

Aus der Universitätsklinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin Tübingen

Abteilung Kinderheilkunde III mit Poliklinik

Ärztliche Direktorin: Professor Dr. I. Krägeloh-Mann

**Altersabhängigkeit der Hirndurchblutung im
Erwachsenenalter:
Eine farbduplexsonographische Studie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Christian Olav Ruge

aus Stuttgart

2002

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Schöning

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. T. Nägele

*Amika und für Felicia für
Hike für Felicia für*

Inhalt:

1. Einleitung.....	5
1.1. Vom Doppler-Effekt zur Duplexsonographie	5
1.2. Grundsätze von Hämodynamik und dopplersonographischer Signalanalyse	7
1.3. Methoden der quantitativen Hirndurchblutungsmessung	12
1.4. Ziel der Arbeit	14
2. Material und Methoden	15
2.1. Probandenkollektiv und Untersuchungsplan	15
2.2. Untersuchungsablauf und Gerätebeschreibung	16
2.2.1. Farbkodierte Duplexsonographie der großen Halsgefäße.....	16
2.2.2. Flussgeschwindigkeiten und Parameter des Dopplerspektrums	18
2.2.3. Hirndurchblutungsmessung.....	19
2.3. Statistische Auswertung	20
3. Ergebnisse.....	21
3.1. Ergebnisse der Untersuchung der gesamten Probandengruppe und in den Altersgruppen von 20-39, 40-59 und 60-85 Lebensjahren	21
3.1.1. Flussgeschwindigkeiten, Parameter des Dopplerspektrums und Flussvolumina der großen Halsarterien.....	21
3.1.2. Messung der Gesamthirndurchblutung	40
4. Diskussion.....	42
4.1. Farbkodierte Duplexsonographie und Volumetrie der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien bei Erwachsenen	42
4.1.1. Flussgeschwindigkeiten und Parameter des Dopplerspektrums der großen Halsarterien im Erwachsenenalter und ihre altersabhängigen Veränderungen.....	42
4.1.2. Flussvolumenbestimmung in den großen Halsarterien.....	48
4.1.3. Hirndurchblutungsmessung.....	57
4.3. Schlussfolgerung und Ausblick	68
5. Zusammenfassung.....	70
6. Literaturverzeichnis.....	72
7. Abkürzungsverzeichnis.....	82
Danksagung	83
Lebenslauf	84

1. Einleitung

1.1. Vom Doppler-Effekt zur Duplexsonographie

Für medizinische Diagnostik wird sogenannter Ultraschall von 2 bis 20 MHz in kurzen Impulsen ausgesandt, nach Reflexion an verschiedenen Gewebestrukturen wieder empfangen und dann zu Sonographiebildern verarbeitet.

Die Frequenz von Schallwellen ändert sich, wenn sich Sender und Empfänger relativ zueinander bewegen. Ein aus dem Alltag bekanntes Beispiel dafür ist das akustische Phänomen eines mit lauter Sirene vorbeifahrenden Krankenwagens: Bei seinem Herannahen hören wir ein stark anschwellendes, hochfrequentes Sirenengeräusch, bewegt er sich von uns weg, klingt das Sirenengeräusch viel tiefer. Christian Doppler [28] beschrieb diese für alle Wellen geltende Erscheinung 1843 mathematisch, sie wurde nach ihm Doppler-Effekt benannt.

Dieser Doppler-Effekt gilt auch, wenn die gesendeten Schallwellen eigentlich an einer bewegten Struktur reflektierte Wellen sind. So wird das Doppler-Prinzip seit etwa 40 Jahren auch in der medizinischen Sonographiediagnostik angewandt: 1957 benutzte SATUMORO die Dopplersonographie zur Strömungsmessung am Herzen [123]; 1961 wurde von FRANKLIN die Blutflussgeschwindigkeit mittels Analyse der ermittelten Frequenzverschiebung (Doppler-Shift) beschrieben [41]. Im Jahre 1967 stellte MC LEOD ein Gerät vor, das neben der Geschwindigkeit der Strömung auch ihre Richtung erfaßte [94].

Diese ersten Doppler-Anwendungen wurden mit der sogenannten „*continuous-wave*“-Technik durchgeführt: Dabei sendet ein Piezo-Kristall ständig Schallwellen aus, die nach Reflexion an den strömenden Blutzellen von einem anderen Piezo-Kristall wieder empfangen werden. Die Relativgeschwindigkeit der Blutzellen ist dabei proportional zur Frequenzverschiebung von

ausgesendetem und reflektiertem Schall. Innerhalb der Reichweite des Schallkegels können alle bewegten Reflektoren gemessen werden, jedoch nicht die Tiefe, in der sie geortet werden.

Die Weiterentwicklung dieser Technik [3] führte zum „*pulsed-wave*“-Verfahren (auch „PW-Doppler oder „Range-gated“-Doppler), bei dem ein einzelner Kristall zugleich Sender und Empfänger ist. Für Bruchteile von Sekunden wird ein Tor („gate“) geöffnet und Ultraschall ausgesendet. Nach einem kurzen Intervall öffnet sich das gate erneut und empfängt den am Messort reflektierten Schall. Da die Öffnungsdauer des Sender/Empfängertores variiert werden kann, ist es möglich, die Messtiefe sowie die Größe des Messbereichs exakt festzulegen (Vgl. Abb. 1).

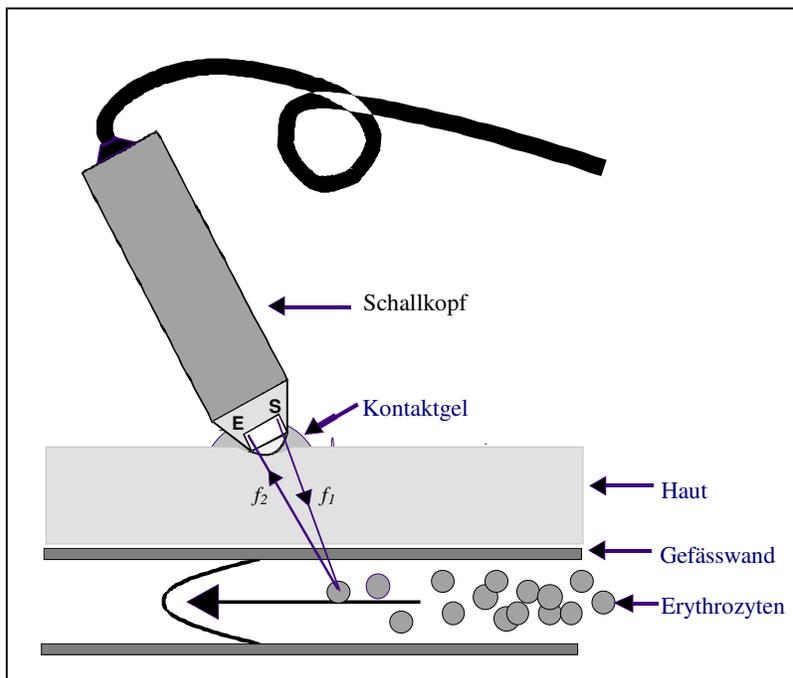


Abb.1 Prinzip der Dopplersonographie: Von einem im Schallkopf eingebauten piezoelektrischen Element (S) werden Ultraschallwellen mit der Frequenz f_1 ausgesendet. Sie werden an den mit der Geschwindigkeit V fließenden Erythrozyten reflektiert und gelangen mit nun veränderter Frequenz f_2 zurück zum Schallkopf. Beim PW-Doppler werden sie vom gleichen piezo-Element empfangen, beim CW-Doppler von einem zweiten piezoelektrischen Element (E). Das Dopplergerät berechnet die Differenz der beiden Dopplerfrequenzen (f_1 minus f_2), welche als akustisches Signal wahrgenommen werden, oder als Frequenz-Zeit-Spektrum aufgezeichnet werden kann.

