwischen Intra- und Extrazellularraum genutzt. Das *oxygenierte Hämoglobin* (oxy-Hb) ist diamagnetisch und das *desoxygenierte Hämoglobin* (desoxy-Hb) hat paramagnetische Eigenschaften, wobei letzteres um das Gefäß einen magnetischen Feldgradienten erzeugt, der wiederum zu einem Abfall der Signalintensität im T2- bzw. T2*- gewichteten MR-Bild führt. Steigt nun die Konzentration des desoxy-Hb an, ist das mit einer Zunahme der magnetischen Suszeptibilität des Blutes verbunden (Thulborn et al. 1982). Andersherum ist ein Signalanstieg bei neuronaler Aktivität gleichbedeutend mit einer verminderten Konzentration des desoxy-Hb, wenn dieses den Hauptanteil endogener paramagnetischer Substanzen darstellt (Bandettini et al. 1992).

1.2 Die zerebrale Durchblutung

Die überragende Bedeutung des Gehirns für die Funktionsfähigkeit des menschlichen Körpers und die hohe Empfindlichkeit dieses Organs gegenüber Sauerstoffmangel - zuständen setzt unter physiologischen Bedingungen eine präzise und feine Regulation der zerebralen Durchblutung voraus.

Ausschlaggebend für die zerebrale Durchblutung sind der Perfusionsdruck sowie der Strömungswiderstand im zerebrovaskulären Gefäßterritorium. Ein Großteil des Strömungswiderstandes wird durch die präkapillären Arteriolen aufgebaut und kann durch Tonusänderungen dieser Widerstandsgefäße bedeutend beeinflusst werden. Der systemische Blutdruck bestimmt weitestgehend den zerebralen Perfusionsdruck. Besteht nun eine Stenose im Bereich der hirnversorgenden Arterien (z.B. der *Arteria carotis*

interna [ACI]), ist zunächst der poststenotische Perfusionsdruck eingeschränkt. Die zerebralen Widerstandsgefäße reagieren mit einer Dilatation, so dass der zerebrale Perfusionsdruck wieder auf normales Niveau ansteigt (Stoll and Hamann 2002). Tritt an die Stelle der Stenose ein kompletter Verschluss eines zerebralen Gefäßes, kommt es zur Ischämie, die sich entweder als *transitorisch ischämische Attacke* (TIA) - bei kurzzeitigen Ischämien – oder als Schlaganfall äußert (Masuhr and Neumann 2007). Ätiologisch kann ein ischämischer Schlaganfall sowohl durch thrombembolische und hämodynamische Ereignisse bedingt sein (D'Angelo et al. 1999, Weiller et al. 1991) als auch infolge eines Verschlusses einer Arteria carotis entstehen (Piepgras et al. 1990). Bemerkenswert ist, dass extrakranielle Stenosen der Arteria carotis für 25% der Insulte die Ursache darstellen (Higashida et al. 2004).

1.2.1 Therapieoptionen und Präventionsmaßnahmen zerebraler Ischämien

Ischämische Schlaganfälle werden in der Akutphase medikamentös behandelt. Je nach Zeitpunkt der Diagnosestellung kann eine systemische ($\leq 3h$; bei Vorliegen eines mismatches $\leq 6h$) oder lokale Lysetherapie ($\leq 6h$) mit rt-PA (*recombinant tissue-plasminogen activator*) indiziert sein (Masuhr und Neumann 2007).

In der Sekundärprophylaxe sind gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft von 2007 drei Vorgehensweisen etabliert: die konservativen Maßnahmen, die interventionellen Verfahren wie die *Carotis Endarteriektomie* (CEA) und die *Stent-geschützte Angioplastie* (CAS). Das Risikoprofil entscheidet über die erforderlichen Präventionsmaßnahmen (Diener et al. 2007).

1.2.2 Die Stent-geschützte Angioplastie (CAS)

Die CAS ist ein junges neuroradiologisches Verfahren, das alternativ zur CEA in der sekundären Schlaganfallprävention Anwendung findet. Bei dieser Technik wird bei Patienten mit Stenosen im Bereich der hirnversorgenden Arterien (z.B. der ACI) unter Lokalanästhesie und angiographischer Kontrolle ein Katheter in die Arteria femoralis eingebracht und bis zur Stenose vorgeschoben. Entsprechend dem Stenosegrad und dem Plaquematerial wird die Stenosierung mittels eines Ballonkatheters mit Drücken bis zu

16 atm zunächst dilatiert, um im Folgenden einen Stent im Bereich der Stenose platzieren zu können (Vitek et al. 2000).

Wie bei der CEA wird bei der CAS der Perfusionsdruck durch die Aufhebung der Stenose und der damit erhöhten Flussgeschwindigkeit in dem betroffenen Gefäß, erhöht. Dies hat zur Folge, dass die mittlere Flussgeschwindigkeit im poststenotischen Gefäßgebiet wieder ansteigt (Sánchez-Arjona et al. 2007) und somit zur besseren zerebralen Perfusion führt.

1.2.3 Indikationsstellung

Bislang wird die Indikation für die CEA sowie für die CAS aufgrund von möglichen periprozeduralen Komplikationen streng gestellt. Indiziert ist eine CEA-Intervention nur bei Patienten mit symptomatischen und hochgradigen (>70%) Stenosen (Barnett et al. 1998; *European Carotid Surgery Trialists` Collaborative Group* 1991). Für eine CAS kommen darüber hinaus Patienten mit Rezidivstenosen nach *Thrombendarteriektomie* (TEA), hochgradigen Stenosen nach Strahlentherapie oder hochsitzenden und einer chirurgischen Intervention schwer zugänglichen Stenosen in Frage (Diener et al. 2007). Diese Indikationsstellung stützt sich hauptsächlich auf zwei große Studien. So wurden 1998 die Ergebnisse des *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trials* (NASCET) -der ersten sekundären Präventionsstudie- veröffentlicht, die den Nutzen der CEA bei symptomatischen Patienten nachweisen konnten. Unterschieden wurde das Patientenkollektiv nach Stenosegrad (moderat: < 70%, schwer: > 70%). Durch die gesonderte Beurteilung nach Stenosegrad konnte gezeigt werden, dass die Patienten mit Stenosen > 70% eindeutig von einer Intervention profitierten, wohingegen sich für Patienten mit den mildereren Formen kein eindeutiger Vorteil aus der Intervention ergab (Barnett et al. 1998).

Ebenso wurde in Europa im Rahmen des „*MRC European Carotid Surgery Trial*“ (ECST) nach Unterschieden im Outcome nach CEA bei symptomatischen Patienten unterschiedlicher Stenosegrade geforscht. Es erfolgte hierbei die Einteilung in drei Subgruppen (mild [0-29%], moderat [30-69%], schwer [über 70%]). Die Ergebnisse zeigten für symptomatische Patienten mit Stenosen über 70% ebenfalls ein hohes Risiko für einen ipsilateralen Infarkt innerhalb der nächsten Jahre, welches jedoch durch eine frühzeitige Intervention deutlich reduziert werden konnte. Im Gegensatz dazu blieb bei

der Gruppe mit moderaten Stenosegraden unklar, ob bei einer Intervention die Risiken oder die Vorteile überwiegen. Die Gruppe mit den geringsten Stenosegraden scheint nicht von einer Intervention zu profitieren, da das Risiko, ausgehend von der Stenose, in den nächsten Jahren einen ipsilateralen zerebralen Insult zu entwickeln, verschwindend gering ist (*European Carotid Surgery Trialists` Collaborative Group* 1991).

Diese beiden großen Studien zeigen, dass symptomatische Patienten mit hochgradigen Stenosen der ACI (> 70%) durch eine Intervention in hohem Maß profitieren, wohingegen das therapeutische Regime für asymptomatische Patienten weitgehend unklar und umstritten ist. Auf der einen Seite zeigen Studien, dass die CEA bei asymptomatischen Patienten von fraglichem Vorteil ist (Warlow 1996), auf der anderen Seite ist gezeigt worden, dass asymptomatische Stenosepatienten eingeschränkte hämodynamische Bedingungen (wie z.B. Einschränkungen der *zerebrovaskulären Reservekapazität* [ZVRK]) aufweisen können, und dass wiederum bei eingeschränkter ZVRK das Risiko für zerebrale Ischämien steigt (Silvestrini et al. 2000; Markus H and Cullinane 2001; Apruzzese et al. 2001).

Sfyroeras et al. (2006) konnten weiterhin demonstrieren, dass durch Rekanalisierungsmaßnahmen, wie z.B. durch die CAS, eine Verbesserung der vasomotorischen Reaktivität (z.B. in Form der Flussbeschleunigung nach einem Atemanhalte-Manöver) bei Patienten mit eingeschränkter ZVRK erzielt und somit auch das erhöhte Risiko für ischämische zerebrale Ereignisse gesenkt werden kann. Im Hinblick auf diese Tatsachen könnte sich eine Intervention auch bei einer bestimmten Subpopulation asymptomatischer Stenosepatienten positiv auswirken.

1.3 Die zerebrovaskuläre Reservekapazität (ZVRK)

Die ZVRK bezeichnet die potentielle Steigerungsmöglichkeit der zerebralen Durchblutung aus einer Ruhesituation heraus (Stoll and Hamann 2002). Diese Stimulation kann auf unterschiedliche Arten erfolgen, so dass sowohl eine CO₂-Inhalation (Kleiser and Widder 1992; Rostrup et al. 2000; Markus H und Cullinane 2001) als auch eine Acetazolamid-Injektion (Piepgras et al. 1990; Pindzola et al. 2001), ein „finger tapping“ (Riecker et al. 2003) oder ein „breath holding test“ (BHT) (Kastrup et al. 1998; Liu et al. 2002; Riecker et al. 2003); eine Durchblutungssteigerung nach sich zieht.

Die Steigerung der zerebralen Durchblutung wird durch eine Dilatation der Widerstandsgefäße hervorgerufen (Dahl et al. 1992). Besteht ein Flusshindernis in Form einer Stenose, kommt es zu einer Reduktion des Perfusionsdruckes. Unter dieser Voraussetzung setzt die zerebrale Autoregulation ein, wodurch es zu einer Dilatation der Widerstandsgefäße kommt, so dass trotz verminderten Perfusionsdrucks die gleiche Perfusion erreicht werden kann. Aufgrund der bereits bestehenden Dilatation der Gefäße bewirkt in dieser Situation der Einsatz der Stimulatoren keine bzw. nur eine eingeschränkte Antwort der Gefäße (Silvestrini et al. 2000).

1.3.1 Methoden zur Bestimmung der ZVRK

Die *transkranielle Doppler-Sonographie* (TCD) untersucht die Flussgeschwindigkeit (Anstieg) in der proximalen *Arteria cerebri media* (MCA) und wird klinisch am häufigsten zur Bestimmung der ZVRK verwandt (Piepgras et al. 1990; Kleiser and Widder 1992; Apruzzese et al. 2001; Pindzola et al. 2001; Sfyroeras et al. 2006). Die Doppler-Untersuchung leidet jedoch an einer eingeschränkten Validität (75% im Vergleich zur *Xenon-gestützten Computertomographie* (Xe-CT) [Pindzola et al. 2001]) und kann infolge eines fehlenden temporalen Schallfensters in 20% der Fälle (Ziyeh et al. 2004) nicht zur Anwendung kommen. Die ZVRK kann ebenfalls mit der PET, mit der *single-photon emission-computed tomography* (SPECT) als auch mittels Xe-CT gemessen werden. Diesen Methoden ist jedoch zum Nachteil, dass hierbei ionisierende Strahlen zur Anwendung kommen, dass sie nicht immer und überall verfügbar und die Kosten für diese Untersuchungen sehr hoch sind (Kastrup et al. 2001). Eine weitere Methode zur Bestimmung des zerebralen Blutflusses und damit der ZVRK besteht darin, Veränderungen der Blutoxygenierung mittels BOLD-Kontrast-fMRT zu messen (Kwong et al. 1992; Ogawa et al. 1990a; Ogawa et al. 1990b, Turner et al.1993). Dieses Verfahren hat bereits in vielen Studien Anwendung finden können (Riecker et al. 2003; Liu et al. 2002; Kastrup et al 1998). Anstiege des *zerebralen Blutflusses* (CBF) führen zu einer gesteigerten Gewebeoxygenierung, was wiederum aufgrund der unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften des Hämoglobins bzw. des Desoxyhämoglobins zu einer gesteigerten Signalantwort führt (Ogawa et al. 1990b). Diese Veränderungen sind besonders gut zu evaluieren in Wichtungen und Sequenzen, die besonders sensitiv sind für Magnetfeldinhomogenitäten, also eine hohe Suszeptibilität aufweisen: EPI und T2*-Wichtungen. Die relativen Signalveränderungen

können quantifiziert werden und sind in der Literatur von 1-15% vorbeschrieben (0,8-3,5% bei 1,5 T [Kastrup et al. 1998]).

1.3.2 Die ZVRK als Maß in der Risikoabschätzung

Im klinischen Alltag wird dieses wissenschaftlich etablierte Verfahren der ZVRK-Abschätzung mittels BOLD-Kontrast-fMRT bislang noch nicht angewandt.

Ziel dieser Studie war es, eine möglichst einfach anzuwendende Untersuchungsmethode zur Messung der ZVRK zu entwickeln und im Folgenden die Praktikabilität dieser Methode im klinischen Alltag an einem kleinen Patientenkollektiv (n=5) zu erproben.

1.4 Fragestellung

Jährlich erkranken in Deutschland 160 000 Menschen erstmals an einem Schlaganfall. Ein Drittel dieser Patienten stirbt innerhalb des ersten Jahres nach dem ischämischen Insult und die Hälfte der Überlebenden leidet unter z.T. schwerwiegenden Behinderungen, die eine intensive Pflegebedürftigkeit und einen hohen Versorgungsbedarf mit sich bringen. Somit stellt der Schlaganfall die häufigste Ursache für eine erworbene Behinderung im Erwachsenenalter dar und führt zu einer erheblichen Kostenentwicklung (Kompetenznetz-Schlaganfall 2008). Diese Zahlen zeigen, wie bedeutend die Bemühungen um eine effektive Schlaganfall-Prävention sind.

