

3 Methodik

3.1 Kollektiv der Normalpersonen

Im Rahmen der Reproduzierbarkeitsstudie wurde eine Gruppe bestehend aus Medizinstudenten und Klinikpersonal mit insgesamt 20 Personen gebildet. Sie bestand aus 11 Männern und 9 Frauen im Alter von 29 ± 11 Jahren. Bei diesen Personen lagen anamnestisch keine kardiovaskulären und neurologischen Erkrankungen vor. Es wurden keine weiterführenden Untersuchungen durchgeführt.

3.2 Kollektiv der Kontrollgruppe

Die Kontrollpersonengruppe, die sich aus der Klinik für Neurologie rekrutierte, umfaßte 20 Patienten: 13 Männer und 7 Frauen im Alter von 57 ± 9 Jahren.

3.2.1 Einschlußkriterien

Die Patienten der Kontrollgruppe sollten bezüglich des Alters der Gruppe der herzinsuffizienten Patienten entsprechen. Anamnestisch und im EKG sollten keine kardialen Erkrankungen vorliegen. Außerdem wurden bei den Patienten Stenosen oder Verschlüsse der hirnversorgenden Gefäße mit einer CW- und Duplexuntersuchung ausgeschlossen. Weiterhin wurden Patienten, die Medikamente mit Einfluß auf den Gefäßtonus einnehmen mußten, von der Studie ausgeschlossen.

3.2.2 Datenerhebung

Im Datenerhebungsbogen wurden Grunderkrankung und der Befund der extra- und transkraniellen Dopplersonographie berücksichtigt. Bei diesen Personen wurde aufgrund leerer kardialer Anamnese und blander EKG-Befunde keine Echokardiographie durchgeführt.

3.3 Kollektiv der herzinsuffizienten Patienten

Das Patientenkollektiv dieser Studie setzte sich zusammen aus stationär aufgenommenen Patienten der Klinik für Innere Medizin und Patienten der Ambulanz der Herz-Thorax-Chirurgie, welche auf der Transplantationsliste registriert waren. In regelmäßigen Abständen wurde das Patientengut in den beiden Einrichtungen überprüft, um geeignete Patienten für die Studie zu finden. Insgesamt

wurden 50 herzinsuffiziente Patienten, 38 Männer und 12 Frauen im Alter von 59 ± 11 Jahren untersucht.

3.3.1 Einschlußkriterien

Hauptkriterien für die Aufnahme in die Studie waren die aktuelle klinische Symptomatik nach der NYHA-Gradeinteilung. Weiterhin sollten keine Stenosen oder Verschlüsse der extra- und intrakraniellen Gefäße vorliegen. Alle Patienten wurden mit CW-Doppler- bzw. Duplexsonographie untersucht. Ferner sollte die neurologische Anamnese leer sein. Außerdem sollten die Patienten orientiert und kooperativ sein. Nach Prüfen der Einschlußkriterien wurden die Patienten angesprochen, über Ziel, Methodik und mögliche Nebenwirkungen der Studie aufgeklärt und ihr Einverständnis eingeholt.

3.3.2 Datenerhebung

Als allgemeine Parameter wurden die jeweiligen bestehenden Risikofaktoren für Herz-, Kreislauferkrankungen, die aktuelle kardiale Diagnose, aktueller Puls- und Blutdruckwert, Herzrhythmus und Medikation in den Datenerhebungsbogen aufgenommen. Als kardiologische Parameter waren, neben der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) und der aktuellen Einteilung in die NYHA-Klassifikation, der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP), der Grad der bestehenden koronaren Herzkrankheit, Lokalisation von bestehenden stenosierten Koronargefäßen und Genese einer Kardiomyopathie von Bedeutung. Bei allen Patienten wurde die Ejektionsfraktion mittels Echokardiographie bestimmt. Die Werte des linksventrikulären enddiastolischen Drucks wurden durch die Linksherzkatheteruntersuchung ermittelt.

3.4 Untersuchungshergang

3.4.1 Geräte

Die CO₂-Stimulation zur Erfassung der Vasomotorenreserve wurde mit der Rückatmungsmethode durchgeführt. Der transkraniellen Doppleruntersuchung diente ein DWL-MultidopX4-Gerät mit 2-MHz-Sonden. Eine bilaterale Ableitungsmöglichkeit war gegeben. Um Artefakte durch manuelles Halten der Ultraschallsonden zu vermeiden, wurde ein Gummiband benutzt, welches dem

Patienten um den Kopf gebunden wurde. Schraubenvorrichtungen zu beiden Seiten des Bandes gewährleisteten eine stabile Fixierung der Sonden. Zur kontinuierlichen Messung des endexpiratorischen CO₂-Gehaltes stand ein Kapnometer (NORMOCAP OXY; Datex Engström, Finnland) zur Verfügung. Für die Rückatmung wurde ein System verwendet, bestehend aus zwei 5-Liter-Atembeuteln aus Gummi, die durch ein Y-Stück und einen Bakterienfilter mit einem Mundstück verbunden wurden. Am Bakterienfilter befand sich ein Gasprobenschlauch als Verbindung zum Kapnometer (Abbildung 1).