Anfang der 1970-er Jahre wurde die „*Duplexsonographie*“ [4] eingeführt: Über die zweidimensionale sonographische Darstellung von Blutgefäßen im B-mode (Brightness-mode) wird ein

„*pulsed-wave*“-Doppler-Messvolumen projiziert und Flussgeschwindigkeit und Flussrichtung analysiert. Neben der genauen Kenntnis des Untersuchungsortes konnte nun auch der Winkel θ zwischen Dopplerstrahl und der Verlaufsachse des untersuchten Gefäßes bestimmt und damit exakte Flussgeschwindigkeiten berechnet werden (s. Kap. 1.2.).

Ein weiterer Entwicklungsschritt war die *Farbdopplersonographie* („Angiodynographie“, „Color flow mapping“, „Color Doppler imaging“). Hierbei werden viele Doppler-Messvolumina über einen frei wählbaren Ausschnitt des B-Bildes gelegt. Diese messen die mittleren Frequenzverschiebungen in ihrem Bereich, welche dann in einen Farbcode umgesetzt und über das B-Bild projiziert werden. Vereinbarungsgemäß werden Flussverschiebungen auf den Schallkopf zu rot, solche in Gegenrichtung blau dargestellt. Je nach Geschwindigkeit des Blutes ändert die Farbe ihre Intensität. Mit dieser Methode allein können Flussgeschwindigkeiten jedoch nur qualitativ bestimmt werden.

Die Kombination aus farbiger Darstellung und quantitativer Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeit wurde mit der „*farbkodierten Duplexsonographie*“ möglich: An einer beliebigen Stelle eines farbdopplersonographisch dargestellten Gefäßes wird ein separates Doppler-Messvolumen gelegt und wie beim PW-Doppler- bzw. Duplexverfahren ausgewertet. Das erhaltene Frequenz-Zeit-Spektrum, die sogenannte Spektraldopplerkurve, wird dann auf dem Bildschirm eingeblendet. Da mit diesem Verfahren eine Winkelkorrektur möglich ist, können aus den gemessenen Frequenzverschiebungen genaue Flussgeschwindigkeiten berechnet werden.

1.2. Grundsätze von Hämodynamik und dopplersonographischer Signalanalyse

Man kann sich die Strömung von Flüssigkeiten in Röhren wie laminare Schichten vorstellen, die immer den gleichen Abstand zur Gefäßwand haben und sich tangential gegeneinander

verschieben. Dazu muss die zwischen den einzelnen Schichten bestehende innere Reibung, die Viskosität, überwunden werden. Wenn Flüssigkeit in einer Röhre einer Druckdifferenz ausgesetzt wird, verschieben sich die zylindrisch angeordneten Flüssigkeitsschichten teleskopartig in Richtung des abnehmenden Druckes, wobei sich die der Gefäßwand anhaftenden Schichten relativ langsam bewegen, im Gegensatz zu den schnelleren mittleren Schichten (Abb. 2a).

Nach dem Gesetz von *Hagen-Poiseuille*:
$$I = \frac{\Delta P \cdot r^4 \cdot \pi}{8 \cdot \eta \cdot l}$$

ist der Volumenstrom I proportional zum Druckgefälle ΔP und zur vierten Potenz des Radius und umgekehrt proportional zur Viskosität η und zur Länge des Rohres. Das Gesetz gilt eigentlich nur für kreisrunde Röhren und Flüssigkeiten mit konstanter Viskosität und laminarer Strömung, in grober Annäherung ist es auch für die intraarterielle *pulsatile Blutströmung* anwendbar. Das Flussvolumen eines Gefäßes lässt sich näherungsweise aus dem Produkt der Querschnittsfläche des Gefäßes mit der mittleren Fließgeschwindigkeit des Blutes berechnen. Die Flussgeschwindigkeit setzt sich aus dem Mittelwert aller innerhalb des parabolischen Strömungsprofils herrschenden Geschwindigkeiten zusammen. Bei langsamer gerader Strömung fließen die Flüssigkeitsschichten nahezu gleich schnell nebeneinander und das Strömungsprofil ist relativ flach, wogegen es bei stärkerer Strömung immer steiler wird (Abb. 2b) und es auch zum Auftreten von Turbulenzen kommen kann. Turbulenzen bilden sich auch an Gefäßkrümmungen, wobei es zu Ablösungszonen und Sekundärströmungen im Bereich der Innenkurve kommt, während die Flüssigkeitsschichten im Bereich der Außenkurve zunächst geradeaus weiter fließen (Abb. 2c). Ebenso treten an Gefäßgabelungen schraubenartige und verwirbelte Strömungen auf (Abb. 2d). An Gefäßengstellen beschleunigen die mittleren Flüssigkeitsschichten, und die randständigen Flüssigkeitsschichten verschieben sich nach lateral und retrograd unter Wirbelbildung (Abb. 2e). So liegt bei turbulenter Strömung ein sehr breites Strömungsprofil vor.