Aus den bisherigen Literaturangaben geht hervor, dass im Bezug auf die therapeutische Vorgehensweise bei Patienten mit asymptomatischen Stenosen der ACI weitestgehend Unklarheit herrscht. Bisher ist für die Indikationsstellung entscheidend, ob eine Symptomatik vorliegt und wie hochgradig die Stenose ist (Barnett et al. 1998). Symptomatisch bedeutet in diesem Zusammenhang, dass es bereits zu einer Minderperfusion im abhängigen Territorium gekommen ist und zur Ausbildung eines Schlaganfalls geführt hat. Aufgrund einiger Studien (Kleiser and Widder 1992; Silvestrini et al.2000; Markus H and Cullinane 2001) scheint jedoch die Einschränkung der ZVRK – unabhängig davon, ob eine Symptomatik besteht oder nicht - ein weiterer Faktor mit entscheidendem Einfluss auf die Risikoabschätzung für die Entwicklung eines Schlaganfalls zu sein. Es sind bereits experimentell verschiedene Stimulationstechniken im Rahmen der ZVRK-Bestimmung untersucht worden (Kastrup

et al.1998; Markus H and Cullinane 2001; Silvestrini et al. 2000). Vor diesem Hintergrund erscheint eine Evaluation der ZVRK als etabliertem Vorhersagewert (Kleiser and Widder 1992; Silvestrini et al.2000; Markus H and Cullinane 2001) sinnvoll, um das individuelle Schlaganfallrisiko abzuschätzen und eine adäquate Patientenberatung durchführen zu können.

In dieser Studie sollten fünf verschiedene Stimations-Paradigmen im Hinblick auf ihre Zuverlässigkeit und Praktikabilität miteinander verglichen werden, um dann an einem kleinen Patientenkollektiv die Anwendung im klinischen Alltag zu testen.

Dazu sollten die folgenden Hypothesen untersucht werden:

1. Ein BHT stellt eine zuverlässige und effektive Alternative zur Inhalation eines 5%-CO₂-Luftgemisches im Bezug auf die Messung der ZVRK dar.
2. Die Bestimmung der ZVRK mittels BOLD-Kontrast fMRT kann bei Patienten mit Stenosen der ACI als Prognoseparameter genutzt werden – und somit in Zukunft für eine Schlaganfallrisikoabschätzung.

Bei Bestätigung der Hypothesen sollte die ZVRK im klinischen Alltag routinemäßig bei Patienten mit Stenosen der ACI als weiterer Parameter bei der Indikationsstellung für eine Intervention (CAS/CEA) gemessen werden.

2. Probanden/Patienten und Methode

2.1 Erhebungszeitraum und Probanden-/Patientenauswahl

Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten wurden zwischen März 2007 und einschließlich Januar 2008 erhoben.

2.1.1 Probandenstudie: Einschluss- und Ausschlusskriterien

Für die Studie wurden 11 gesunde und junge Probanden (im Mittel 27, von 22-45 Jahren, 3 weiblich, 8 männlich) getestet, die asymptomatisch bezüglich eventuell schon vorbestehender zerebraler Ischämien waren. Alter und Geschlecht spielten keinerlei

Rolle bei der Auswahl. Ausgeschlossen wurden Träger von Metallimplantaten und / oder -Fremdkörpern jedweder Art, Menschen, die an Klaustrophobie leiden, Schwangere, pulmonal, kardial, zerebral und vaskulär Erkrankte, Personen in akut lebensbedrohlichem Zustand, bei fehlender Einwilligungsfähigkeit und bei sonstigen Gegebenheiten bzw. Zuständen, die eine potentielle Gefährdung des Probanden mit sich bringen könnten.

2.1.2 Patientenuntersuchung: Einschluss- und Ausschlusskriterien

Nach Auswertung der Probandenstudie wurden bei fünf Patienten nach entsprechender Aufklärung und deren Einverständnis mit vorbestehender unilateraler Stenosierung der ACI sowohl die CO₂- Messung als auch die BHT-Messung mit den besten Ergebnissen, dem 20-s-BHT nach Expiration, durchgeführt. Dieser Studienteil sollte die Praktikabilität der Methode im klinischen Alltag überprüfen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Klaustrophobie, Schwangere, Träger von MR-untauglichen Metallimplantaten oder –fremdkörpern, Personen in akut lebensbedrohlichem Zustand, bei fehlender Einwilligungsfähigkeit und bei sonstigen Gegebenheiten bzw. Zuständen, die eine potentielle Gefährdung des Patienten mit sich bringen könnten.

2.1.3 Studienplanung

Die Studienplanung und –durchführung erfolgte gemäß der Deklaration von Helsinki in der neuesten Fassung, die 2004 in Tokyo abgefasst wurde (Bundesärztekammer 2004). Vor Beginn der Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission die erforderliche Zustimmung eingeholt (Antragsnummer 8/10/06). Probanden und Patienten wurden hinreichend aufgeklärt. Vor Einschluss in die Studie und Untersuchungsdurchführung musste ein schriftliches Einverständnis zur Teilnahme vorliegen.

2.2 Material

Die im Folgenden aufgeführten Materialien und Geräte wurden in der vorliegenden Studie verwendet:

1. Magnetresonanztomograph mit einer Magnetfeldstärke von 3Tesla:
Siemens Magnetom Trio MRI-Scanner (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) mit einer C/P-head-Sende/Empfang-Spule
2. Kopfhörer mit Gegensprechanlage
3. Monitoring durch Hochfeld-MR-tauglichen intensivmedizinischen Monitor (GE Medical Systems Information Technologies, Freiburg, Germany)
4. Zur Herstellung des CO₂-Luftgemisches: CO₂-Flasche, Raumluftanschluss mit je einem Volumenregler
5. Kontrolle der CO₂-Konzentration mittels Kapnometer vom Typ Datex Normocap® (GB Medical Ltd., Hampshire, UK)
6. 80l Gas-Reservoir (ähnlich eines Douglas-bags), Kunststoffverbindungs-schläuche
7. 2 Beatmungsschläuche mit integriertem Y-Stück und Verschlussstopfen
8. CPAP-Maske (continuous positive airway pressure)
9. Auswertungsprogramm: Brainshow, Grafikprogramm: Microsoft Excel

2.3 Sequenzen

1. T1 gewichtete MP-RAGE (anatomische Messung):

TI= 1100ms; TR/TE= 1950/3,93 ms; Flipwinkel 12°, 1mm resolution

2. EPI :

128x128 Matrix; TR/TE= 2000/36ms; Flipwinkel 70°; 19 Schichten; Auflösung 2x2x4m³ resolution

a) 4xBHT: 135 Bilder

b) 1xCO₂: 210 Bilder

3. *time of flight* (TOF [MR-Angiographie]):

TR/TE= 28/4,45ms; Flipwinkel 20°

4. T2-gewichtete Gradient-Echo-Sequenz:

TR/TE= 18/4,92ms; Flipwinkel 12°

2.4 Versuchsaufbau

Zur Herstellung des CO₂-Gasgemisches wurde außerhalb des Scanners eine CO₂-Flasche mit einem Volumenregler versehen und mit einem Raumlufanschluss, dessen Volumen ebenfalls über einen Volumenregler kontrolliert wurde, gekoppelt. Das entstandene CO₂-Luftgemisch wurde ausgehend von den beiden Anschlüssen in ein Reservoir geleitet. Die exakte CO₂-Konzentration wurde über eine CO₂-Messsonde im Reservoir gemessen, die an einem CO₂-Monitor vom Typ Datex Normocap® angeschlossen war. Im Folgenden wurde durch Titration der beiden Gase die genaue Gaskonzentration von 5% CO₂ hergestellt (Kastrup et al. 2001), nachdem im Vorversuch -mit einem der beteiligten Ärzte- eine 7%ige CO₂-Konzentration (Ziyeh et al. 2004) als sehr unangenehm empfunden wurde. Vom Reservoir ausgehend führte ein Beatmungsschlauch zum Probanden/Patienten. Der Proband/Patient musste während der gesamten Untersuchung eine CPAP-Maske tragen, um zum einen eine Rückatmung zu verhindern, damit zum zweiten die end-expiratorische CO₂-Konzentration der Versuchspersonen mittels eines Hochfeld-MR-tauglichen Monitors gemessen werden konnte. Des Weiteren sollten dadurch Bewegungsartefakte reduziert werden, die durch Lageänderungen des Probanden beim Aufsetzen und Absetzen der Maske zwischen den Untersuchungen unvermeidbar gewesen wären. Um zwischen BHT und CO₂-Inhalation wechseln zu können, wurde an die CPAP-Maske ein Beatmungsschlauch angeschlossen, der mit einem Y-Stück verbunden war und ggf. für den BHT entblockt oder an den Beatmungsschlauch, der mit dem Gasgemisch aus dem Reservoir gespeist wurde, angeschlossen werden konnte.

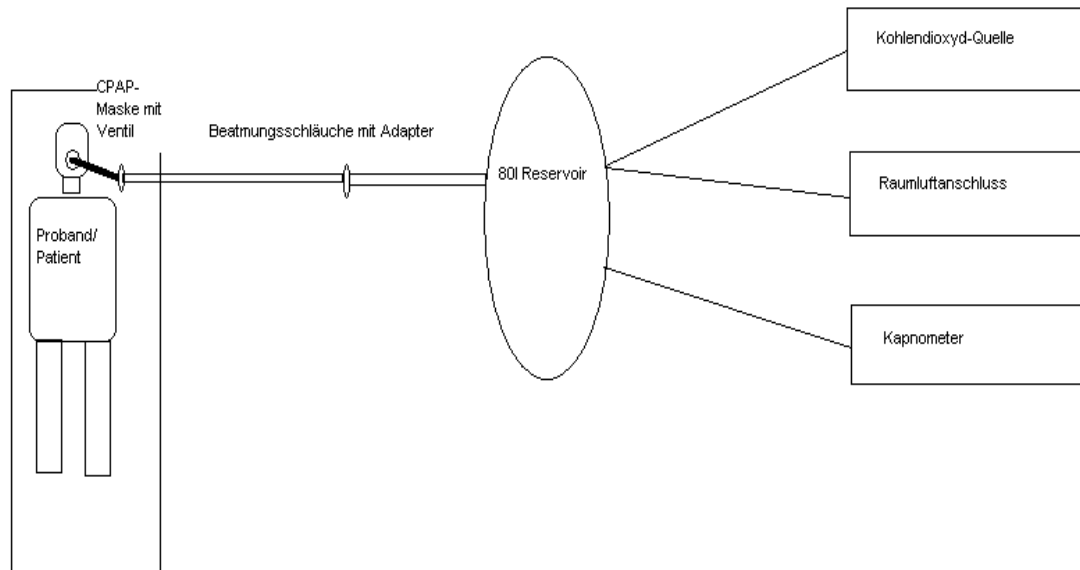


Abbildung 1: Versuchsaufbau

2.5 Probanden/Patienten-Monitoring

Zur Überwachung der Vitalparameter wurden die Probanden/Patienten an einen Monitor angeschlossen. Es wurde eine kontinuierliche Messung der peripheren Sauerstoffsättigung mittels eines Pulsoxymeters vorgenommen. Des Weiteren wurden über die gesamte Dauer der Untersuchung die Herzfrequenz und die end-expiratorische CO_2 -Konzentration der Versuchspersonen erfasst. Während der gesamten Dauer der Untersuchung war der zuständige Arzt anwesend. Die Patienten wurden z.T. zusätzlich vom behandelnden Neurologen zur Untersuchung begleitet.



Abbildung 2: intensivmedizinischer Überwachungsmonitor

Bei der Lagerung der Probanden/Patienten wurde auf eine angenehme Position geachtet und der Kopf in der MR-Kopfspule mit Schaumstoffkeilen fixiert, um Bewegungsartefakte zu minimieren.

Vor Beginn der Messung mussten alle Probanden und Patienten außerhalb des Scanners die CO₂-Inhalation üben, um sich an den Versuchsaufbau zu gewöhnen und eine bessere Compliance und Akzeptanz während des Versuchs zu erreichen.



Abbildung 3: Versuchsübung außerhalb des Scanners

2.6 Versuchsdesign

2.6.1 Probandenstudie

Ziel der Probandenstudie war es zunächst, die CO₂-Inhalation mit verschiedenen *breath holding* (BH)-Paradigmen zu vergleichen. Verglichen werden sollten vier verschiedene BH-Paradigmen, wobei ein Unterschied in der Dauer (10 s vs. 20 s) des BHT und ein weiterer in der Art der BH-Technik, d.h. einerseits nach tiefer Inspiration und andererseits nach tiefer Expiration, bestand, mit einer Inhalation eines 5%igen CO₂-Gemisches.

10-s-BHT	20-s-BHT	CO ₂ -Inhalation
in Inspiration	in Inspiration	Normoventilation
in Expiration	in Expiration	Normoventilation

Tabelle 1: Übersicht über die verwendeten Stimulationstechniken

Die Probanden sollten während der Messung die folgenden fünf Paradigmen in pseudo-randomisierter Reihenfolge durchführen:

I. 10-s-BH nach tiefer Inspiration (à 4 Zyklen)

II. 10-s-BH nach tiefer Exspiration (à 4 Zyklen)

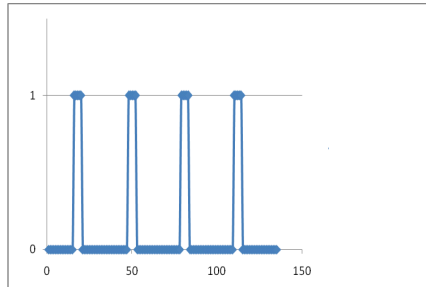


Abbildung 4: Referenz-Funktion für den BHT über 10 s

III. 20-s-BH nach tiefer Inspiration (à 4 Zyklen)

IV. 20-s-BH nach tiefer Exspiration (à 4 Zyklen)

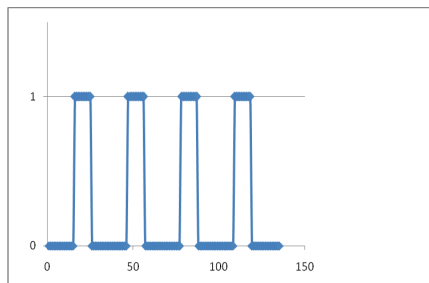


Abbildung 5: Referenz-Funktion für den BHT über 20 s

V. 180s Inhalation eines 5%igen CO₂-Gasgemisches (à 1 Zyklus)

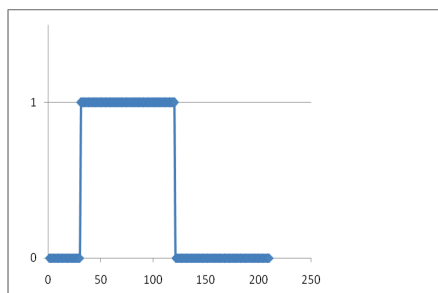


Abbildung 6: Referenz-Funktion für die CO₂-Inhalation

Als Voraussetzung für die pseudorandomisierte Reihenfolge galt, dass in keinem Fall die CO₂-Inhalation an erster Stelle der Versuche stand.

Die Apnoe-Phasen wurden den Probanden durch auditorische Signale angezeigt. Diesen Signalen gingen andersartige Tonsignale voraus, um den Probanden Zeit für die Expiration bzw. für die Inspiration zu geben. Mithilfe der Atemfrequenzkurve des Überwachungsmonitors konnte die Compliance der Probanden/ Patienten kontrolliert werden.