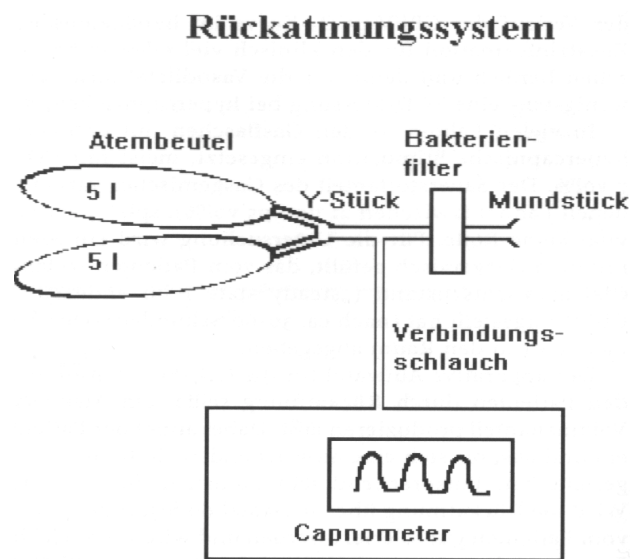


Abbildung 1: Aufbau des Rückatmungssystems [17].

3.4.2 Untersuchungshergang

Die Patienten wurden in halbsitzender Position gelagert. Das Gummiband wurde am Kopf des Patienten befestigt, und die TCD-Sonden plaziert. Bei dieser Untersuchung wurden durch transtemporale Beschallung beidseits die Arteriae cerebri mediae (ACM) nach standardisierten Kriterien in einer Tiefe zwischen 45 - 60 mm identifiziert [17]. Nach Aufsuchen der ACM wurden die Ultraschallsonden fixiert. Dem Patienten wurde anschließend das Rückatmungssystem zum Festhalten gegeben. Zur Bestimmung eines stabilen Ausgangsniveaus wurden die Atembeutel zunächst nicht mit dem System verbunden. Der Patient wurde aufgefordert, das Mundstück in den Mund zu nehmen, ruhig durch das System zu atmen und Hyper- bzw. Hypoventilation zu vermeiden. Über eine Dauer von fünf Minuten wurde Raumluft geatmet. Am Monitor wurden die beiden zerebralen Blutflußkurven und

die CO₂-Kurve verfolgt und registriert. Hatte sich ein steady-state eingestellt, wurden die Atembeutel konnektiert. Der Patient wurde jetzt aufgefordert, ruhig die Beutel („wie einen Luftballon“) mit Atemluft zu füllen. Enthielten sie ca. 2 - 3 Liter Luft, erhielt der Patient eine Nasenklemme und wurde angehalten, nur noch durch den Mund seine Atemluft aus den Beuteln ein- und wieder in die Beutel auszuatmen. Dieses sollte solange geschehen, bis dem Patienten der Sauerstoffgehalt der Luft nicht mehr ausreichte. Der Patient wurde vorab instruiert, zu diesem Zeitpunkt das Mundstück aus dem Mund zu nehmen. Anschließend wurden die Atembeutel diskonnektiert, und nochmals die Ruheatmung unter normokapnischen Bedingungen für 1 - 2 Minuten registriert.

3.4.3 Bestimmung der zerebrovaskulären Reservekapazität

Nach der Untersuchung wurden die endexpiratorischen CO₂-Werte bei Normo- (n) und Hyperkapnie (h) und die dazugehörigen mittleren Blutflußgeschwindigkeiten (V_m) von linker (li) und rechter (re) ACM markiert (Abbildung 2). Die zerebrale Reservekapazität wurde für jede ACM nach folgender Formel berechnet [30]:

$$\text{VMR} = [((V_m(h) - V_m(n)) \times 100) / V_m(n)] / (p\text{CO}_2(h) - p\text{CO}_2(n))$$

Anschließend wurde der Mittelwert aus den Ergebnissen von linker und rechter ACM gebildet.