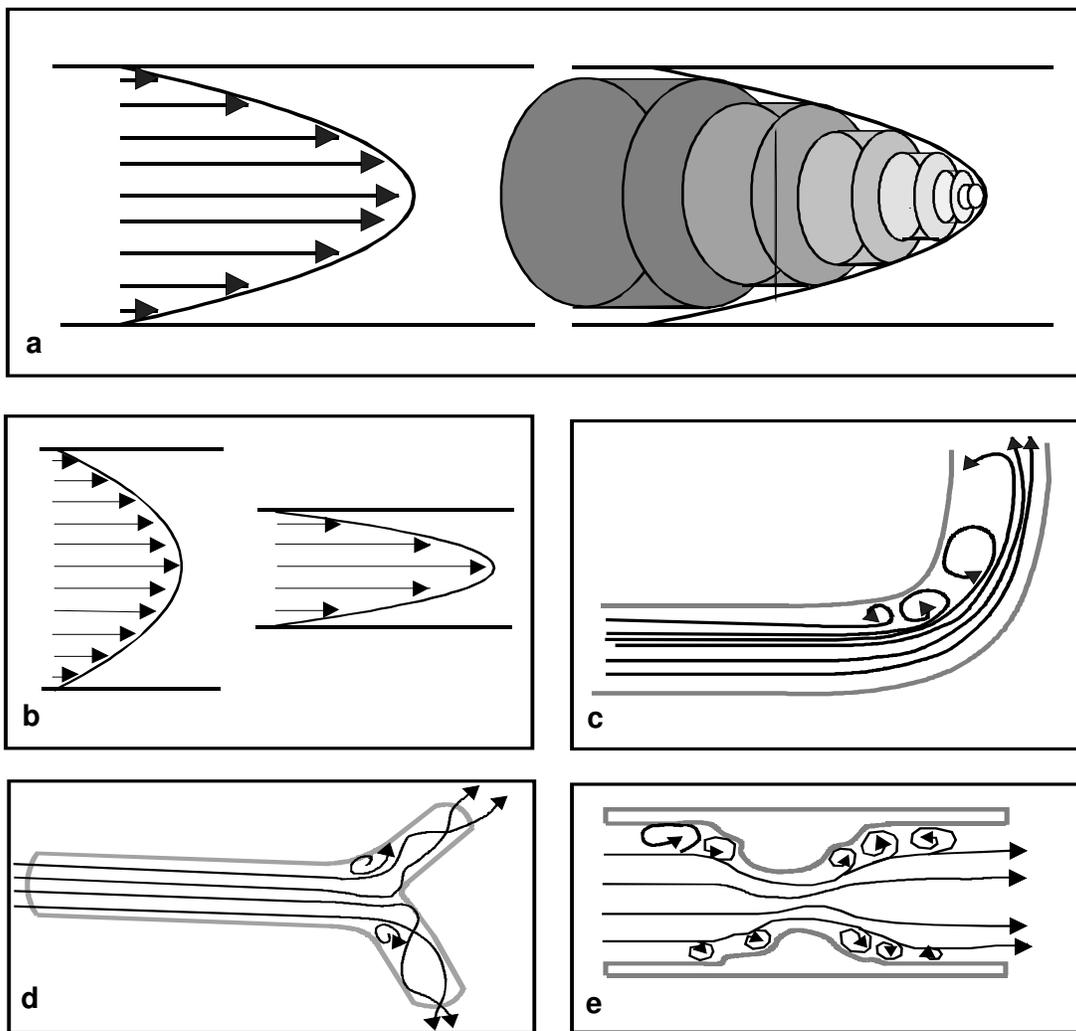


Abb. 2 a-e: Schematische Darstellung intravasaler Strömungsprofile a) normales Strömungsprofil, Flüssigkeitsschichten verschieben sich teleskopartig. b) Langsame Strömung in weiten, schnelle Strömung in engen Gefäßen. c) Sekundärströmungen und Ablösungszonen an einer Gefäßbiegung. d) Schraubenartige und verwirbelte Strömung an einer Gefäßgabelung. e) Wirbelbildung an einer Gefäßengstelle.

Innerhalb durchströmter Blutgefäße gibt es also eine Vielzahl unterschiedlicher Blutgeschwindigkeiten. Diese exakt zu erfassen und einer Auswertung zugänglich zu machen ist die Aufgabe eines Dopplergerätes. Das Dopplergerät zerlegt mittels eines schnellen Rechenverfahrens, der Fast-Fourier-Transformation, die erfassten Dopplersignale in ihre verschiedenen Frequenzen und trägt sie (auf der y-Achse) gegen die Zeit (auf der x-Achse) auf. Die Zeitachse ist in konstante kleinste Zeitintervalle unterteilt, und die in diesen Zeitintervallen erfassten Frequenzen werden vom Computer fortlaufend in Echtzeit in eine abgestufte Skala von Grauwerten

unterschiedlicher Intensität übersetzt und ihren Zeitintervallen zugeordnet. Dabei werden besonders häufig auftretende Frequenzen heller abgebildet als seltenere Frequenzen (Abb. 3).

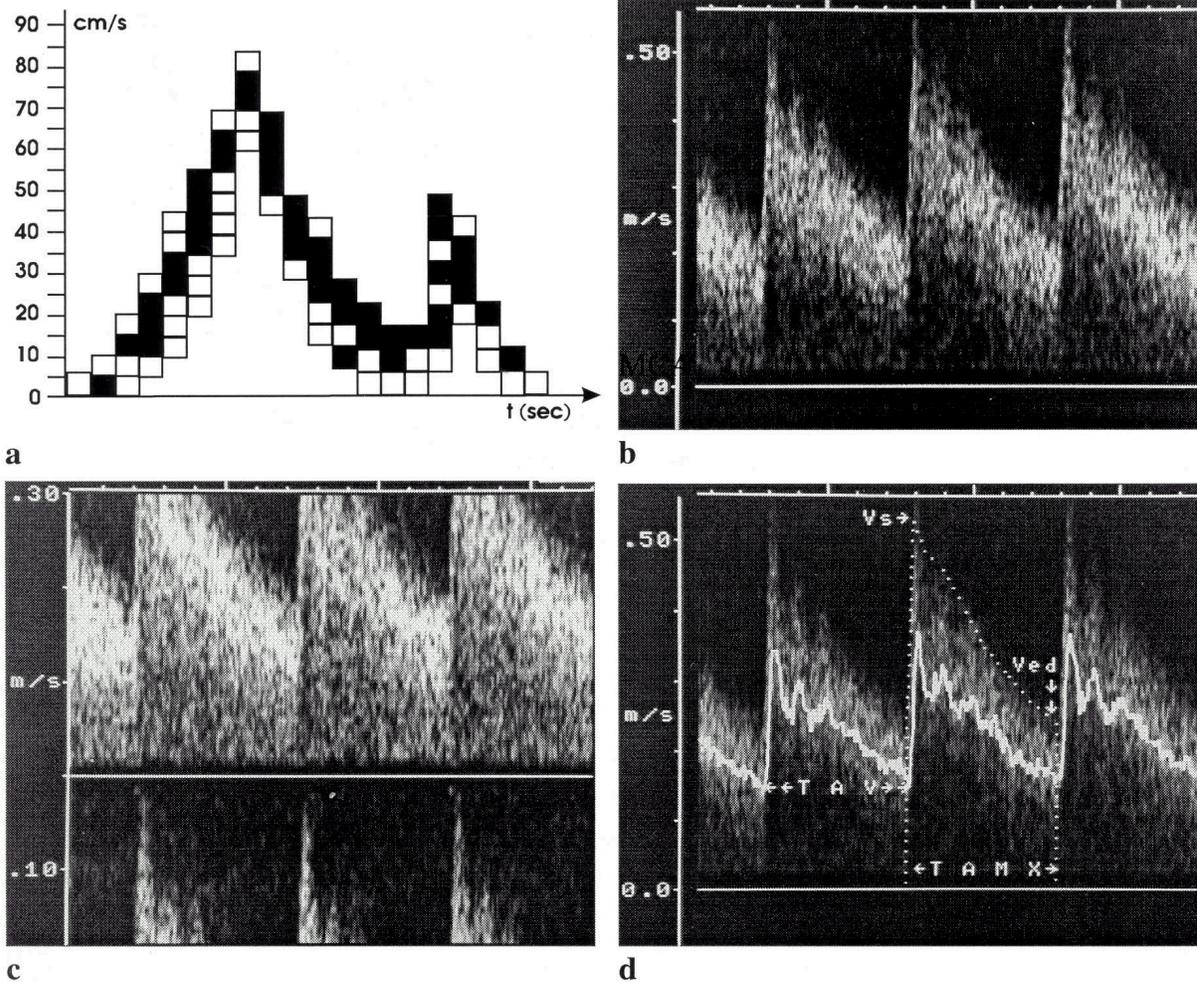


Abb. 3 a-d) Dopplersonographische Signalanalyse: a) Schematische Darstellung der Fast-Fourier-Transformation: das Dopplerspektrum ist in einzelne Frequenzkomponenten zerlegt, die je nach Häufung ("Amplituden") heller oder dunkler dargestellt werden. b) Normales Frequenz-Zeit-Spektrum der A. carotis interna mit ausgeglichenem Strömungsprofil. Oberhalb der Grundlinie liegt ein sog. "systolisches Fenster", ein dunkler Bereich, der normalerweise frei bleibt. c) "Aliasing"-Phänomen: der Geschwindigkeitsbereich der Dopplerskala wird von im Gefäß auftretenden Spitzengeschwindigkeiten überschritten und die Maximalwerte deshalb fälschlicherweise unter der Nulllinie abgebildet. Im Farbdoppler-Modus kommt es in diesem Fall zu Farbumschlägen. d) Auswertung des Frequenz-Zeit-Spektrums: V_s und V_{ed} können abgelesen werden, TAMX wird durch Integration der gepunkteten Hüllkurve der maximalen Flussgeschwindigkeiten, TAV durch Integration der vom Gerät berechneten Linie der mittleren Flussgeschwindigkeiten bestimmt (Zitiert aus: "Hirndurchblutungsmessung mittels farbkodierter Duplexsonographie extra- und intrakranieller Arterien bei Kindern und Erwachsenen: Methodenbeschreibung, Erstellung altersbezogener Normwerte und klinische Anwendung", Martin Schöning, Tübingen 1995).