Der BHT bestand jeweils aus vier Zyklen, denen eine 30 s lange Vorlaufzeit mit Normalatmung vorgeschaltet war. Zwischen den Apnoe-Phasen sollten die Probanden für 42 s (20-s-BH) bzw. 52 s (10-s-BH) normal atmen. Somit war für jeden BHT eine Dauer von 4,5min veranschlagt.

Der CO₂-Inhalation ging eine einminütige Phase mit Normoventilation voran. Danach wurde das CO₂-Gasgemisch an das Schlauchsystem angeschlossen und es folgte eine CO₂-Inhalationsphase von 180 s, an die sich eine weitere Phase der Normoventilation für wiederum 180 s anschloss. Die Dauer dieses Versuchsteils belief sich somit auf 7 min.

Insgesamt betrug die Versuchsdauer pro Proband 45-60 min.

2.6.2 Patientenuntersuchung

Aufgrund der Ergebnisse der Probandenstudie sollten die Probanden nur zwei verschiedene Paradigmen durchlaufen: Die CO₂-Inhalation und der 20 s-BHT nach Expiration. Der Versuchsaufbau glich dem der Probandenstudie (Siehe Abbildung 1).

Wie bereits bei den Probanden, wurde zunächst ein Test der CO₂-Inhalation außerhalb des Scanners vorgenommen.

Durch die geringere Anzahl an Versuchen verkürzte sich die Versuchsdauer im Patientenkollektiv auf ca. 20 min.

2.7 Datennachbearbeitung

Zur Datennachbearbeitung wurde das fMRI-Auswertungsprogramm *Brainshow* (Baudewig et al. 2003) verwendet. Nach Einlesen der bewegungskorrigierten Daten wurden die BOLD-Karten mit einer Referenz-Funktion (siehe Abbildungen 4-6) korreliert. Diese Funktion spiegelte das Stimulierungsprotokoll wider, welches jedoch je nach Versuch an die hämodynamische Latenz angeglichen wurde, d.h. die Funktion wurde um 7 bis 15 Bilder (entspricht 14-30 s, da Repetitionszeit (TR) 2000ms, somit 1Bild/2s) verschoben. Das Ergebnis der Korrelation zeigte sich in Form von farbkodierten Pixeln in den jeweils aktivierten Arealen. Grenzen zwischen 0,1-0,5 wurden für die Darstellung der Pixel festgelegt. Die optische Darstellung wurde im Folgenden nach Umrechnung in einer graphischen Form gespeichert.

Um eine bessere Vergleichbarkeit zu erzielen, wurden die Absolutwerte, die sich aus den aktivierten Pixeln ergaben, in Prozent Signalverstärkung umgerechnet und graphisch veranschaulicht.

Des Weiteren wurden die gemittelten Werte der Phasen in Normoventilation gleich Null gesetzt, um einen Drift in den positiven oder negativen Bereich zu minimieren.

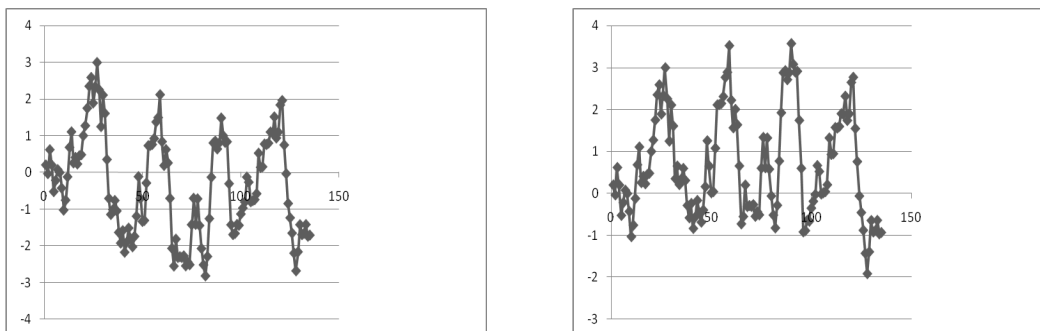


Abbildung 7: Graphische Darstellung vor Ausgleich des Drifts (links) und nach Ausgleich (rechts)

Für den Vergleich der verschiedenen Paradigmen wurde von den vier Maximalwerten des BHT jedes einzelnen Probanden ein Mittelwert gebildet und die Standardabweichung als Maß für die Konstanz der Werte berechnet. Da die CO₂-Inhalation nur einmalig durchgeführt wurde, steht der Wert für den Maximalausschlag (Anhang Tabelle 9). Zur besseren Beurteilbarkeit der fünf Paradigmen wurden die Ergebnisse der Probanden für jeden Versuch gemittelt und in je einem Graphen dargestellt. Hierbei wurde ebenfalls der Drift -wie oben beschrieben- ausgeglichen (Abbildung 7).

Um mögliche Aktivierungsunterschiede der beiden Hemisphären detektieren zu können, wurden *regions of interest* (ROI) einerseits der linken als auch der rechten Hemisphäre festgelegt und beurteilt. Entscheidend war die Anzahl aktivierter Pixel der betrachteten Hemisphäre. Im Folgenden errechnete man die Unterschiede zwischen den Hemisphären. Durch Anwendung des t-Tests wurde im Probandenkollektiv überprüft, ob eine signifikante Seitendifferenz nachzuweisen ist. Bei den Patienten erfolgte die Beurteilung der beiden Hemisphären zum einen mithilfe der Anzahl aktivierter Pixel und zum anderen durch die qualitative Beurteilung der BOLD-Karten.

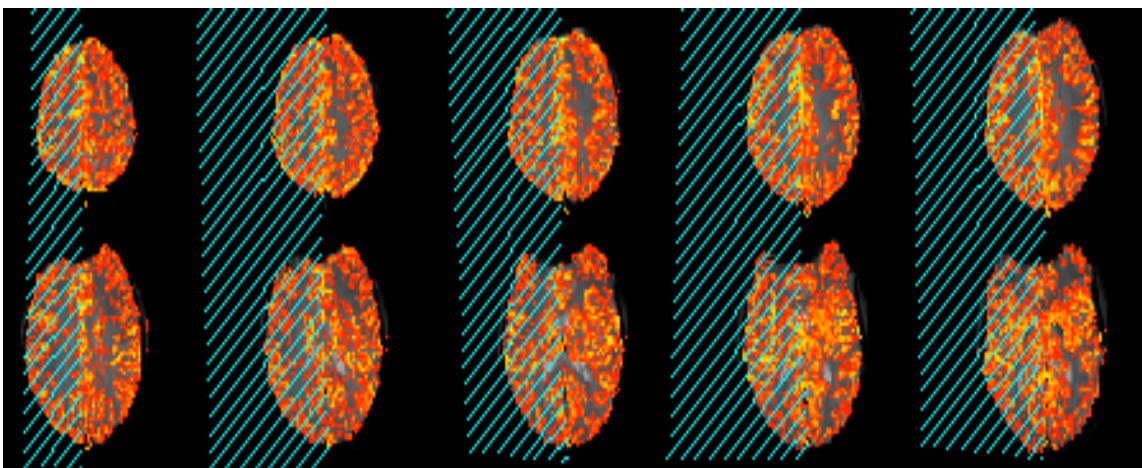
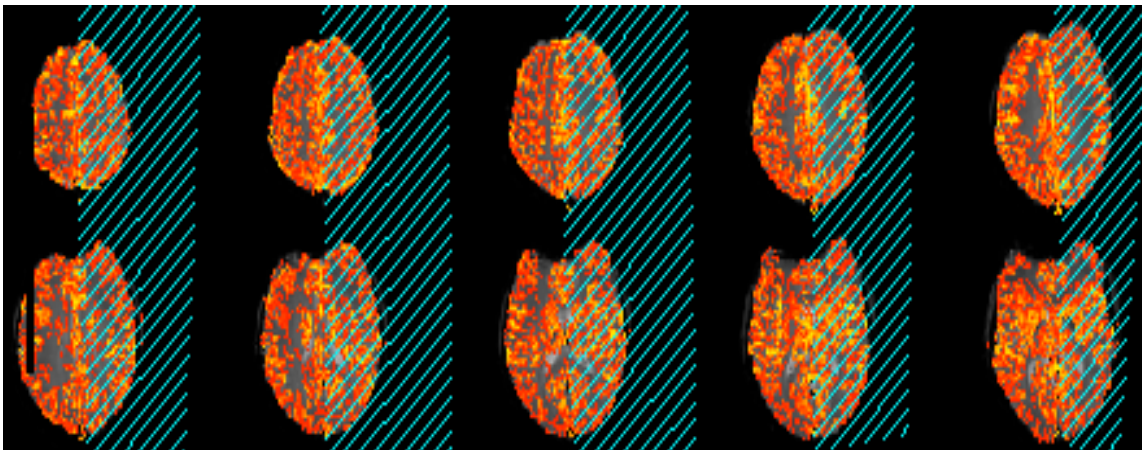


Abbildung 8: Beurteilung der Seitendifferenz durch Festlegung von ROI

3. Ergebnisse

3.1 Probandenstudie

Von den 11 untersuchten Probanden wurde der Proband des Vorversuchs aus der Auswertung ausgeschlossen. Des Weiteren ist ein Proband wegen falscher Durchführung des 10-s-BHT nach Inspiration für die Auswertung des besagten Teilexperiments ausgeschlossen worden (Anhang Tabelle 9).

Alle Paradigmen zeigten eine signifikante BOLD-Antwort in der grauen Substanz (1.95 – 8.46 %). Die weiße Substanz zeigte keine signifikante Signalverstärkung. Die deutlichste Signalveränderung wurde im Hyperkapnieversuch (Mittel: 6,014%) generiert, es folgten der 20-s-BHT in Expiration (Mittel: 2,958%), dann in Inspiration (Mittel: 2,69%) und der 10-s-BHT ebenfalls zunächst in Expiration (Mittel: 2,523%), dann in Inspiration (Mittel: 1,946%). Im Rahmen der BHT-Versuche waren die Ergebnisse der Versuche nach Expiration denen nach Inspiration überlegen.

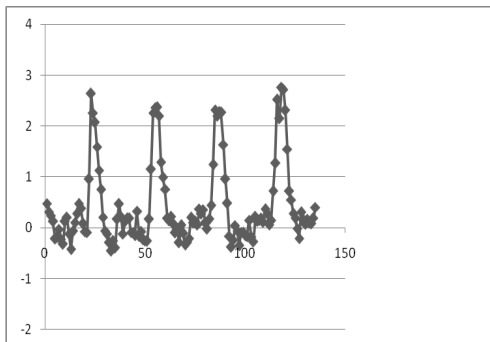
Die Mittelung der Ergebnisse der Probanden ergab eine klare Überlegenheit der 20-s-BHT-Paradigmen (max.: 3,034%) gegenüber den 10-s-Atemanhaltenmanövern (max.: 2,764%). Desweiteren zeigten sich konstantere Ergebnisse bei Durchführung der BHT-Experimente in Expiration (SD: +/- 0,053) als nach tiefer Inspiration (SD: +/-0,092). Die CO₂-Inhalation ist auch bei dieser Darstellung der Ergebnisse das Paradigma mit den größten Signalausschlägen (max: 6,014%) und der geringsten Schwankungsbreite. Daraus ergibt sich, dass die CO₂- Inhalation im Vergleich zu den BHT die konstantesten und zuverlässigsten Ergebnisse erbringt.

Die Versuche in Inspiration und Expiration zeigten deutliche Unterschiede bezüglich des Signalverlaufs: Wird der BHT nach Expiration ausgeführt, ist ein direkter Signalanstieg zu beobachten, wohingegen ein BHT nach Inspiration einen biphasischen Verlauf zeigt. Zunächst folgt ein Signal-Abfall („inspiratorischer Dip“) auf den Stimulus und erst im weiteren Verlauf kommt es zu einer Signalverstärkung. Dieses Phänomen ist bereits in der Literatur beschrieben (Kastrup et al. 1998).

Im Seitenvergleich der Hemisphären zeichnete sich keine signifikante Seitendifferenz ab (BHT:10 s exp. p: 0,089; 10 s insp. p: 0,662; 20 s exp. p: 0,106; 20 s insp.0,123; CO₂ p: 0,268).

Mittelwerte der 10 Probanden:

10 s exp.



10 s insp.

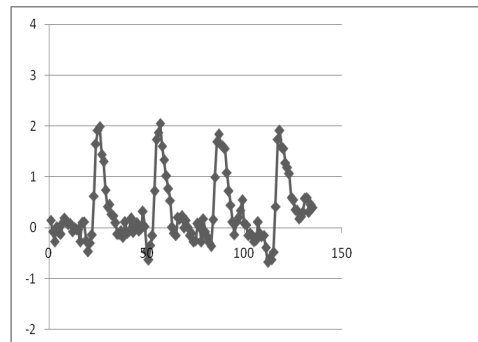


Abbildung 9: Gemittelte Ergebnisse der 10 Probanden für den BHT über 10s in Expiration (exp. [links]) und in Inspiration (insp. [rechts])

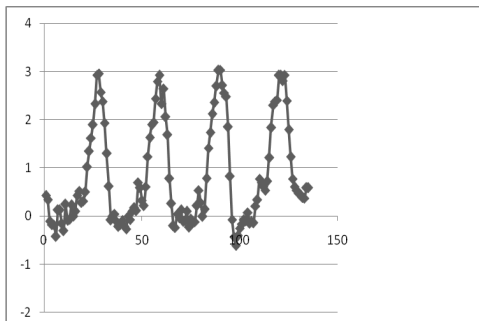
Mittel der Mittelwerte: 2,523%

Mittel der Mittelwerte: 1,946%

Standardabweichung: 0,212

Standardabweichung: 0,092

20 s exp.



20 s insp.