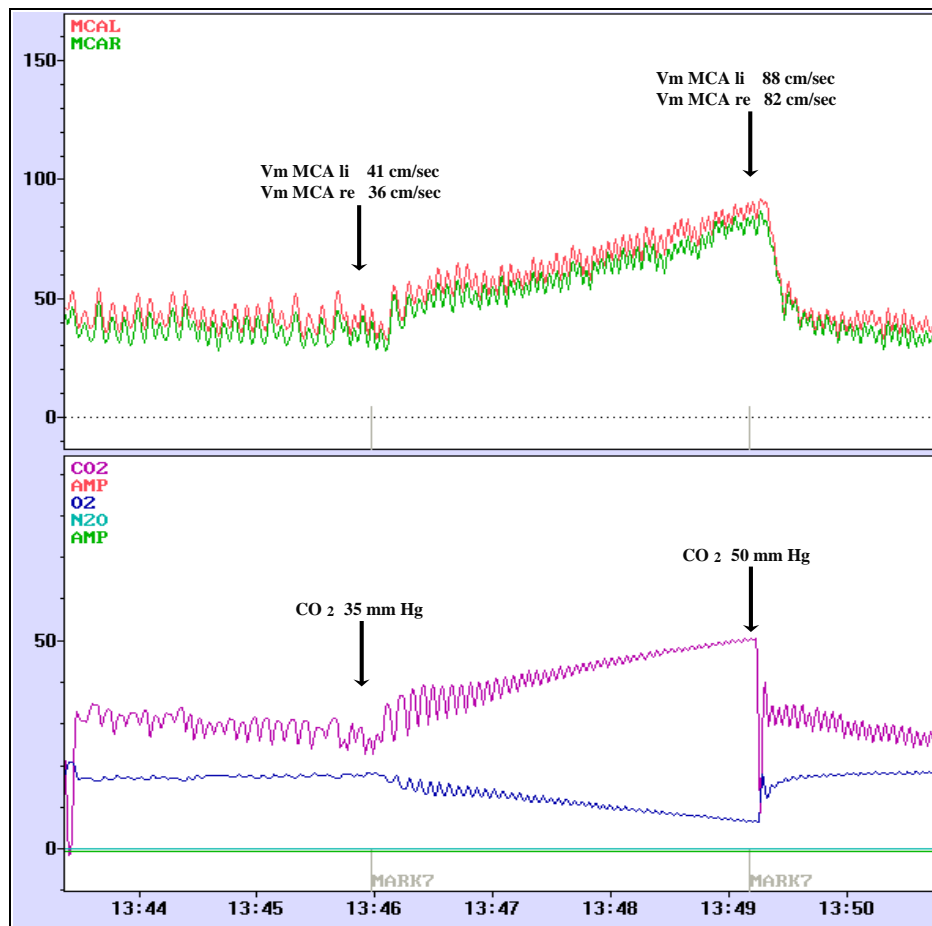


Abbildung 2: Bestimmung der zerebralen Reservekapazität bei einer Normalperson.

Im oberen Abbildungsteil werden auf der x-Achse die Blutflußgeschwindigkeiten (V_m) [cm/s] von linker (rot/oben) und rechter (grün/unten) ACM dargestellt. Der untere Abbildungsteil zeigt die Atemkurve mit CO_2 -Partialdrücken [mmHg]. Auf beiden y-Achsen wird die Zeit [min] angegeben.

Die Bestimmung von V_m unter normokapnischen Bedingungen ($V_m(n)$) erfolgt nach einer Ruheatmung von 2 Minuten nach Erreichen eines steady-states (linker Pfeil). Die Bestimmung von V_m während Hyperkapnie ($V_m(h)$) erfolgt zum Zeitpunkt des höchsten endexpiratorischen CO_2 -Wertes (rechter Pfeil). In diesem Beispiel ergibt sich nach oben stehender Formel für die zerebrale Reservekapazität (VMR) mit

$\Delta V_m re = 46 \text{ cm/s}$, $\Delta V_m li = 47 \text{ cm/s}$, $\Delta CO_2 = 15 \text{ mmHg}$:

$$VMR = [(46 \text{ cm/s}/36 \text{ cm/s}) \times 100]/15 \text{ mmHg} = 8,52 \text{ mmHg}^{-1}$$

für die rechte ACM und

$$VMR = [(47 \text{ cm/s}/41 \text{ cm/s}) \times 100]/15 \text{ mmHg} = 7,64 \text{ mmHg}^{-1}$$

für die linke ACM. Die VMR als Mittelwert zwischen rechter und linker ACM beträgt $8,10 \text{ mmHg}^{-1}$.

3.5 Statistik

Normal und nicht-normal verteilte Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung bzw. als Median [95% Konfidenzintervall] angegeben. Der ungepaarte t-Test diente dem Vergleich von normal verteilten Daten, während der Mann-Whitney-U-Test für die nicht-normal verteilten Daten benutzt wurde. Häufigkeitsverteilungen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test miteinander verglichen. Students't-Test und die lineare Regressionsanalyse wurden zur Evaluation der Reproduktivität herangezogen. Zur Bestimmung, ob nicht-selektive β -Blocker, ACE-Hemmer, Calcium-Antagonisten oder Nitrate die Studienergebnisse beeinträchtigen, wurde die zerebrale Reservekapazität derjenigen Patienten, die diese Medikamente erhielten, mit den übrigen verglichen. Der Einfluß von Alter, Geschlecht, LVEDP, LVEF und Medikation auf die zerebrale Reservekapazität wurde mit der multivariablen Regressionsanalyse geprüft. Schließlich wurde mittels linearer Regressionsanalyse die Abhängigkeit von zerebraler Reservekapazität und LVEF untersucht. Das Signifikanzniveau betrug $p < 0,05$.