Es ist wichtig, dass das Messvolumen des PW-Dopplers die gesamte Breite des Gefäßes bedeckt. Würden z.B. nur die Dopplersignale aus dem mittleren Gefäßbereich erfasst, erhielte man falsch hohe Werte für das Geschwindigkeitsprofil, umgekehrt verhielte es sich bei einer Position des Messvolumens am Gefäßrand. Größer als der Querschnitt des untersuchten Gefäßes darf das Messvolumen allerdings auch nicht sein, da sonst Flusssignale anderer Gefäße mitgemessen würden. Fluss in Richtung der Messsonde wird per definitionem im Grauskalencode auf dem Bildschirm nach oben, solcher in entgegengesetzter Richtung nach unten aufgetragen. Das sogenannte „Aliasing“-Phänomen (Abb. 3c) tritt auf, wenn die tatsächliche Geschwindigkeit der Blutzellen den Meßbereich der Schallsonde überschreitet: In der Spektraldopplerkurve werden zu hohe Frequenzspitzen abgeschnitten und am unteren Kurvenrand im entgegengesetzten Geschwindigkeitsbereich „eingefaltet“; im Farbdopplerbild schlägt die Farbe an der Stelle der höchsten Geschwindigkeit in der Gefäßmitte um, was aussieht, als ob das Blut nun in Gegenrichtung fließen würde. Man gibt deshalb diejenige Grenzfrequenz, die noch sicher vom Meßgerät registriert wird, mit der halben Pulsrepetitionsfrequenz (Abtastfrequenz, d.h. der Frequenz mit der das PW-Dopplergerät zwischen Senden und Empfangen wechselt) des Dopplergerätes an (NYQUIST-Theorem).

Mit Hilfe der Dopplergleichung werden die gemessenen relativen Flussgeschwindigkeiten in winkelnormierte absolute Flussgeschwindigkeiten umgerechnet:

$$V = \frac{fd \cdot c}{2 \cdot fo \cdot \cos \theta}$$

Dabei ist:

- V die gemessene winkelnormierte Flussgeschwindigkeit,
- fd die vom Schallkopf gemessene Frequenzverschiebung,
- c die Geschwindigkeit der Ultraschallwellen im Gewebe,
- fo die Sendefrequenz des Transducers und
- $\cos \theta$ der Kosinus des Beschallungswinkels.

Der Faktor 2 im Nenner steht für den doppelten Weg des Schallstrahles vom Transducer zur Messstelle und zurück. Idealerweise beträgt der Beschallungswinkel 0 Grad, d.h., dass das Gefäß parallel zum eingesendeten Schallstrahl verläuft. Dann entspricht die gemessene Frequenzverschiebung der tatsächlichen Flussgeschwindigkeit und der Kosinus θ beträgt 1.0. Bei 30 Grad beträgt er 0.87, bei 60 Grad 0.5, bei 90 Grad 0.0. Das bedeutet, dass bei einem Einstrahlwinkel von z.B. 60 Grad die Flussgeschwindigkeit ohne Winkelkorrektur nur die Hälfte des realen Wertes beträgt. Daraus geht auch hervor, dass die Winkelkorrektur bei höheren Beschallungswinkeln sehr genau sein muss: Bei einem fälschlicherweise mit 30 Grad gemessenen Winkel von tatsächlich 35 Grad ergibt sich eine um 5% zu niedrige Geschwindigkeit, bei einem irrtümlich mit 65 Grad bestimmten Winkel von eigentlich 70 Grad unterschätzt man die wahre Flussgeschwindigkeit bereits um 21%! Der Beschallungswinkel sollte daher so klein wie möglich gehalten werden und die Messung an einer möglichst geraden Gefäßstelle erfolgen, um Messfehler durch Verwindung des Gefäßverlaufes auszuschließen.

Das Flussvolumen innerhalb eines Blutgefäßes wird schließlich aus dem Produkt der winkelkorrigierten, mittleren-gewichteten Flussgeschwindigkeit (time-averaged velocity, TAV) mit der Querschnittsfläche A des Gefäßes (s. a. 2.2.3.) berechnet. Dazu wird der Gefäßdurchmesser d im B-Bild ausgemessen. Unter der Voraussetzung, dass d kreisrund ist, wird die Querschnittsfläche errechnet: $A = (d/2)^2 \cdot \pi$.

1.3. Methoden der quantitativen Hirndurchblutungsmessung

So wie für seine Gehirngröße interessiert sich der Mensch auch für seine Gehirndurchblutung. Nur ist diese viel schwieriger quantitativ zu bestimmen, da dies ja nur indirekt in vivo geschehen kann: 1948 konnten KETY und SCHMITT [67] erste Normwerte der Hirndurchblutung bei Erwachsenen mit 54 ± 12 ml/min pro 100 ml Gehirnvolumen angeben: Sie ließen Lachgas (Stickoxydul, N_2O) inhalieren und maßen kontinuierlich dessen Konzentration in den großen Hirnarterien und -venen ab Inhalationsbeginn, bis es zu einem Konzentrationsausgleich durch

ein sich einstellendes Fließgleichgewicht zwischen N₂O-Aufnahme und N₂O-Abgabe des Gehirns gekommen war. Die gesamte N₂O-Aufnahme des Hirngewebes in dieser Zeit entspricht dem Integral der arteriovenösen N₂O-Konzentrationsdifferenz über diese Zeit multipliziert mit dem Blutfluß. So kann indirekt auf die Gesamthirndurchblutung geschlossen werden.

Diese Methode wurde mit ⁸⁵Krypton und ¹³³Xenon weiter verfeinert und erweitert [3,56,73]. In den 1980iger Jahren gelang mit der *Single-photon-emission-tomography* (SPECT) [75] und der *Positron-emission-tomography* (PET) [40] die dreidimensionale Darstellung und quantitative Auswertung der Hirndurchblutung. Die PET-Untersuchung ist ideal für die Untersuchung der regionalen Hirndurchblutung, wegen des hohen technologischen und kostenintensiven Aufwandes aber nicht für Verlaufskontrollen geeignet.

Später kamen die sogenannte „Xenon-enhanced“ *computer Tomography* (Xe-CT) [10,44,61], die *Near-infrared-Spectroscopy* und seit den 1990-iger Jahren verschiedenen NMR- Techniken wie die *Perfusions-NMR* [33, 31, 117, 133], die *time-of-flight-NMR* (TOF) [31], sog. *Phasenkontrast-MR-Angiogramme* (PC-MRA, oder PC-MRI, *phase-contrast magnetic resonance imaging*) [16, 108, 63, 30] hinzu. Alle diese Verfahren sind relativ teuer, aufwendig, teilweise mit der Verabreichung radioaktiver Substanzen verbunden und außerdem nicht bettseitig einsetzbar.

Mit der *farbkodierten Duplexsonographie* wurde ein Verfahren zur Messung der Hirndurchblutung entwickelt, das dagegen nach derzeitigem Wissensstand frei von unerwünschten Nebenwirkungen ist, nicht in den Körper eingreift, rasch durchführbar und jederzeit am Krankenbett einsetzbar ist. Daher ist das Interesse groß, die Reliabilität, Validität und Normalwertverteilungen dieses Untersuchungsverfahrens zu untersuchen: Erste Untersuchungsergebnisse zur Bestimmung der Hirndurchblutung mittels Untersuchung der Aa. carotides communis, Aa. carotides interna et externa, sowie der Aa. vertebrales wurden von SCHÖNING et al. 1994 publiziert [129]. 1996 untersuchten SCHÖNING und HARTIG die Altersabhängigkeit der Gesamthirndurchblutung von der Kindheit zum Erwachsenenalter [131]. In einer von SCHÖNING und SCHEEL 1996 durchgeführten Studie [130] konnte eine gute Intra- und

Interobserver Reproduzierbarkeit bei der Messung der Hirndurchblutung festgestellt werden, vergleichbar mit anderen etablierten Verfahren wie z.B. PET [89].