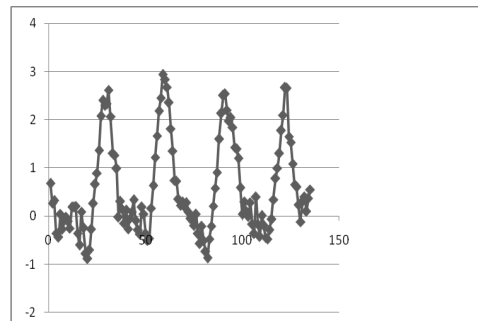


Abbildung 10: Gemittelte Ergebnisse der 10 Probanden für den BHT über 20s in Expiration (exp. [links]) und in Inspiration (insp. [rechts])

Mittel der Mittelwerte: 2,958%

Mittel der Mittelwerte: 2,69%

Standardabweichung: 0,053

Standardabweichung: 0,174

CO₂

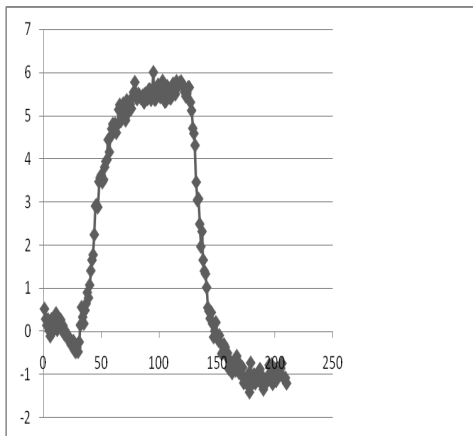


Abbildung 11: Gemittelte Ergebnisse der 10 Probanden für die CO₂-Inhalation

3.2 Kasuistiken

Infolge der Ergebnisse der Probandenstudie sollten die beiden zuverlässigsten Paradigmen an Patienten auf ihre Praktikabilität im klinischen Alltag getestet werden. Zu diesem Zweck wurden fünf Patienten (Tabelle 2) mit Stenosierungen der Arteria carotis nach deren Einwilligung nach den folgenden Paradigmen gemessen:

- 20-s-BHT in Expiration à 4 Zyklen
- 3 min Inhalation eines 5%igen CO₂-Luftgemisches

Patientennummer	Alter; Geschlecht	Diagnose	Symptome	Risikofaktoren	Besonderheiten
1	65, m	Mediainfarkt links bei ACI-Verschluss beidseits	RR-abhängig: Mundastchwäche rechts, sensorische Aphasie, rezidivierende Synkopen	Hypercholesterinämie, arterieller Hypertonus, KHK, Diabetes mellitus Typ II	Messung der ZVRK prä-interventionell (CAS) und post-interventionell
2	59, w	TIA im Media-stromgebiet rechts bei Restenosierung einer bereits gestenteten ACI-Stenose	Kognitive Defizite, Affektverflachung, ohne eine fokalneurologische Symptomatik	nicht bekannt	Restenosierung einer bereits mittels CAS-versorgten ACI-Stenose rechts und hypoplastisches A1-Segment der ACI rechts als Normvariante
3	66, m	Mediainfarkt rechts bei ACI-Stenose rechts $\geq 90\%$	Asymptomatisch, fremdanamnestisch Gedächtnisschwäche	Diabetes mellitus	
4	67, m	90% Stenose der ACI rechts mit embryonalem Abgang der <i>Arteria carotis posterior</i> (ACP)	vermutlich Hemianopsie nach links, die in der Vergangenheit zu einem Unfall geführt hat	arterieller Hyertonus	90% Stenose der ACI rechts mit embryonalem Abgang der ACP
5	75, m	schnell progrediente Stenose der ACI rechts (innerhalb eines Jahres 60% \rightarrow 80%)	asymptomatisch	arterieller Hypertonus	2006: CAS der ACI-Stenose links

Tabelle 2: Übersicht zur Krankengeschichte der 5 untersuchten Patienten

3.2.1 Patient I

Der Patient führte die beiden vorgegebenen Paradigmen komplikationslos durch, wobei während der gesamten Untersuchung die Herzfrequenz, die periphere Sauerstoffsättigung und im Abstand von 2 min der Blutdruck mittels Manschette gemessen wurde, um das Wohlbefinden des Patienten sicherzustellen.

Die Auswertung erfolgte qualitativ, indem zum einen die Korrelationskarten bezüglich einer eventuell bestehenden Seitendifferenz verglichen wurden und zum anderen in der Beurteilung der Absolutwerte der aktivierten Pixel in der jeweiligen Hemisphäre. Die Messung der ZVRK bei dem Patienten ergab eine Seitendifferenz zugunsten der rechten Hemisphäre, wobei, entsprechend der Okklusion, vor allem Einschränkungen im Versorgungsgebiet der MCA aufzufinden waren.

Präinterventionell:

20 s exp. BHT

CO₂-Inhalation

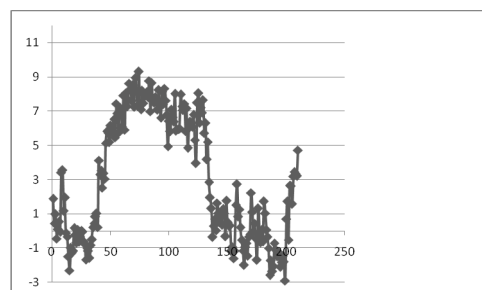
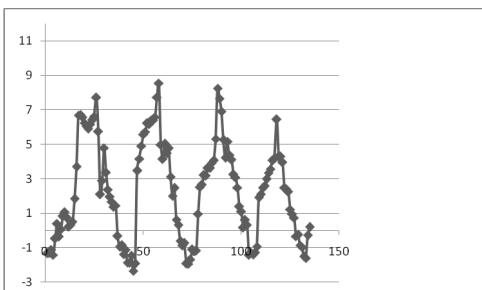
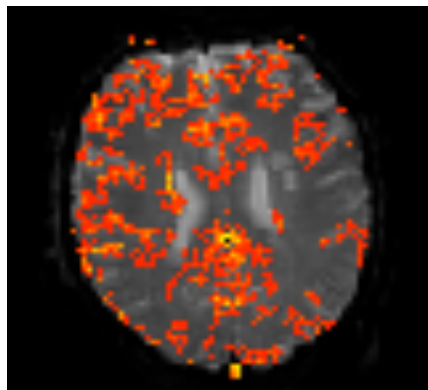
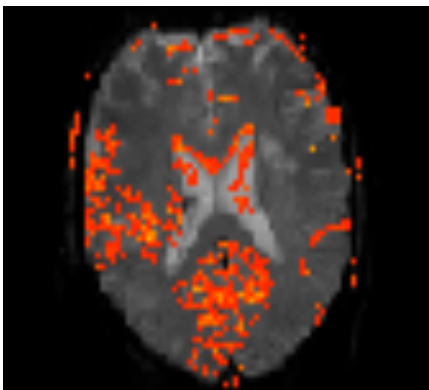


Abbildung 12: Patient I (präinterventionell): graphische Darstellung der Signalintensitätssteigerung nach 20-s-exp.-BHT (links) und nach Durchführung der CO₂-Inhalation

	Linke Hemisphäre	Rechte Hemisphäre
20-s-exsp.-BHT	4741	6732
CO ₂ -Inhalation	2936	4573

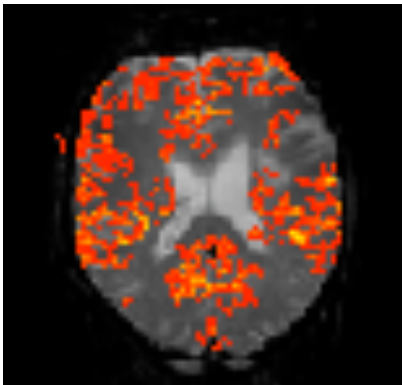
Tabelle 3: Patient 1 (präinterventionell): Anzahl aktivierter Pixel in der jeweiligen Hemisphäre

Infolge der ausgeprägten Symptomatik und des deutlichen Befundes wurde der Patient mit einer CAS therapiert.

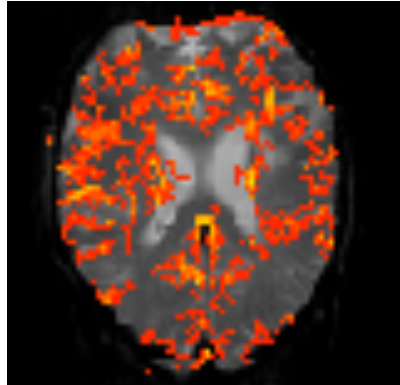
Zur Erfolgskontrolle, bzw. zur Reevaluierung der Methode fand eine erneute Messung der ZVRK postinterventionell statt. Diese Untersuchung ergab eine verbesserte, der Gegenseite äquivalente, Gefäßreaktion auf die vasodilatatorischen Stimuli.

Postinterventionell:

20-s-exsp.-BHT



CO₂-Inhalation



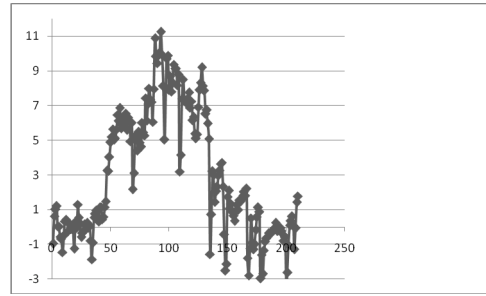
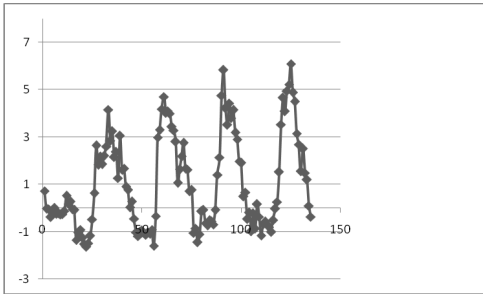


Abbildung 13: Patient 1 (postinterventionell): graphische Darstellung der Signalintensitätssteigerung nach 20-s-exsp.-BHT (links) und nach Durchführung der CO₂-Inhalation

	Linke Hemisphäre	Rechte Hemisphäre
20-s-exsp.-BHT	8204	9636
CO ₂ -Inhalation	4236	5252

Tabelle 4: Patient 1 (postinterventionell): Anzahl aktivierter Pixel in der jeweiligen Hemisphäre

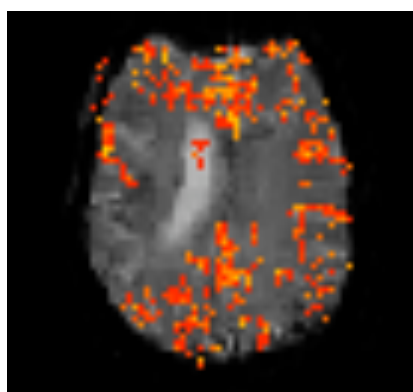
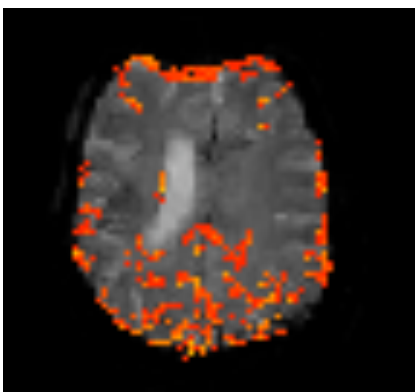
3.2.2 Patientin II

Die Patientin führte die CO₂-Inhalation komplikationslos durch, der darauffolgende BHT wurde jedoch von der Patientin nicht korrekt durchgeführt, so dass dieser Test nicht zur Bestimmung der ZVRK herangezogen werden konnte.

Die Korrelationskarten, die im Rahmen der CO₂-Inhalation generiert wurden, zeigten eine verringerte ZVRK im Mediastromgebiet rechts, wohingegen die Bewertung der Zahlenwerte der aktivierten Pixel keine eindeutige Reduktion der ZVRK in der rechten Hemisphäre ergab. Auch die selektive Beurteilung der Mediastromgebiete zeigte anhand der absoluten Anzahl aktivierter Pixel keine eindeutige Einschränkung.

20-s-exsp.-BHT

CO₂-Inhalation



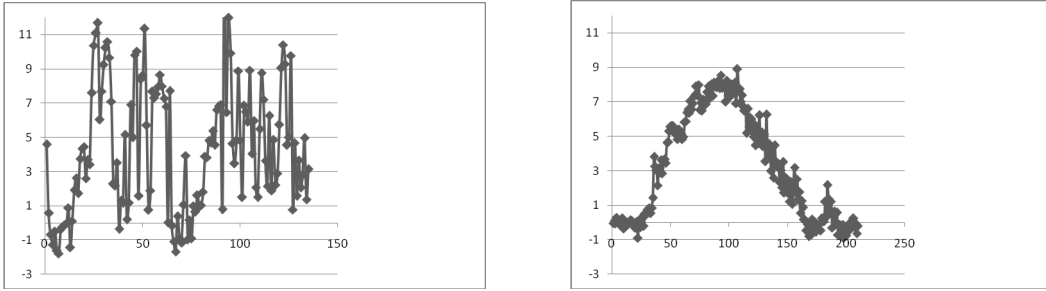


Abbildung 14: Patient 2: graphische Darstellung der Signalintensitätssteigerung nach 20-s-exsp.-BHT (links) und nach Durchführung der CO₂-Inhalation

	Linke Hemisphäre	Rechte Hemisphäre
20-s-exsp.-BHT	212	323
CO ₂ -Inhalation	5804	5976

Tabelle 5: Patient 2: Anzahl aktivierter Pixel in der jeweiligen Hemisphäre

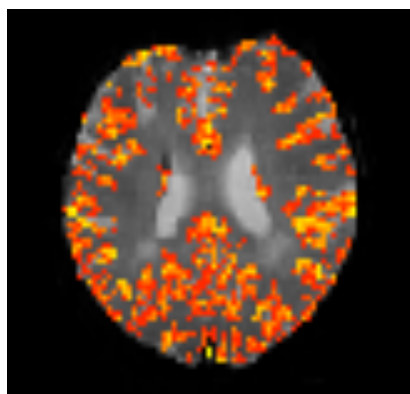
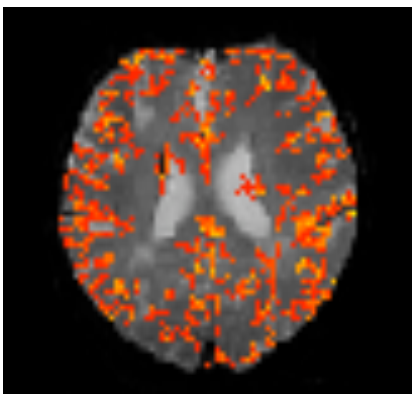
3.2.3 Patient III

Der Patient führte das CO₂-Inhalations-Paradigma ohne besondere Vorkommnisse durch. Der BHT stellte jedoch für den Patienten die Schwierigkeit dar, dass der Patient das Tonsignal für den BHT nicht erkannt hat und ihm aus diesem Grund immer verbal das Kommando zu Beginn und zum Ende der Apnoephase gegeben werden musste.

Die Beurteilung der BOLD-Korrelationskarten ergab keine eindeutige Seitendifferenz.

20-s-exsp.-BHT

CO₂-Inhalation



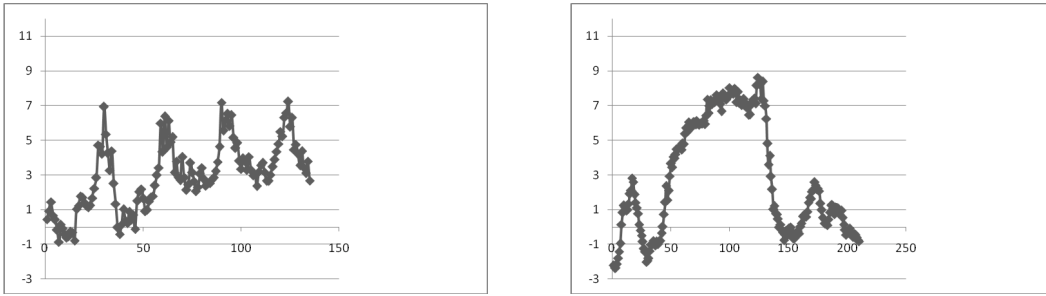


Abbildung 15: Patient 3: graphische Darstellung der Signalintensitätssteigerung nach 20-s-exsp.-BHT (links) und nach Durchführung der CO₂-Inhalation

	Linke Hemisphäre	Rechte Hemisphäre
20-s-exsp.-BHT	2403	1826
CO ₂ -Inhalation	4370	4208

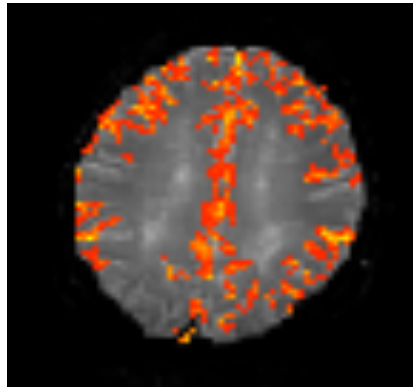
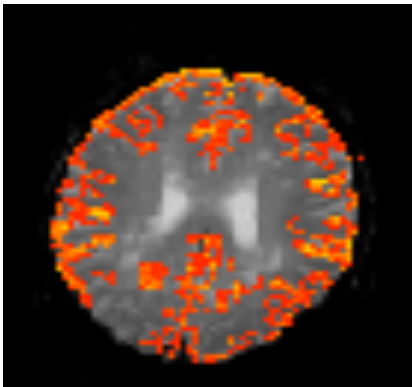
Tabelle 6: Patient 3: Anzahl aktivierter Pixel in der jeweiligen Hemisphäre

3.2.4 Patient IV

Dieser Patient führte beide Versuchsparadigmen ohne Schwierigkeiten durch, so dass beide Versuche komplikationslos verliefen. Die quantitative Auswertung der Versuche ergab zwei kleine Areale in der rechten Hemisphäre, die eine Signalauslöschung zeigten. Das eine Areal entspricht einem Teil des ACI-Versorgungsgebiets und das andere dem Versorgungsgebiet der ACP. Diese Ergebnisse zeigen sich deutlicher im CO₂-Inhalations-Versuch.

20-s-exsp.-BHT

CO₂-Inhalation



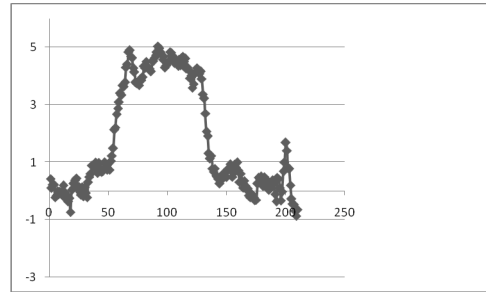
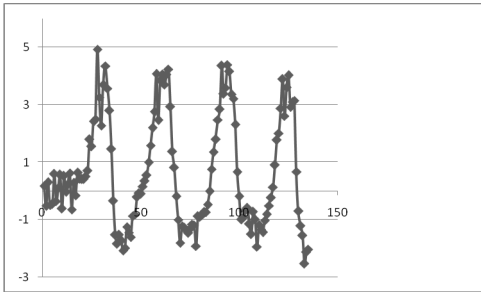


Abbildung 16: Patient 4: graphische Darstellung der Signalintensitätssteigerung nach 20- s-exsp.-BHT (links) und nach Durchführung der CO₂-Inhalation

	Linke Hemisphäre	Rechte Hemisphäre
20-s-exsp.-BHT	3295	3092
CO ₂ -Inhalation	2694	3004

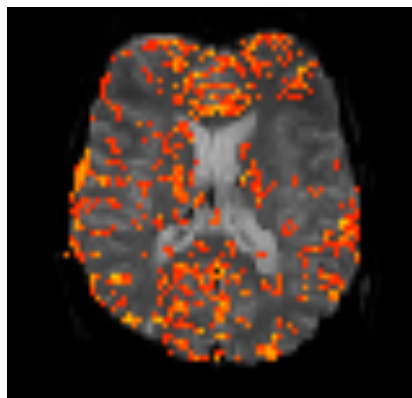
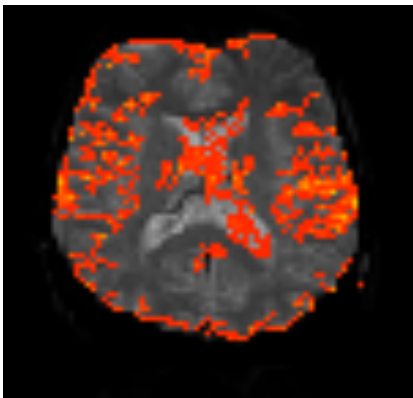
Tabelle 7: Patient 4: Anzahl aktivierter Pixel in der jeweiligen Hemisphäre

3.2.5 Patient V

Die Auswertung der BOLD-Signale ergab keine eindeutige Seitendifferenz (20-s-exsp.-BHT), bzw. keinen fehlenden Signalanstieg (CO₂-Inhalation) und somit keine eindeutige Reduktion aktivierter Pixel in einem Teil des ACI-Versorgungsgebietes der linken Hemisphäre.

20-s-exsp.-BHT

CO₂- Inhalation



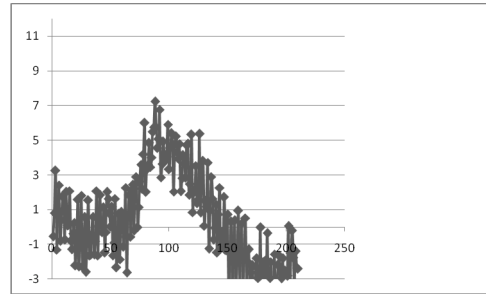
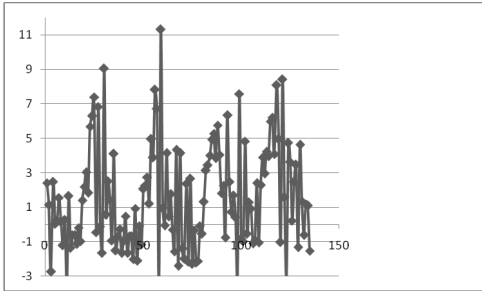


Abbildung 17: Patient 5: graphische Darstellung der Signalintensitätssteigerung nach 20-s-exsp.-BHT (links) und nach Durchführung der CO₂-Inhalation

	Linke Hemisphäre	Rechte Hemisphäre
20-s-exsp.-BHT	613	515
CO ₂ -Inhalation	404	543

Tabelle 8: Patient 5: Anzahl aktivierter Pixel in der jeweiligen Hemisphäre

4. Diskussion

Die Studie belegt, dass die Messung der ZVRK bei gesunden Probanden mittels BOLD-Kontrast-MRT möglich ist. Als eindeutig bestes Verfahren konnte der Hyperkapnieversuch identifiziert werden, da dieser die stärksten Signalveränderungen zeigte und nicht auf die Mitarbeit durch den Probanden/Patienten angewiesen ist. Als gute Alternative bietet sich der 20-s-BHT in Expiration an, da dieser problemlos und ohne weitere Hilfsmittel in Ergänzung zur Routine-MRT-Untersuchung durchgeführt werden kann.

4.1 Einfluss der Feldstärke auf die Signalintensität

Kastrup et al. zeigten im Jahr 1998, dass der BHT eine einfache und nicht-invasive Methode zur Bestimmung der ZVRK darstellt und berichteten eine Veränderung des Signals zwischen 0,8 und 3,48% bei Messung mittels fMRT mit einer Feldstärke von 1,5 T (Kastrup et al. 1998). Im Vergleich zu bisherigen Studien (Li et al. 1999; Rostrup et al. 2000) erbrachte unsere Studie bessere Ergebnisse mit stärkerem Signalanstieg. Diese Tatsache lässt sich auf die Abhängigkeit zwischen Signal und Rauschen und die Stärke des Magnetfeldes zurückführen. So ist bei einer stärkeren Feldstärke ein höherer Signalausschlag zu erwarten (Turner et al. 1993; Krüger et al. 2001), da die Signalveränderung linear zur Feldstärke ansteigt (Krüger et al. 2001).

4.2 Methoden zur Bestimmung der ZVRK im Vergleich

Die in dieser Studie angewandte BOLD-Kontrast-MRT bietet neben der zuverlässigen Ermittlung der ZVRK, zahlreiche Vorteile im Vergleich zu den anderen Methoden, die zur Bestimmung der ZVRK Anwendung finden. So ist ein großer Vorteil der angewandten Methode die hohe räumliche Auflösung und die Möglichkeit anatomische Datensätze mit den funktionellen BOLD-Kontrast-Karten zu verknüpfen. Die TCD, die am häufigsten eingesetzt wird, und die über die Flussgeschwindigkeit (Anstieg) in der proximalen MCA die ZVRK ermittelt (Piepgras et al. 1990; Kleiser und Widder 1992; Apruzzese et al. 2001; Pindzola et al. 2001; Sfyroeras et al. 2006), weist im Gegensatz dazu eine eingeschränkte Validität auf (Pindzola et al. 2001) und ist bei 20% der Fälle wegen eines fehlenden temporalen Schallfensters (Ziyeh et al. 2004) nicht durchführbar.

Zudem stellt die BOLD-Kontrast-MRT ein Verfahren dar, welches objektiv und somit nicht vom Untersucher abhängig ist wie die TCD. Ein weiterer Vorteil der MRT ist, dass bei dieser Methode keine ionisierende Strahlung wie bei der PET, der SPECT oder dem Xe-CT verwendet wird. Bezüglich der Kosten ist die TCD deutlich günstiger als die MRT, jedoch stellt Letzteres im Vergleich zum Xe-CT, PET oder SPECT ein weitaus kostengünstigeres Verfahren dar. Einen Nachteil der Methode stellt jedoch der relativ hohe Zeitaufwand und die reduzierte Anwendbarkeit bei Implantatträgern dar. Die eingeschränkte Verfügbarkeit all dieser Methoden wird auch in Zukunft dazu führen, dass die Diagnostik und Behandlung von Patienten mit Stenosierungen der Carotiden und Schlaganfällen in den Händen der spezialisierte Zentren bleiben muss, was auch in Bezug auf die spezielle Überwachung und die Behandlung möglicher Komplikationen dieses Patientenkollektivs äußerst sinnvoll erscheint.

4.3 Praktikabilität der untersuchten Methoden

Unter den beiden Stimulationsmethoden (BHT vs. CO₂-Inhalation) zeigte sich eine eindeutige Überlegenheit des BHT bezüglich der Praktikabilität, der Einfachheit und der Dauer. So war für den BHT nur ein sehr geringes Equipment erforderlich. Im Rahmen der Studie wurden die Vitalparameter mittels eines MR-tauglichen Monitors aufgezeichnet und ausgewertet, was jedoch bei Anwendung dieser Methode in der Praxis nicht zwingend erforderlich wäre, es sei denn es handelt sich um Patienten, die auch außerhalb der Untersuchung eine dauerhafte Kreislauf-Überwachung benötigen. Im Gegensatz dazu war für die CO₂-Inhalation ein vergleichsweise technisch aufwändiger Versuchsaufbau notwendig. Ein bereits in der richtigen Konzentration gemischtes CO₂-Luftgemisch und ein gebrauchsfertiges MR-taugliches CO₂-Applikations-Set inklusive Maske, Reservoir und zuführendem Schlauchsystem würde diese Stimulationsart deutlich vereinfachen.

Aufgrund der eigenen Erfahrungen durch die Pilotuntersuchung bei Inhalation des 7%-CO₂-Gemisches und wegen vorheriger Berichte, dass die CO₂-Inhalation als unangenehm empfunden werden kann (Kastrup et al. 1998, Rostrup et al. 2000), wurde in der vorliegenden Studie die CO₂-Konzentration auf 5% reduziert und dieser Versuchsteil im Probandenkollektiv nie an erster Stelle durchgeführt. Die Versuchsteilnehmer berichteten keinerlei Beschwerden oder Unannehmlichkeiten

während des Versuchs bei Verwendung des 5%igen CO₂-Gasgemisches. Die geringen Unterschiede zwischen den Maxima der verschiedenen BHT, weisen auf eine akzeptable Übereinstimmung zwischen Ton-getriggertem Start- und Endpunkt und den BH-Perioden hin.

Einen großen Beitrag zur Praktikabilität im Alltag leistet, neben der einfachen Durchführung eines BH-Paradigma, das in dieser Studie verwendete Auswertungsprogramm Brainshow. Dieses Programm ermöglicht eine sehr schnelle (innerhalb von Minuten), benutzerfreundliche und einfach durchzuführende Auswertung. Alternativ besteht die Möglichkeit der Bearbeitung der Datensätze mit einer speziellen Software von Siemens.

4.4 Monitoring

Das durchgeführte Monitoring, bestehend aus pulsoxymetrischer Messung der Herzfrequenz und peripherer Sauerstoffsättigung und endexpiratorischer CO₂-Konzentrationsmessung, erwies sich als sehr sinnvoll zur Bewertung des Gesundheitszustandes des Probanden/Patienten, aber ebenso als Kontrollmechanismus bei der Durchführung der Atemanhalteversuche, da über die Sauerstoffsättigungskurve die Apnoephase visualisiert und somit mit den akustisch angezeigten Atemanhaltephasen verglichen werden konnte.

4.5 Zusatzuntersuchungen

Bei der Durchführung der verschiedenen Paradigmen wurden die bereits beschriebenen Sequenzen angewandt. Zwischen den einzelnen Paradigmen wurden zusätzlich anatomische Datensätze (T1 gewichtete MP-RAGE) erstellt und eine MR-Angiographie (TOF) durchgeführt. Dies hatte zum Vorteil, dass die Probanden zwischen den einzelnen Versuchen Zeit hatten die Atmung zu normalisieren und zum anderen, dass anatomische Normvarianten oder Verengungen im zerebralen Stromgebiet detektiert werden konnten, ohne dass eine weitere Untersuchung durchgeführt werden musste.