1.4. Ziel der Arbeit

Die bettseitige Messung der Hirndurchblutung kann bedeutsam sein bei neurologischen oder neurochirurgischen Patienten (zur Diagnostik und Verlaufskontrolle von Durchblutungsstörungen des Gehirns, z.B. bei arteriovenösen Angiomen oder Gefäßverschlüssen) sowie bei Neurointensivpatienten. Um einen gemessenen Wert im klinischen Alltag beurteilen zu können, ist die Kenntnis der Normalwerte für die untersuchten Parameter in einer definierten, gesunden Population von größter Wichtigkeit. Erkrankungen des zerebralen Gefäßsystems, wie z.B. Schlaganfälle, treten meist im höheren Lebensalter auf. Für die Durchblutung des Gehirns älterer Erwachsener fehlen bisher CBFV-Referenzwerte. In einer von SCHÖNING et al. 1994 durchgeführten CBFV-Studie an Erwachsenen lag das Durchschnittsalter bei 35 Lebensjahren, der älteste Proband war 63 Jahre alt [129].

Ziel dieser Arbeit ist nun:

- 1.) Die Erhebung von Referenzwerten für die Gesamthirndurchblutung im gesamten Erwachsenenalter in einem Altersbereich von 20 bis 85 Jahren durch Bestimmung des Flussvolumenanteils der hinteren Zirkulation (vertebrobasiläres System) und des vorderen Hirnkreislaufs (Innere Karotiden) an der Gesamthirndurchblutung, sowie die Untersuchung der gemessenen Hirndurchblutungswerte auf Alters- und Geschlechtsabhängigkeit.
- 2.) Referenzwerte für intravasale Flussgeschwindigkeiten, Gefäßdurchmesser, Parameter des Dopplerspektrums und Flussvolumina für die großen extrakraniellen Arterien (die Aa. carotides communis, die Aa. carotides externae, die Aa. carotides internae sowie die Aa. vertebrales) zu schaffen.

2. Material und Methoden

2.1. Probandenkollektiv und Untersuchungsplan

In der Zeit von November 1997 bis Dezember 1998 wurde in einer prospektiven Studie an 78 Probanden im Altersbereich von 20-85 Jahren die Durchblutung der Aa. carotides communes, Aa. carotides internae, der Aa. carotides externae und der Vertebralarterien mittels farbkodierter Duplexsonographie untersucht. Um eine möglichst gleichmäßige Altersverteilung zu gewährleisten, wurden Altersklassen von jeweils einem Jahrfünft mit je drei Frauen und drei Männern gebildet¹. Anamnestisch war bis auf einen Probanden mit einer milden, medikamentös eingestellten, arteriellen Hypertonie bei keinem der Probanden zum Zeitpunkt der Untersuchung eine zerebrovaskuläre, kardiologische oder hämatologische Erkrankung bekannt, es wurden keine Medikamente zur Behandlung kardiovaskulärer oder neurologischer Erkrankungen eingenommen und es bestanden zum Untersuchungstermin keine Beschwerden. Sonographisch wurden Plaques im Bereich des Bulbus caroticus ausgeschlossen. Auf eine körperliche Untersuchung sowie auf die Erhebung von Laborparametern wurde verzichtet, um bei den Probanden eine größere Akzeptanz für die Teilnahme an der Untersuchung zu erreichen.

Vor Beginn der Untersuchung wurden die Probanden ausführlich über Art und Ablauf der Untersuchung aufgeklärt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt.

¹ In die weibliche Probandengruppe zwischen 81-85 Lebensjahren wurde ausnahmsweise eine 87-jährige Probandin aufgenommen

2.2. Untersuchungsablauf und Gerätebeschreibung

2.2.1. Farbkodierte Duplexsonographie der großen Halsgefäße

Die Untersuchung der Probanden für die Normalwertestudie fand in einem abgedunkelten Raum statt. Anwesend waren dabei ein Untersucher² und ein Assistent³. Während der Untersuchung lagen die Probanden auf dem Rücken mit leicht überstrecktem Kopf. Der Untersuchung der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien ging eine transkraniale duplexsonographische Untersuchung der basalen Hirnarterien voraus, die aber nicht Gegenstand dieser Arbeit ist und auf die deshalb in diesem Rahmen nicht weiter eingegangen werden soll.

Es wurde ein Ultraschallgerät 128 XP/10 der Firma Acuson verwendet. Es besteht aus einem elektronischen Scanner (Analog-Digital-Hybrid-Ultraschallcomputer) mit je 128 aktiven Sender- und Empfängerkanälen, die voneinander unabhängig programmiert sind und mit hoher Geschwindigkeit nacheinander geschaltet werden. Dabei wird mit einem Teil der Kristalle ein Ultraschallbild erzeugt, die übrigen Kristalle werden für das duplexsonographische, bzw. das farbdopplersonographische Verfahren verwendet. Zur Untersuchung der extrakraniellen Gefäße diente ein Linearschallkopf (L7384) mit 7.0 MHz Sendefrequenz und einer 38 mm großen Öffnung. Es wurden beiderseits nacheinander in meist gleicher Reihenfolge die A. carotis communis (CCA), die A. carotis interna (ICA), die A. carotis externa (ECA) und die A. vertebralis (VA) untersucht (Abkürzungen aus dem Englischen, entsprechend dem wissenschaftlichen Sprachgebrauch).

Untersuchungsablauf: Zunächst wurde der Schallkopf längs zur Verlaufsachse der Halsgefäße auf den Hals gesetzt und die CCA an einer Stelle etwa 1.5 cm unterhalb des Carotisbulbus aufgesucht und im B-Mode im vergrößerten Bildausschnitt dargestellt. Über das B-Bild der

² Dr. Peter Scheel, in wenigen Fällen Dr. Martin Schöning; beide Universitäts- Kinderklinik Tübingen

³ der Autor der vorliegenden Arbeit

Arterie wurde ein farbdopplersonographisch erzeugtes farbiges Bild des intravasalen Flusses gelegt. Flussverschiebungen können dopplersonographisch genauer erfasst werden, wenn Schallrichtung und Gefäßverlauf einen möglichst kleinen Winkel bilden. In dem in der vorliegenden Studie verwendeten Schallkopf konnte der Schallstrahl um 20° gekippt aus der Schallkopfebene abgestrahlt werden. Damit wurde bei den meist nahezu parallel zur Hautoberfläche verlaufenden Gefäßen ein um 20° geringerer Einstrahlwinkel erreicht. Die Amplitude der Farbdopplerskala wurde zur besseren Erfassung etwaiger Strömungsturbulenzen knapp oberhalb der Nyquist-Grenze eingestellt.

Für die Messung wurde versucht, das Gefäß an einer Stelle mit einem möglichst geradlinigen Gefäßverlauf darzustellen, um Verwindungen in der dritten Dimension auszuschließen. Der Winkel zwischen einfallendem Schallstrahl und Gefäßachse wurde so genau wie möglich bestimmt. Das Bild wurde über einige Pulszyklen beobachtet und während der Diastole eingefroren. Der Gefäßdurchmesser wurde als größter Abstand der parallel verlaufenden inneren Grenzflächen des Gefäßes (Intima) möglichst in der Mitte des Gefäßes ausgemessen. An der gleichen Stelle wurde ein Doppler-Frequenz-Zeit-Spektrum ermittelt, über einige Herzzyklen beobachtet und bei über 5 Zyklen stabilem Signalverlauf „eingefroren“. Aus dieser Spektraldopplerkurve wurden nun die winkelkorrigierten Flussgeschwindigkeiten V_s , V_{ed} , TAV und TAMX bestimmt. Bei der Auswertung wurden daraus die Parameter der Wellenform RI und PI berechnet (s. 2.2.2.).

Die übrigen Halsarterien wurden in gleicher Weise untersucht. Für die Darstellung der ECA wurde der Schallkopf von der vorherigen Position aus einige Zentimeter nach kranial bewegt, bis der Karotisbulbus mit der Aufgabelung der CCA in die ICA und ECA im B-Mode zu sehen war. Dann wurde er 1.0-1.5 cm oberhalb des Bulbus unter visueller Kontrolle leicht nach medial und nach vorn gedreht, bis nur noch die ECA zur Darstellung kam, die in ihrem Anfangsverlauf meist medial und ventral der ICA verläuft. Entsprechend konnte die ICA durch vorsichtiges Drehen des Transducers nach lateral dargestellt werden. Die VA liegt dorsal der CCA und verläuft durch die Foramina processus transversi der Halswirbel nach apikal. Sie ist sonographisch als echoarme Struktur mit echoreichem Rand zwischen den ebenfalls echoge-

nen Wirbelkörpern zu erkennen. Zu ihrer Untersuchung wurde zunächst die CCA aufgesucht und der Schallkopf etwas nach lateral geneigt.

Es wurden zuerst die Gefäße der einen Halsseite, dann die der anderen Halsseite untersucht und bei jeder Gefäßuntersuchung zur Dokumentation ein Schwarz-weiss-Bild des gesamten Bildschirminhaltes mit einem Printer der Firma Sony ausgedruckt. Alle erhobenen Werte und etwaige Auffälligkeiten oder Anomalitäten wurden auf einem Formblatt protokolliert. Für den Gefäßdurchmesser, den Einstrahlwinkel und die winkelkorrigierte mittlere gewichtete Flussgeschwindigkeit (TAV) wurden Doppelmessungen durchgeführt. Die gesamte duplexsonographische Untersuchung der Halsgefäße dauerte etwa 20 bis 30 Minuten⁴.

2.2.2. Flussgeschwindigkeiten und Parameter des Dopplerspektrums

Folgende winkelkorrigierten Flussgeschwindigkeiten des aufgezeichneten Frequenz-Zeit-Spektrums wurden am Monitor aufgezeichnet und notiert:

- Die maximale systolische Flussgeschwindigkeit (**V_s**).
- Die maximale enddiastolische Flussgeschwindigkeit (**V_{ed}**).
- Die zeitlich gewichtete, mittlere Maximalgeschwindigkeit, „*time averaged maximum velocity*“ (**TAMX**), die den Mittelwert aller Frequenzmaxima während eines Herzzyklus darstellt und als Integral aller Maximalwerte über die Zeit bestimmt wird.

⁴ Geräteeinstellung: Folgende Geräteeinstellungen wurden für die Untersuchung der Halsgefäße gewählt:

- Im Farbdoppler-Modus: Schallintensität: 78mW/cm²; Preprocessing 1; Persistence 2; Postprocessing V4; Gate 1; Farbfilter 2.
- Im PW- Doppler-, bzw. Farbduplex-Modus: Schallintensität: 420mW/cm²; log compressing 30 dB; Wandfilter 125 Hz; Postprocessing Stufe D.

- Die mittlere gewichtete Flussgeschwindigkeit, „*time averaged velocity*“ (**TAV**). Sie entspricht der mittleren Geschwindigkeit aller sich bewegenden zellulären Elemente des Blutes während eines Herzzyklus und wird durch Integration der Mittelwertkurven aller Geschwindigkeitsmittelwerte über die Zeit berechnet (in der vorliegenden Studie über drei Herzzyklen).

Aus den Flussgeschwindigkeiten wurden folgende Parameter berechnet:

- Der Resistance-Index nach GOSLING und KING [45]: $RI = (V_s - V_{ed}) / V_s$. Er entspricht dem Verhältnis der Amplitude zwischen systolischer und enddiastolischer Maximalgeschwindigkeit zur systolischen Maximalgeschwindigkeit.
- Der Pulsatility-Index nach POURCELOT [114]: $PI = (V_s - V_{ed}) / TAV$, der sich aus dem Quotienten der Pulsamplitude und der zeitlich gewichteten, mittleren Maximalgeschwindigkeit berechnet und wie der RI als ein Maß für den peripheren Gefäßwiderstand gilt.

2.2.3. Hirndurchblutungsmessung

Aus TAV und dem Gefäßdurchmesser (d) wurden über die Formel $FV = TAV \cdot (d/2)^2 \cdot \pi$ die intravasalen Flussvolumina aller am Halse untersuchten Arterien, also für A. carotis communis, A. carotis interna, A. carotis externa und A. vertebralis, beiderseits berechnet. Die Parameter der Wellenform RI und PI (s. 2.2.2.) wurden später bei der Auswertung aus den Messwerten für die Flussgeschwindigkeiten errechnet. Aus der Summe der Flussvolumina beider Aa. carotides internae und beider Vertebralarterien ergab sich die Gesamthirndurchblutung (CBFV, cerebral blood flow volume) in ml/min.

2.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung des Datenmaterials wurde mit den Statistikprogrammen „Statistical Analysis Systems“ (SAS), Version 7.04 sowie „JMP“, Version 3.1.6.2. des SAS-Institutes, Cary, North Carolina, USA, durchgeführt. Alle ermittelten Messwerte und Parameter und deren Seitendifferenzen sind mit Mittelwert, Standardabweichung und Streubereich angegeben.

Die Ergebnisse der durchgeführten statistischen Tests werden durch Angabe der errechneten zweiseitigen p-Werte (nicht adjustiert für multiples Testen) diskutiert. Alle Tests wurden zur Beschreibung von statistischen Auffälligkeiten der Daten durchgeführt. Das Auffälligkeitsniveau wurde für alle Berechnungen mit mindestens $p \leq 0.01$ angegeben. Zur Berechnung der p-Werte wurde die Bezugsgröße n der Stichproben in Tabellen und Text definiert.

Alle Unterschiede zwischen paarigen Stichproben wurden mit dem STUDENT t-Test berechnet. Der STUDENT t-Test lag auch der Bestimmung von Unterschieden zwischen normalverteilten Parametern unterschiedlicher Gruppen zugrunde (Geschlechtsdifferenzen). Bei Berechnung von Unterschieden nicht normalverteilter Parameter (Unterschiede zwischen verschiedenen Altersgruppen) fand der WILCOXON-Test Verwendung.

Zur Korrelation normalverteilter Variablen (korrespondierende Arterien von rechter und linker Körperseite) wurde der PEARSON-Korrelationskoeffizient angewandt. Bei Korrelationen von Variablen, von denen mindestens eine nicht normalverteilt war (z.B. Alter), wurde der SPEARMAN-Korrelationskoeffizient der Berechnung zugrundegelegt.

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse der Untersuchung der gesamten Probandengruppe und in den Altersgruppen von 20-39, 40-59 und 60-85 Lebensjahren

Mit Ausnahme der rechten Arteria Carotis externa (ECA) eines 31 Jahre alten Probanden gelang bei allen 78 Probanden die Darstellung und Untersuchung aller großen extrakraniellen Arterien. Bei der Untersuchung fanden sich in keinem Fall morphologische Auffälligkeiten, wie Stenosen oder Plaques.

Um die bei der Untersuchung erhobenen und berechneten Werte gezielter nach Altersabhängigkeiten untersuchen zu können wurden die Probanden in drei Altersgruppen eingeteilt. Gruppe 1: Altersbereich 20-39 Jahre; Gruppe 2: Altersbereich 40-59 Jahre; Gruppe 3: Altersbereich 60-85 Jahre.