4.6 Der BHT – eine äquivalente Alternative zur CO₂-Inhalation?

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass selbst Paradigmen mit sehr kurzen Atemanhaltezeiten zu einer eindeutigen Signalveränderung führen – Atemanhaltezeiten, die selbst von Schwerkranken noch realistisch durchführbar sind. Die fünf verschiedenen Paradigmen, die in der Probandenstudie miteinander verglichen wurden, ergaben Änderungen der ZVRK zwischen 1,84 bis 6,014% (Mittelwerte der 10 Probanden) bei einer Feldstärke von 3 Tesla. Die bedeutendste Signalveränderung unter den Atemanhalte-Versuchen belief sich auf 3,034% nach 20-s-BHT in Expiration und 2,764% nach 10-s-BHT in Expiration. Kastrup et al. konnten im Gegensatz dazu nur einen Signalanstieg von 2,74% nach 30-s-BHT in Expiration bei 1,5 Tesla zeigen. Trotz dieser guten Ergebnisse nach BHT zeigte keines der BHT-Paradigmen einen vergleichbar hohen Signalanstieg wie nach CO₂-Inhalation (Maximalanstieg 8,461% [Wert eines Probanden]).

Durch Mittelung der Wiederholungen der BHT-Experimente konnte das Rauschen vermindert werden und führte so zur Erhöhung der Sensitivität der Methode. Das führt dazu, dass man ggf. durch Anpassung der Methode (z.B. 4-5malige Wiederholung eines 10-s-BHT bei Patienten mit Lungenkrankheiten oder Patienten, die den 20-s-BHT nicht durchführen können) auch bei Patienten, die Schwierigkeiten bei der Durchführung der Untersuchung haben, ein gutes Ergebnis erzielen kann.

Die Latenzzeit zwischen Stimulus und Reaktion im BOLD-Kontrast war mit bis zu 30 s Verzögerung sehr lang, entspricht aber damit Angaben in der Literatur (Shapiro et al. 1966; Piepgras et al.1990). Interessanterweise zeigte die Kurve bei den Atemanhalte-Versuchen nach Inspiration einen biphasischen Verlauf mit einem initialen Abfall des Signals, der durch den sogenannten Valsalva-Effekt (Markus HS and Harrison 1992) bedingt sein könnte. Im Gegensatz dazu konnte man bei dem BHT nach Expiration einen direkten Anstieg der Kurve beobachten (Li et al. 1999).

Bei der Auswertung der Ergebnisse ergaben sich unerklärbar hohe Signalanstiege bei zwei Probanden bei je einem der Experimente (Proband 4: 10 s-BHT insp.; Proband 7: 20 s-BHT insp., siehe Tabelle 9 im Anhang). Nicht nur die ungewöhnlich hohen %-Signalveränderungen, sondern ebenfalls die graphische Darstellung der Ergebnisse, die nicht - wie in allen anderen Fällen – entsprechend den Referenzkurven Anstiege zu

verzeichnen hatten, sind Faktoren, die eine inkorrekte Durchführung des Versuchs oder aber eine Inkonstanz dieser Methode vermuten lassen.

Dieser Fehlerquelle entsprechend ist die CO₂-Inhalation die sicherere und zuverlässigere Methode, da sie unabhängig von Probanden bzw. Patienten ist und keiner aktiven Mitarbeit bedarf. Ein weiterer Vorteil der CO₂-Inhalation ist die Dauer des Experiments. Durch die dreiminütige CO₂-Inhalation haben die zerebralen Gefäße mehr Zeit auf die höheren Kohlendioxyd-Konzentrationen zu reagieren, als es bei einem BHT der Fall ist, der nur über 20 s ausgeübt wird. Nicht zu unterschätzen ist jedoch der Vorteil des BHT im Gegensatz zur CO₂-Inhalation im Bezug auf den technischen Aufwand, der bei einem BHT sehr gering ausfällt und so in der klinischen Routine einfach eingesetzt werden könnte.

4.7 Das Patientenkollektiv

Die Beobachtungen, die im Rahmen der Patientenstudie gesammelt werden konnten, zeigen, dass Patienten mit einer Stenosierung der hirnversorgenden Arterien grundsätzlich in der Lage sind, den BHT durchzuführen. Die Durchführung der CO₂-Inhalation ergab keine Probleme.

Im Patientenkollektiv waren jedoch zwei Personen aufgrund ihrer kognitiven Verfassung und der situationsbedingten Stressoren (Lärmbelastung im Scanner, unkomfortable und ungewohnte Situation [CPAP-Maske] und z.T. Erfolgsstress) nicht in der Lage, den BHT korrekt durchzuführen. Unter dem Probandenkollektiv war ebenfalls ein Proband, der -aufgrund von Missverständnissen und z. T. ungenügenden Erläuterungen im Vorfeld- den BHT nicht korrekt ausgeführt hat. Diese Beobachtung weist auf die Schwachstelle des BHT hin, dass bei einem solchen Versuch die Patienten kognitiv und physisch in der Lage sein müssen zu kooperieren.

Weiterhin konnte bei den Patienten keine eindeutige Aussage bezüglich der Seitendifferenz anhand der Pixelzahl gemacht werden. Teilweise widerspricht die Anzahl der aktivierten Pixel der qualitativen Beurteilung der BOLD-Kontrast-Karten. So konnte bei der zweiten Patientin laut Anzahl aktivierter Pixel keine Seitendifferenz nachgewiesen werden. Auch bei separater Beurteilung des Mediastromgebiets boten die Absolutzahlen keinen eindeutigen Hinweis auf ein seitenbetontes Defizit im Bezug auf die

autoregulatorischen Mechanismen. Beurteilt man jedoch die BOLD-Karten qualitativ, fällt ein Defizit des rechten Mediastromgebiets ins Auge. Ein möglicher Erklärungsansatz liegt in der Tatsache, dass die Patientin eine Hypoplasie des A1-Segments der rechten Seite aufwies und daher bereits ein starker Cross-flow des A1-Segments der Gegenseite anzunehmen war, der wiederum zu der starken Kontrastierung im Anteriergebiet führte und so die hohe Pixelzahl der rechten Hemisphäre erklären könnte. Ebenso zeigte sich bei den anderen Patienten, dass die Anzahl aktivierter Pixel nicht in jedem Fall dem visuellen Eindruck der BOLD-Karten entsprach. Diese Tatsache legt nahe, dass die Auswertung nur qualitativ erfolgen sollte, da die Anzahl der Pixel Artefakten z. B. anatomische Normvarianten und Rauschen unterliegt.

Um präzisere Ergebnisse zu ermitteln, wäre es sinnvoll die ROI direkt in die Areale zu legen, die entsprechend den Ergebnissen der CT-Vorbefunde erwartungsgemäß minderperfundierte sein könnten. So könnte unter Umständen eine höhere Sensitivität der beschriebenen Methode erreicht werden als in dieser Arbeit, da hierbei Vergleiche zwischen der ZVRK der jeweils gesamten Hemisphäre gezogen wurden. Voraussetzung für eine derart präzise Auswertung ist eine sehr hohe Auflösung der anatomischen Strukturen. Die computertomographischen Aufnahmen hätten in diesem Zusammenhang den Zweck evtl. vorhandene Gefäßverengungen aufzuweisen. Mit der anschließenden MR-tomographischen Untersuchung soll im Folgenden ein weiterer Pfeiler in der Findung der Interventionsindikation, durch Beurteilung der ZVRK, etabliert werden.

4.8 Schlussfolgerung

Insgesamt ist festzuhalten, dass ein Atemanhaltenmanöver auch bei Patienten gute Ergebnisse liefert und unkompliziert, v.a. ohne zusätzlichen technischen Aufwand in ein klinisches MRT-Protokoll zur Evaluation von Patienten mit Carotis-Stenosen integriert werden kann. Bei mangelnder Kooperationsfähigkeit des Patienten oder bei inkonklusiven Ergebnissen steht als ergänzendes Verfahren die CO₂-Inhalation zur Verfügung. Daher sollte dieses aufwändige und belastendere Verfahren auf spezialisierte Zentren beschränkt bleiben, welche die entsprechenden technischen Voraussetzungen, nicht zuletzt auch zur Patientenüberwachung, und die Expertise

besitzen. Zur Evaluation des prognostischen Wertes dieses Verfahrens sind weiterführende, prospektive Untersuchungen notwendig.

5. Zusammenfassung

Grundsätzlich haben alle angewandten Paradigmen in der Probandenstudie gute und sinnvolle Ergebnisse erbracht (Anhang Tabelle 9).

Überraschenderweise zeigten sich nicht vernachlässigbare Unterschiede der BHT-Ergebnisse, je nachdem ob die BHT nach Inspiration oder nach Expiration durchgeführt wurden. Die Unterschiede zeigten sich sowohl in der Höhe der Signalantworten und im Kurvenverlauf als auch in der Zuverlässigkeit der Ergebnisse.

Insgesamt stellte die CO₂-Inhalation die zuverlässigste Methode dar. Mittels dieser Technik ergaben sich die höchsten Signalanstiege, die konstantesten Ergebnisse und die größte Unabhängigkeit von der Kooperationsfähigkeit der Probanden/Patienten bei jedoch größerem technischem Aufwand. Insgesamt wurde diese Untersuchung von allen Probanden und Patienten gut toleriert.

Im Rahmen der 5 Kasuistiken wurden nur die beiden erfolgversprechendsten Methoden der Probandenstudie durchgeführt. Die CO₂-Inhalation erbrachte in allen Fällen verwertbare Ergebnisse, wohingegen der BHT möglicherweise aufgrund kognitiver Einschränkungen oder versuchsbedingter Stressoren nicht korrekt durchgeführt wurde.

Aufgrund der geringen Fallzahl der vorliegenden Patientenstudie und der daraus resultierenden geringen Aussagekraft, sollte im Anschluss an diese Arbeit eine prospektive Patientenstudie mit einem größeren Patientenkollektiv zur Evaluierung der beiden untersuchten Techniken durchgeführt werden, um diese Methode ggf. in Zukunft in der Triage klinisch asymptomatischer ACI-Stenose-Patienten verwenden zu können.

Ein weiteres Ziel sollte die Entwicklung eines einfacheren Versuchsaufbaus zur CO₂-Inhalation (z. B. Douglas-bag, gebrauchsfertiges 5%-CO₂-Luft-Gemisch) sein, so dass der Hyperkapnieversuch eine praktikable Alternative zum BHT darstellt. Alternativ könnte man aus Praktikabilitätsgründen zunächst den BHT durchführen lassen und nur im Falle nichtverwertbarer Ergebnisse den Patienten erneut für die Versuchsdurchführung mit CO₂-Inhalation einbestellen.

6. Literaturverzeichnis

Apruzzese A, Silvestrini M, Floris R, Vernieri F, Bozzao A, Hagberg G, Caltagirone C, Masala S, Simonetti G (2001): Cerebral Hemodynamics in Asymptomatic Patients with Internal Carotid Artery Occlusion: A Dynamic Susceptibility Contrast MR and Transcranial Doppler Study. *Am J Neuroradiol* 22, 1062-1067

Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS, Hyde JS (1992): Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn Reson Med* 25, 390-397

Barnett HJM, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL et al. for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (1998): Benefit of Carotid Endarterectomy in Patients with symptomatic moderate or severe Stenosis. *N Engl J Med* 339, 1415-1425

Baudewig J, Dechent P, Merboldt KD, Frahm J (2003): Thresholding in correlation analyses of magnetic resonance functional neuroimaging. *Magn Reson Imaging* 21, 1121-1130

Bloch F (1946): Nuclear Induction. *Phys Rev* 70, 460-474

Bundesärztekammer (2004):

<http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/92Helsinki.pdf>; (Stand:01.06.2008)

Dahl A, Lindegaard KF, Russel D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K, Sorteberg W, Nornes H (1992): A comparison of transcranial Doppler and cerebral blood flow studies to assess cerebral vasoreactivity. *Stroke* 23, 15-19

D'Angelo V, Catapano G, Bozzini V, Catapano D, De Vivo P, Ciritella P, Parlatore L (1999): Cerebrovascular reactivity before and after carotid endarterectomy. *Surg Neurol* 51, 321-326

Diener HC, Allenberg JR, Bode C, Busse O, Forsting M, Grau AJ, Hennerici M, Grond M, Haberl RC, Hamann GF et al. (2007): Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft für Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls: Aktualisierung 2007. *Akt Neurol* 34, 8-12

European Carotid Surgery Trialists` Collaborative Group (1991): MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet North Am Ed* 337, 1235-1243

Higashida RT, Meyers PM, Phatouros CC, Connors JJ, Barr JD, Sacks D for the Technology Assessment Committees of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology and the Society of Interventional Radiology (2004): Reporting standards for carotid artery angioplasty and stent placement. *J Vasc Interv Radiol* 15, 421-422

Kastrup A, Li T-Q, Takahashi A, Glover GH and Moseley ME (1998): Functional magnetic resonance imaging of regional cerebral blood oxygenation changes during breath holding. *Stroke* 29, 2641-2645

Kastrup A, Krüger G, Neumann-Haefelin T, Moseley ME (2001): Assessment of cerebrovascular reactivity with functional magnetic resonance imaging: comparison of CO₂ and breath holding. *Magn Reson Imaging* 19, 13-20

Kleiser B, Widder B (1992): Course of Carotid Artery Occlusions with Impaired Cerebrovascular Reactivity. *Stroke* 23, 171-174

Kompetenznetz-Schlaganfall (2008): <http://www.kompetenznetz-schlaganfall.de/176.0.html#>; (Stand:01.06.2008)

Krüger G, Kastrup A, Glover GH (2001): Neuroimaging at 1.5 and 3.0 T: comparison of oxygenation-sensitive magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 45, 595-604

Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskopf RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R et al. (1992): Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89, 5675-5679

Li TQ, Kastrup A, Takahashi AM, Moseley ME (1999): Functional MRI of human brain during breath holding by BOLD and FAIR techniques. *Neuroimage* 9, 243-249

Liu HL, Huang JC, Wu CT, Hsu YY (2002): Detectability of blood oxygenation level-dependent signal changes during short breath hold duration. *Magn Reson Imaging* 20, 643-648

Mansfield P, Maudsley AA (1977): Medical imaging by NMR. *Br J Radiol* 50, 188-194

Markus H, Cullinane M (2001): Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain* 124, 457-467

Markus HS, Harrison MJG (1992): Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke* 23, 669-73

Masuhr KF, Neumann M: Durchblutungsstörungen des Gehirns und des Rückenmarks; in: Duale Reihe, Neurologie; hrsg. Bob A, Bob K; 6. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2007 388-406

Ogawa S, Lee TM, Kay AR und Tank DW (1990a): Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87, 9868-9872

Ogawa S, Lee TM, Nayak AS und Glynn P (1990b): Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med* 14, 68-78

Ogawa S, Menon RS, Tank DW, Kim SG, Merkle H, Ellermann JM, Ugurbil K (1993): Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys J* 64, 803-812