3.1.1. Flussgeschwindigkeiten, Parameter des Dopplerspektrums und Flussvolumina der großen Halsarterien

In den Abbildungen 4-12 sind die altersabhängigen Veränderungen für die intravasalen Lumenweiten, Flussgeschwindigkeiten und Dopplerparameter sowie für die Flussvolumina der großen extrakraniellen Arterien und für die Gesamthirndurchblutung dargestellt (Mittelwert und Standardabweichung). In der Tabelle 1 sind alle erhobenen und errechneten winkelkorrigierten Flussgeschwindigkeiten, die Parameter des Dopplerspektrums, die Gefäßdurchmesser, sowie die Flussvolumina mit Mittelwerten, Standardabweichung und Streubereich angegeben. Geschlechtsunterschiede sind in Tabelle 2, Seitendifferenzen in Tabelle 3 aufgeführt. In Tabelle 4 finden sich die Seitenkorrelationen für die Werte von Durchmesser (d), zeitlich gemittelter

Flussgeschwindigkeiten (TAV) und dem Flussvolumen (FV). In Tabelle 5 sind zum besseren Vergleich die Messwerte und Parameter aller drei Altersgruppen aufgeführt.

Die Tabelle 6 zeigt Alterskorrelationen und in der Tabelle 7 werden die Summenflüsse homonymer Hirnarterien und die Gesamthirndurchblutung in allen drei Altersgruppen dargestellt. Hinter den Summenflüssen von ICA und VA ist jeweils der prozentuale Anteil an der Gesamthirndurchblutung angegeben.

Da sich keine relevanten, bzw. statistisch auffälligen Seitendifferenzen fanden wurden alle Referenzwerte durch nachfolgendes Schema berechnet: Summe der Einzelwerte beider Körperseiten geteilt durch zwei. Die für die Berechnung der Hirndurchblutung wichtigen Parameter Durchmesser, TAV und FV wurden grau unterlegt.

Der Übersichtlichkeit halber werden die erhobenen Gefäßparameter nach Blutgefäßen geordnet besprochen.

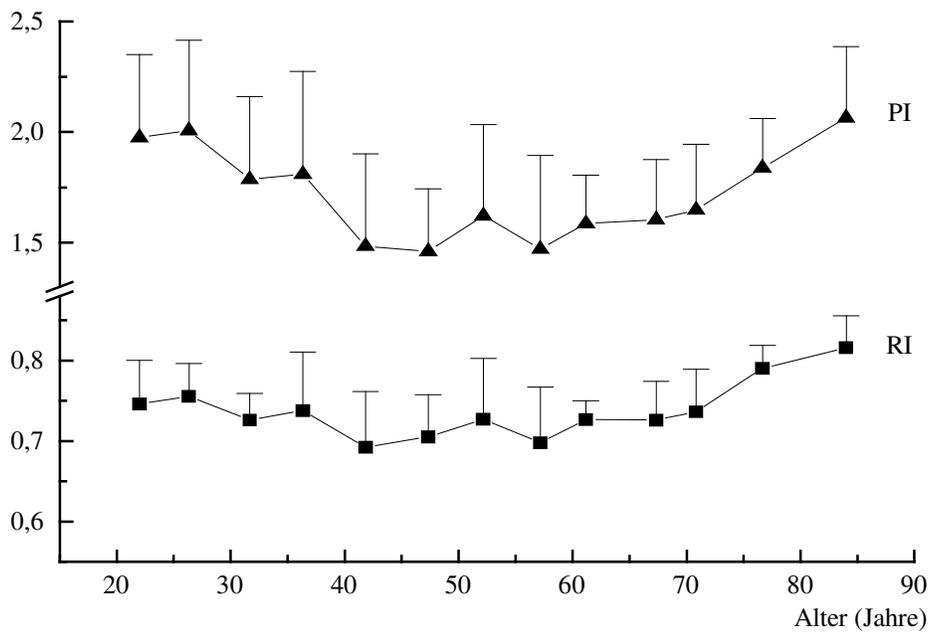
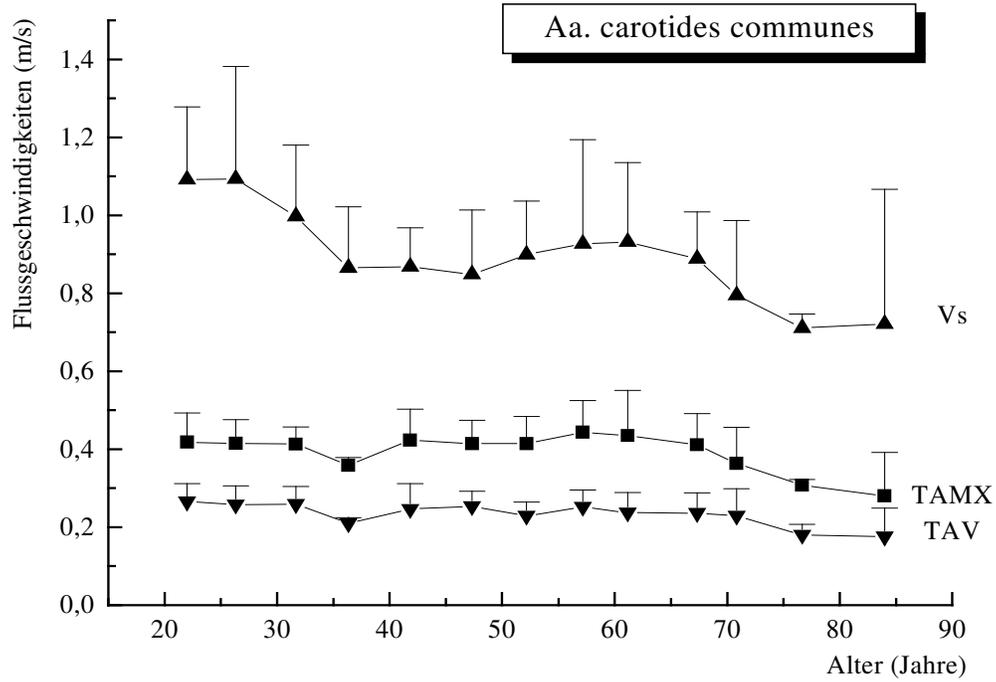


Abb. 4: Altersabhängiger Verlauf der Flussgeschwindigkeiten und Parameter der Wellenform in den Aa. carotides communes vom 3. bis ins 9. Lebensjahrzehnt.