Piepgras A, Schmiedek P, Leinsinger G, Haberl RL, Kirsch CM, Einhüpl KM (1990): A simple test to assess cerebrovascular reserve capacity using transcranial Doppler sonography and acetazolamide. *Stroke* 21, 1306-1311

Pindzola RR, Balzer JR, Nemoto EM, Goldstein S, Yonas H (2001): Cerebrovascular reserve in patients with carotid occlusive disease assessed by stable Xenon-enhanced CT cerebral blood flow and transcranial doppler. *Stroke* 32, 1811-1817

Purcell EM, Torrey HC, Pound RV (1946): Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Phys Rev* 69, 37-38

Riecker A, Grodd W, Klose U, Schulz JB, Gröschel K, Erb M, Ackermann H, Kastrup A (2003): Relation Between Regional Functional MRI Activation and Vascular Reactivity to Carbon Dioxid During Normal Aging. *J Cereb Blood Flow Metab* 23, 565-573

Rostrup E, Law I, Blinkenberg M, Larsson HBW, Born AP, Holm S, Paulson OB (2000): Regional Differences in the CBF and BOLD Responses to Hypercapnia: A Combined PET and fMRI Study. *Neuroimage* 11, 87-97

Sánchez-Arjona MB, Sanz-Fernández G, Franco-Macías E, Gil-Peralta A (2007): Cerebral Hemodynamic Changes after Carotid Angioplasty and Stenting. *Am J Neuroradiol* 28, 640-644

Sfyroeras G, Karkos CD, Liasidis C, Spyridis C, Dimitriadis AS, Kouskouras K, Gerassimidis TS (2006): The impact of carotid stenting on the hemodynamic parameters and cerebrovascular reactivity of the ipsilateral middle cerebral artery. *J Vasc Surg* 44, 1016-1022

Shapiro W, Wasserman AJ and Patterson JL Jr (1966): Mechanisms and pattern of human cerebrovascular regulation after rapid changes in blood CO₂ tension. *J Clin Invest* 45, 913-922

Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, Passarelli F, Troisi E, Caltagirone C (2000): Impaired Cerebral Vasoreactivity and Risk of Stroke in Patients With Asymptomatic Carotid Artery Stenosis. *J A M A* 283, 2122-2127

Stehling MK, Nitz W, Holzknecht N (1995): Schnelle und ultraschnelle Magnetresonanztomographie. Grundprinzipien, Pulssequenzen und spezielle Eigenschaften. *Radiologe* 35, 879-893

Stoll M, Hamann GF (2002): Die zerebrovaskuläre Reservekapazität. *Nervenarzt* 8, 711-718

Thulborn KR, Waterton JC, Matthews PM, Radda GK (1982): Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochim Biophys Acta* 714, 265-270

Turner R, Jezzard P, Wen H, Kwong KK, Le Bihan D, Zeffiro T and Balaban RS (1993): Functional mapping of the human visual cortex at 4 and 1.5 Tesla using deoxygenation contrast EPI. *Magn Reson Med* 29, 277-279

Vitek JJ, Roubin GS, Al-Mubrek N, New G, Iyer SS (2000): Carotid Artery Stenting: Technical Considerations. *Am J Neuroradiol* 21, 1736-1743

Warlow C (1996): Surgical treatment of asymptomatic carotid stenosis. *Cerebrovasc Dis* 6 Supplement 1, 7-14

Weiller C, Ringelstein EB, Reiche W, Buell U (1991): Clinical and hemodynamic aspects of low flow infarcts. *Stroke* 22, 1117-1123

Ziyeh S, Rick J, Weber J, Mader I und Speck O (2004): BOLD-Kontrast-MRT und zerebrovaskuläre Reservekapazität. *Klin Neurorad* 14, 211-215

Publikationen in Zusammenhang mit dieser Promotionsarbeit:

Teile dieser Arbeit wurden mit dem Titel: „Non-invasive measurement of cerebrovascular reserve capacity in healthy adults using BOLD fMRI at 3 Tesla – breath-holding is comparable to inhalation of a defined CO₂-concentration“

J. Larsen, K. Kallenberg, J. Koch, J. Baudewig, E.A. Nickel, M. Knauth, P. Dechent;
zur Veröffentlichung beim American Journal of Neuroradiology eingereicht.

7. Anhang

7.1 Tabelle 9

Probanden No.	BHT 10s insp.	BHT 10s exps.	BHT 20s insp.	BHT 20s exps.	CO2
Proband 1	3,042% +/- 0,541	5,204% +/- 0,957	3,746% +/-0,340	3,992% +/- 0,817	6,806%
Proband 2	2,084% +/-0,248	1,332% +/- 2,364	3,148% +/- 0,475	2,943% +/- 0,399	5,132%
Proband 3	2,079% +/- 0,459	2,4% +/- 0,294	3,542% +/- 0,493	4,095% +/- 0,57	8,189%
Proband 4	4,637%	2,538% +/- ,177	3,279% +/- 0,285	3,713% +/- 0,368	8,461%
Proband 5	2,621% +/- 0,851	2,71% +/- 0,503	3,344% +/- 0,533	3,013% +/- 0,313	7,054%
Proband 6	3,514% +/- 0,641	4,025% +/- 1,123	3,380% +/- 0,437	4,226% +/- 0,504	7,105%
Proband 7	2,026% +/- 0,401	4,699% +/- 1,328	5,638%	3,214% +/- 0,395	6,353%
Proband 8	2,837% +/- 0,585	2,520% +/- 0,271	3,599% +/- 0,157	3,524% +/- 0,755	7,981%
Proband 9	NN	3,095% +/- 0,7	2,61% +/- 1,088	3,582% +/- 0,593	5,731%
Proband 10	1,955% +/- 0,264	2,002% +/- 0,422	3,148% +/- 0,329	3,015% +/- 0,679	4,37%
Mittelwert	3,149%	3,053%	3,311%	3,532%	6,718%

Tabelle 9: Probandenstudie: BOLD-Kontrast-Signalanstiege (% Abweichung von der Baseline) mit Standardabweichung

7.2 Einverständniserklärung MR-Untersuchung (Proband)

- Fassung 03/2006 -

Einverständniserklärung zur Magnetresonanz-Untersuchung

MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie

Bereich Humanmedizin - Georg-August-Universität Göttingen

Name,

Vorname:.....

Ich,....., wurde von einem Mitarbeiter der Forschergruppe „MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie“ vollständig über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Magnetresonanz-Untersuchung aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, und habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Ein Mitarbeiter der Forschergruppe „MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie“ hat mich über die mit der Teilnahme an der Untersuchung verbundenen Risiken und den möglichen Nutzen informiert.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Untersuchung zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme freiwillig ist. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf eventuell spätere ärztliche Behandlungen auswirken wird.

Mir ist bekannt, dass meine persönlichen Daten in verschlüsselter Form gespeichert werden. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die im Rahmen der Magnetresonanz-Untersuchung von mir erhobenen Daten für die Entwicklung und Anwendung von Verfahren in der biomedizinischen Forschung genutzt und verarbeitet werden dürfen. Mir ist bekannt, dass mein Name, mein Geburtsdatum, mein Gewicht, mein Geschlecht, meine Telefonnummer und meine Adresse in einer Kartei der MR-Forschergruppe der Georg-August-Universität Göttingen gespeichert werden. Die Messdaten werden getrennt hiervon aufbewahrt. Ihre Verwendung erfolgt in namentlich nicht kenntlicher Form.

Bilddaten, die auf einer eventuell ausgehändigten CD gespeichert sind, dürfen nicht für diagnostische Zwecke genutzt werden!

Ich erkläre mich weiterhin damit einverstanden, dass diese Messdaten gegebenenfalls auch mit bereits früher von mir erhobenen Daten verwendet, für zukünftige Forschungsvorhaben der Arbeitsgruppe benutzt sowie im Falle einer Zusammenarbeit

der Arbeitsgruppe mit anderen medizinwissenschaftlichen Forschergruppen, z. B. der Universitäten oder Max-Planck-Institute, diesen übermittelt werden dürfen.

Mir ist bekannt, dass ich Auskunft über die gespeicherten Daten erhalten kann, und dass ich mein Einverständnis zur Speicherung der personenbezogenen Daten jederzeit widerrufen kann. Im Falle des Widerrufs werden alle gespeicherten personenbezogenen Daten gelöscht.

Auf Wunsch erhalte ich eine Kopie des Informationsblattes und dieser Einwilligungserklärung. Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser Untersuchung.

Ort/Datum:.....

Unterschrift (Testperson):.....

Ort/Datum:.....

Unterschrift (Untersucher):.....

7.3 Fragebogen MR-Untersuchung

Fassung 3/2006

Untersuchung: Magnetresonanz-Tomografie oder Spektroskopie

MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie

Bereich Humanmedizin - Georg-August-Universität Göttingen

Name, Vorname:.....

Lesen Sie sich zu Ihrer eigenen Sicherheit diesen Fragebogen gründlich durch und beantworten Sie gewissenhaft alle Fragen. Wenn Sie sich nicht sicher sind oder eine Frage nicht verstehen, wenden Sie sich bitte an einen unserer Mitarbeiter. Unterschreiben Sie anschließend den Fragebogen und lassen Sie sich von einem Mitarbeiter einweisen, bevor Sie den Magnet-Bereich betreten.

Wichtig: Aufgrund des sehr starken Magnetfeldes dürfen keinerlei Gegenstände oder Geräte, die aus Metall sind oder Metall enthalten könnten, mit in den Untersuchungsraum genommen werden. Legen Sie solche Gegenstände und Geräte (z.B. Mobiltelefone, Münzen, Kugelschreiber, Schlüssel, Haarspangen, Uhren, Schmuck, Brillen, Gürtel, Hörgeräte, Funkrufempfänger) unbedingt vorher ab!

Achtung: der Magnet ist immer an!

Betreten Sie den Untersuchungsraum nur nach Aufforderung durch das Personal!

Bitte Zutreffendes ankreuzen:

<u>1</u>	
<u>Sind Sie Träger eines Herzschrittmachers, Defibrillators, Hörgeräts, Medikamentenpumpe (Insulin?), Neurostimulators, Implantat mit Magnetventil (z.B. künstlicher Darmausgang)? Wenn ja, welche?</u>	
<u>Ja</u>	<u>Nein</u>
<u>2</u>	
<u>Wurden Sie schon einmal an Kopf oder Herz operiert? Wenn ja, warum?</u>	
<u>Ja</u>	<u>Nein</u>

<u>3</u>	
<u>Befinden sich an oder auf Ihrem Körper Metallteile oder metallhaltige Geräte (z.B. Beinprothesen, Elektroden, Katheter, Langzeit-EKG, Bestrahlungsquellen, Akupunkturnadeln, Piercing)? Wenn ja, welche?</u>	
.....abnehmbar? Ja Nein	
Ja	Nein
<u>4</u>	
<u>Befinden sich in Ihrem Körper Metallteile oder Implantate, die z.B. bei einer Operation oder Verletzung mit einem metallischen Fremdkörper in Ihren Körper gelangt sind (z.B. Hüftprothesen, künstliche Gelenke, Herzklappen, Gefäßverschlüsse oder -erweiterungen, chirurgische Clips, Knochenschrauben oder -platten, Spirale, Shunts, Katheter, Elektroden, Spulen, Bestrahlungsquellen, Granatsplitter, Projektile, Stents)? Wenn ja: welche?.....</u>	
.....abnehmbar? Ja Nein	
Ja	Nein
<u>5</u>	
<u>Tragen Sie magnetisch fixierte Implantate (z. B. Zahnprothesen, Glasauge)?</u>	
.....abnehmbar? Ja Nein	
Ja	Nein
<u>6</u>	
<u>Haben Sie beruflich oder privat mit der Verarbeitung von Metallen zu tun?</u>	
.....abnehmbar? Ja Nein	
Ja	Nein
<u>7</u>	
<u>Tragen Sie (außer Amalgam-Füllungen) Zahnersatz, Brücken oder Zahnklammern/-spangen? Wenn ja: welche?</u>	
.....abnehmbar? Ja Nein	
Ja	Nein

Ja	Nein
<u>8</u>	
<u>Leiden Sie unter einer schweren Erkrankung der Atemwege, des Herz-Kreislaufsystems oder des Bewegungssystems (z.B. Asthma, Herzschwäche, Herzrhythmusstörungen, Lähmungen)? Wenn ja: welche?</u> 	
Ja	Nein
<u>9</u>	
<u>Leiden Sie unter Diabetes oder einem Anfallsleiden (z.B. Epilepsie)?</u>	
Ja	Nein
<u>10</u>	
<u>Neigen Sie zu Klaustrophobie, Schwindel- oder Panikanfällen?</u>	
Ja	Nein
<u>11</u>	
<u>Sind Sie tätowiert oder haben Sie ein permanentes Make-up?</u>	
Ja	Nein

Magnetresonanz-Tomografie und Spektroskopie

MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie

Bereich Humanmedizin - Georg-August-Universität Göttingen

Name,

Vorname:.....

...

Sehr verehrte Teilnehmerin, sehr verehrter Teilnehmer,
die erfolgreiche Behandlung einer Erkrankung bedingt eine genaue Diagnose und Beobachtung der therapeutischen Maßnahmen. Die Magnetresonanz-Tomografie (MRT, auch: Kernspin-Tomografie) und Spektroskopie (MRS) bieten hierzu neue Möglichkeiten, die mit anderen Methoden nicht zu erhalten sind. Obwohl das Verfahren bereits eine große klinische Verbreitung gefunden hat, ist weiterhin eine umfangreiche Forschung erforderlich, um neue Methoden und Anwendungsbereiche zu erschließen. Dies gilt insbesondere für neue Wege, das menschliche Gehirn zu untersuchen.

Es werden keine Röntgenstrahlen oder radioaktiven Stoffe verwendet.

Während der Untersuchung befindet sich Ihr Körper in einem Magnetfeld. Radiowellenimpulse mit UKW-Frequenzen erzeugen Echosignale, die von empfindlichen Antennen aufgefangen werden. Ein Computer errechnet hieraus Schnittbilder Ihres Körpers oder ein Magnetresonanz-Spektrum.

Nach Einführung der MRT vor etwa 20 Jahren werden heutzutage jährlich etwa 60 Millionen Untersuchungen weltweit durchgeführt. Dabei haben sich keine nachteiligen Neben- oder Nachwirkungen gezeigt. Nach dem Stand unseres Wissens sind bei den von uns verwendeten Bedingungen keine schädigenden Wirkungen zu erwarten.

Bitte fragen Sie uns, wenn Sie etwas nicht verstanden haben oder wenn Sie mehr über die Untersuchungsmethode erfahren wollen. Wir geben Ihnen gerne weitere Auskunft im Gespräch. Bitte fragen Sie nach allem, was Ihnen wichtig erscheint.

Die Untersuchung

Die Untersuchung wird in einem speziellen Raum durchgeführt, um Störungen durch lokale Rundfunksender zu vermeiden. Sie liegen auf einer Liege, die sich in eine etwa 65 cm große Öffnung des Gerätes bewegt. Je nach Fragestellung beträgt die

Untersuchungszeit eine halbe bis zwei Stunden. Sie werden allerdings nur dann untersucht, wenn sie das typische funktionsbedingte Klopfen hören, das durch das Zuschalten schwacher Magnetfelder verursacht wird. Von der Untersuchung selbst ist im Normalfall nichts zu spüren. Bei bestimmten Untersuchungen können in seltenen Fällen Nerven stimuliert werden, was zu einem leichten „Kribbeln“ oder Zucken von Muskeln während der Messung führen kann, aber keinerlei Gefahr für Sie darstellt.

Sie sollten ruhig und entspannt liegen, sich während der Untersuchung nicht bewegen und insbesondere den Kopf ruhig halten. Über eine Notfallklingel und eine Gegensprechanlage können Sie jederzeit mit dem Untersucher, der Sie auch sehen kann, Kontakt aufnehmen. Nach Möglichkeit sollten Sie hierfür aber eine Pause zwischen den Messungen abwarten.

Sicherheit

Bevor Sie den Untersuchungsraum betreten, ist es unbedingt notwendig, alle metallischen Gegenstände abzulegen, die sich an Ihrem Körper, an Ihrer Kleidung, oder in Ihren Taschen befinden (z.B. Mobiltelefone, Münzen, Kugelschreiber, Schlüssel, Haarspangen, Uhren, Schmuck, Brillen, Gürtel, Hörgeräte). Bitte beachten Sie auch, dass Scheckkarten mit Magnetstreifen außerhalb des Untersuchungsraumes bleiben müssen. Sie werden sonst im Magnetfeld gelöscht.

Die Untersuchung selbst ist ein völlig ungefährliches Verfahren. Für gewisse Risikogruppen, z.B. Personen mit Metallteilen im Körper (Implantaten), mit stark angegriffenem Herz-Kreislaufsystem oder unter dem Einfluss bestimmter Medikamente, birgt sie jedoch z. T. erhebliche Gefahren. So können beispielsweise im Magnetfeld Knochenschrauben verdreht, Gefäßclips gelöst oder eine Überlastung des Herz-Kreislaufsystems auftreten. Damit wir eine Gefährdung für Sie ausschließen können, erhalten Sie von uns einen Fragebogen, den Sie bitte gründlich durchlesen und gewissenhaft ausfüllen.

Geburtsdatum:

Gewicht:

Anschrift:

Medikamente:

Telefon:

Beruf:

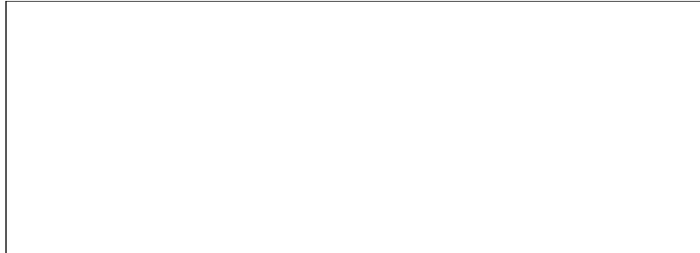
Datum:.....

.....

Unterschrift:.....

7.5 Patienteneinverständniserklärung zur Studie:

„Bestimmung der zerebrovaskulären Reservekapazität bei Patienten mit stenosierender Erkrankung der Karotiden mittels BOLD Kontrast-fMRT bei 3 Tesla“



Patientenaufkleber / Patientencode

Ich, _____ wurde von meinem Arzt über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung mit dem o.g. Titel aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, und habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Mein Arzt hat mich über die mit der Teilnahme an der Studie verbundenen Risiken und den möglichen Nutzen informiert. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme an dieser klinischen Prüfung freiwillig ist. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf die spätere Behandlung durch meinen Arzt auswirken wird.

Mir ist bekannt, dass meine persönlichen Daten in verschlüsselter Form gespeichert werden. Mit meinem Einverständnis zur Teilnahme erkläre ich gleichzeitig, dass ich mit der im Rahmen dieser klinischen Prüfung erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten und ihrer Weitergabe zur Überprüfung an den Auftraggeber, an die zuständigen Überwachungsbehörden oder die zuständige Bundesoberbehörde einverstanden bin.

Ich habe eine Kopie der Patienteninformation und dieser Einwilligungserklärung erhalten. Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser klinischen Studie.

Ort und Datum Unterschrift des Patienten

Ort und Datum Unterschrift des aufklärenden Arztes

Abt. Neuroradiologie, Universitätsklinikum, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen, (T) 0551-39-6661, (P) 919-2986 [Dr. Larsen]

7.6 Patientenaufklärung zur Studie

„Bestimmung der zerebrovaskulären Reservekapazität bei Patienten mit stenosierender Erkrankung der Karotiden mittels BOLD Kontrast-fMRT bei 3 Tesla“

Diese Studie soll die Durchblutung des Gehirns bei Patienten mit Arteriosklerose untersuchen. Dies ist insbesondere bei Patienten mit Verengung einer Halsschlagader (Arteria carotis) relevant, um eine individuelle Beratung und gegebenenfalls Therapie zu ermöglichen.

Das Gehirn verfügt über die Fähigkeit, seine Durchblutung bei vermehrter Hirnaktivität zu verbessern. Das Ausmaß dieser Durchblutungssteigerung kann mittels einer speziellen Untersuchung, der so genannten funktionellen Magnetresonanz-Tomographie (f-MRT, „Kernspin“), bestimmt werden. Eine solche Durchblutungssteigerung lässt sich auch durch erhöhte Kohlendioxidkonzentrationen in der Einatemluft oder durch Atemanhalten provozieren.

Spezifischer Grund für die Durchführung der Studie:

Ziel dieser Studie ist es, die funktionelle MRT als spezielles Untersuchungsverfahren im allgemeinen Klinikalltag zu etablieren, um in Zukunft eine genauere Risikoabschätzung bei Patienten mit einer Karotisstenose treffen zu können.

Studiendurchführung:

Bei der Studie handelt es sich um eine Pilotstudie, die am Universitätsklinikum Göttingen durchgeführt wird. Sie orientiert sich anhand der vorhandenen wissenschaftlichen Literatur. Angestrebt wird die Untersuchung von zunächst 5 Patienten, die an einer Karotisstenose leiden.

Im Rahmen der Studie soll von Ihrem Gehirn eine Bilderserie mittels f-MRT angefertigt werden. Während dieser Untersuchung wird Ihnen über eine Gesichtsmaske ein mit Kohlendioxid angereichertes Luftgemisch zugeführt und Sie werden gebeten, in einem weiteren Experiment die Luft anzuhalten, um künstlich die erwähnte

Durchblutungssteigerung zu erzielen. Während der Untersuchung werden in regelmäßigen Abständen kleine Gasproben aus Ihrer Ausatemluft entnommen, um Ihr Wohlbefinden zu kontrollieren.

Risiken und Nebenwirkungen:

Die Untersuchung im MRT bedeutet für Sie keine Strahlenbelastung wie beim Röntgen. Da es sich beim MRT jedoch um einen starken Magneten handelt, dürfen Sie z.B. keinen Herzschrittmacher, kein Metallimplantat oder andere metallische Gegenstände im oder am Körper tragen. Bei weiblichen Patienten sollte eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein. Bei dem MRT-Gerät handelt es sich zudem um eine relativ enge Röhre in die sie gelegt werden. Wir würden Sie bitten, für die Zeitdauer der Untersuchung darin ruhig liegen zu bleiben.

Notfalladresse bei unerwünschten Ereignissen während der Studie sowie Name und Adresse des Prüfarztes:

Dr. Jörg Larsen, Abteilung Neuroradiologie, Universitätsklinikum Göttingen, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen; Tel.0551-39-6661, Handy 0176-24333097, Pieper (innerhalb des Klinikums) 919-2986

Die Teilnahme an dieser Studie ist völlig freiwillig. Ein Widerruf Ihrer Zustimmung ist jederzeit möglich. Ein Widerruf oder eine Nicht-Teilnahme hätte selbstverständlich in keiner Weise einen wie auch immer gearteten Nachteil für Sie. Alle gewonnenen Daten werden vertraulich behandelt und unterliegen der Schweigepflicht. Die Ergebnisse der Studie werden nur in anonymisierter Form weitergegeben.

Vielen herzlichen Dank für Ihre freundliche Berücksichtigung.

Dr. J. Larsen FRCR, Facharzt für Diagnostische Radiologie, Oberarzt der Abteilung Neuroradiologie

8. Register

8.1 Abbildungen und Tabellen:

Abbildung 1: Versuchsaufbau	17
Abbildung 2: intensivmedizinischer Überwachungsmonitor	17
Abbildung 3: Versuchsübung außerhalb des Scanners	18
Abbildung 4: Referenz-Funktion für den BHT über 10 s	19
Abbildung 5: Referenz-Funktion für den BHT über 20 s	19
Abbildung 6: Referenz-Funktion für die CO ₂ -Inhalation	19
Abbildung 7: Graphische Darstellung vor Ausgleich des Drifts (links) und nach Ausgleich (rechts)	21
Abbildung 8: Beurteilung der Seitendifferenz und Festlegung von ROI	22
Abbildung 9: Gemittelte Ergebnisse der 10 Probanden für den BHT über 10 s in Expiration (exp. [links]) und in Inspiration (insp. [rechts])	24
Abbildung 10: Gemittelte Ergebnisse der 10 Probanden für den BHT über 20 s in Expiration (exp. [links]) und in Inspiration (insp. [rechts])	24
Abbildung 11: Gemittelte Ergebnisse der 10 Probanden für die CO ₂ -Inhalation	25
Abbildung 12: Patient 1 (präinterventionell): graphische Darstellung der Signalintensitätssteigerung nach 20-s-exp.-BHT (links) und nach Durchführung der CO ₂ -Inhalation	27
Abbildung 13: Patient 1 (postinterventionell): graphische Darstellung der Signalintensitätssteigerung nach 20-s-exp.-BHT (links) und nach Durchführung der CO ₂ -Inhalation	29

Abbildung 14: Patient 2: graphische Darstellung der Signalintensitätssteigerung nach 20-s-exsp.-BHT (links) und nach Durchführung der CO ₂ -Inhalation	30
Abbildung 15: Patient 3: graphische Darstellung der Signalintensitätssteigerung nach 20-s-exsp.-BHT (links) und nach Durchführung der CO ₂ -Inhalation	31
Abbildung 16: Patient 4: graphische Darstellung der Signalintensitätssteigerung nach 20-s-exsp.-BHT (links) und nach Durchführung der CO ₂ -Inhalation	32
Abbildung 17: Patient 5: graphische Darstellung der Signalintensitätssteigerung nach 20-s-exsp.-BHT (links) und nach Durchführung der CO ₂ -Inhalation	33
Tabelle 1: Übersicht über die verwendeten Stimulationstechniken	18
Tabelle 2: Übersicht zur Krankengeschichte der 5 untersuchten Patienten	26
Tabelle 3: Patient 1 (präinterventionell): Anzahl aktivierter Pixel in der jeweiligen Hemisphäre	28
Tabelle 4: Patient 1 (postinterventionell): Anzahl aktivierter Pixel in der jeweiligen Hemisphäre	29
Tabelle 5: Patient 2: Anzahl aktivierter Pixel in der jeweiligen Hemisphäre	30
Tabelle 6: Patient 3: Anzahl aktivierter Pixel in der jeweiligen Hemisphäre	31
Tabelle 7: Patient 4: Anzahl aktivierter Pixel in der jeweiligen Hemisphäre	32
Tabelle 8: Patient 5: Anzahl aktivierter Pixel in der jeweiligen Hemisphäre	33

Tabelle 9:	Probandenstudie: BOLD-Kontrast-Signalanstiege	
	(% Abweichung von der Baseline) mit Standardabweichung	49

Danksagung:

Ich bedanke mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. M. Knauth für die freundliche Überlassung dieses Promotionsthemas und damit für die Möglichkeit, in der Neuroradiologie promovieren zu können.

Ganz besonderer Dank gilt meinen beiden Betreuern Herrn Dr. med. Jörg Larsen, FRCR und Herrn Dr. med. Kai Kallenberg, die mich während der gesamten Zeit sehr unterstützt und mir sehr geholfen haben. Vielen Dank für die vielen Ratschläge, die konstruktive Kritik und die Geduld.

Weiterhin gilt mein herzlichster Dank der Forschergruppe „MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie“ der Universitätsmedizin Göttingen dafür, dass sie dieses Projekt mitgeplant und durchgeführt haben und mir bei technischen Schwierigkeiten und Fragestellungen immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben. Besonderer Dank an Ilona Pfahlert für die zahlreichen Messungen, die sie für das Projekt durchgeführt hat, und an Herrn Dr. rer. nat. Jürgen Baudewig für das Auswertungsprogramm, in das er mich mit viel Geduld eingewiesen hat.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei der Abteilung für Anästhesie-Technik und den beiden Anästhesisten Dr. med. Eike A. Nickel und Dr. med. Tim Heyne für die Hilfe bei der Planung des Versuchsaufbaus und die freundliche Bereitstellung der Materialien.

Dank auch an alle Probanden und Patienten, ohne die das Projekt nicht möglich gewesen wäre.

Lebenslauf:

Ich, Johanna Rühlmann geborene Koch, wurde am 22. Oktober 1983 als zweite Tochter des Ehepaares Mathilde Koch geborene Heinecke und Wilfried Koch in Lemgo geboren.

Ich besuchte von 1990 bis 1994 die Grundschule Kampstraße und wechselte dann auf das Marianne-Weber-Gymnasium Lemgo, wo ich 2003 das Abitur bestand.

Nach dem Abitur habe ich an einem einmonatigen Entwicklungshilfeprojekt in Burkina Faso mitgewirkt.

In der Zeit zwischen dem Wintersemester 2003/2004 und dem Sommersemester 2009 habe ich Humanmedizin an der Georg-August-Universität zu Göttingen studiert. Im Sommersemester 2005 habe ich den ersten Teil der ärztlichen Vorprüfung bestanden.

Von März 2006 bis 2008 habe ich als studentische Aushilfe auf der Intensivstation des Evangelischen Krankenhauses Göttingen e.V. gearbeitet.

Im November 2009 habe ich den 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung in Göttingen mit Erfolg abgelegt.

Seit Anfang Januar 2010 arbeite ich als Anästhesistin im Bereich perioperative Medizin des Kantonsspitals Aarau.

Seit dem 07. August 2010 bin ich mit Malte Rühlmann verheiratet.