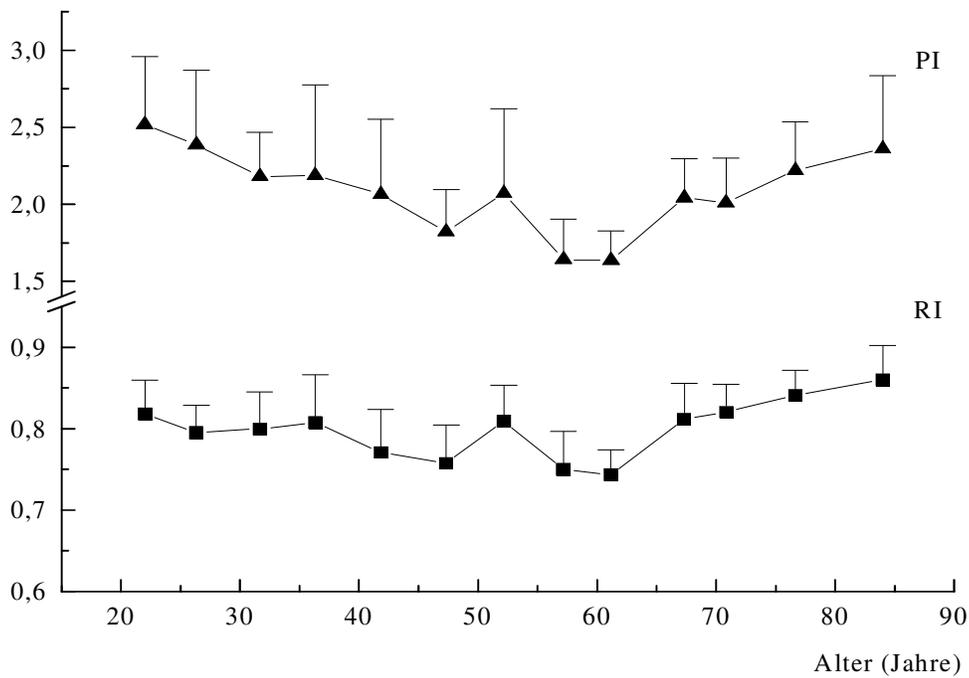
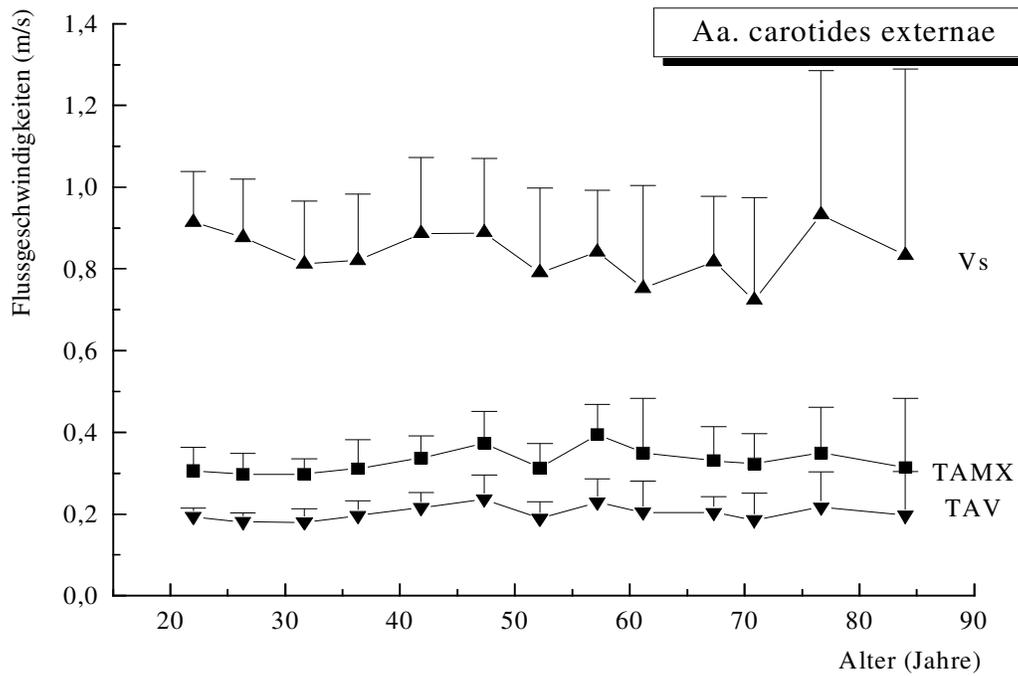


Abb. 5: Altersabhängiger Verlauf der Flussgeschwindigkeiten und Parameter der Wellenform in den Aa. carotides externae vom 3. bis ins 9. Lebensjahrzehnt.

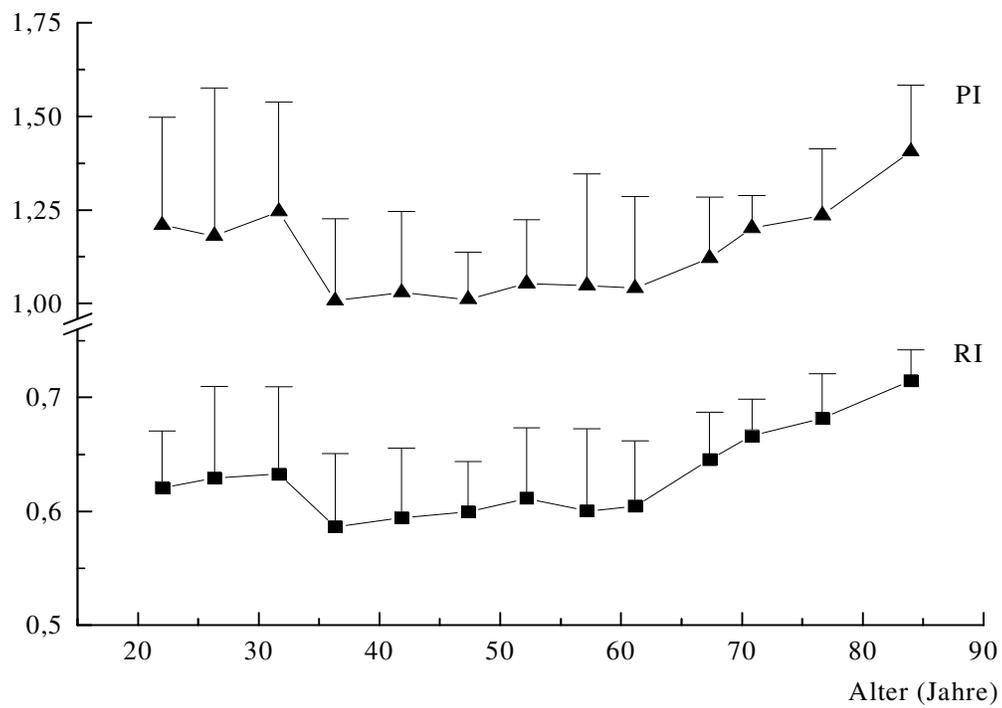
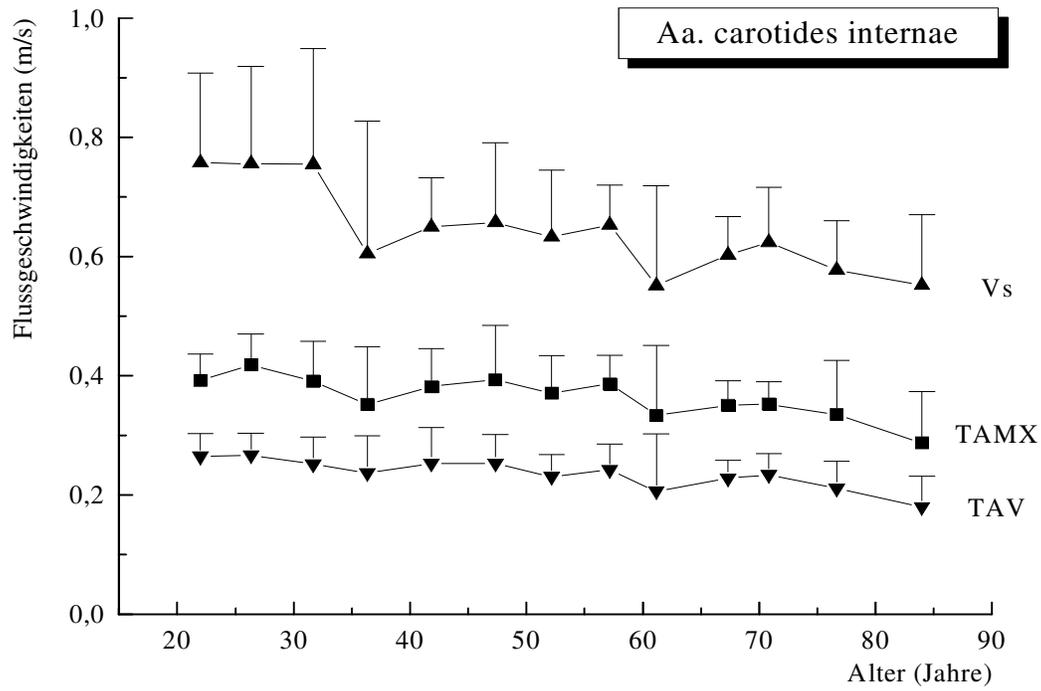


Abb. 6: Altersabhängiger Verlauf der Flussgeschwindigkeiten und Parameter der Wellenform in den Aa. carotides internaee vom 3. bis ins 9. Lebensjahrzehnt.

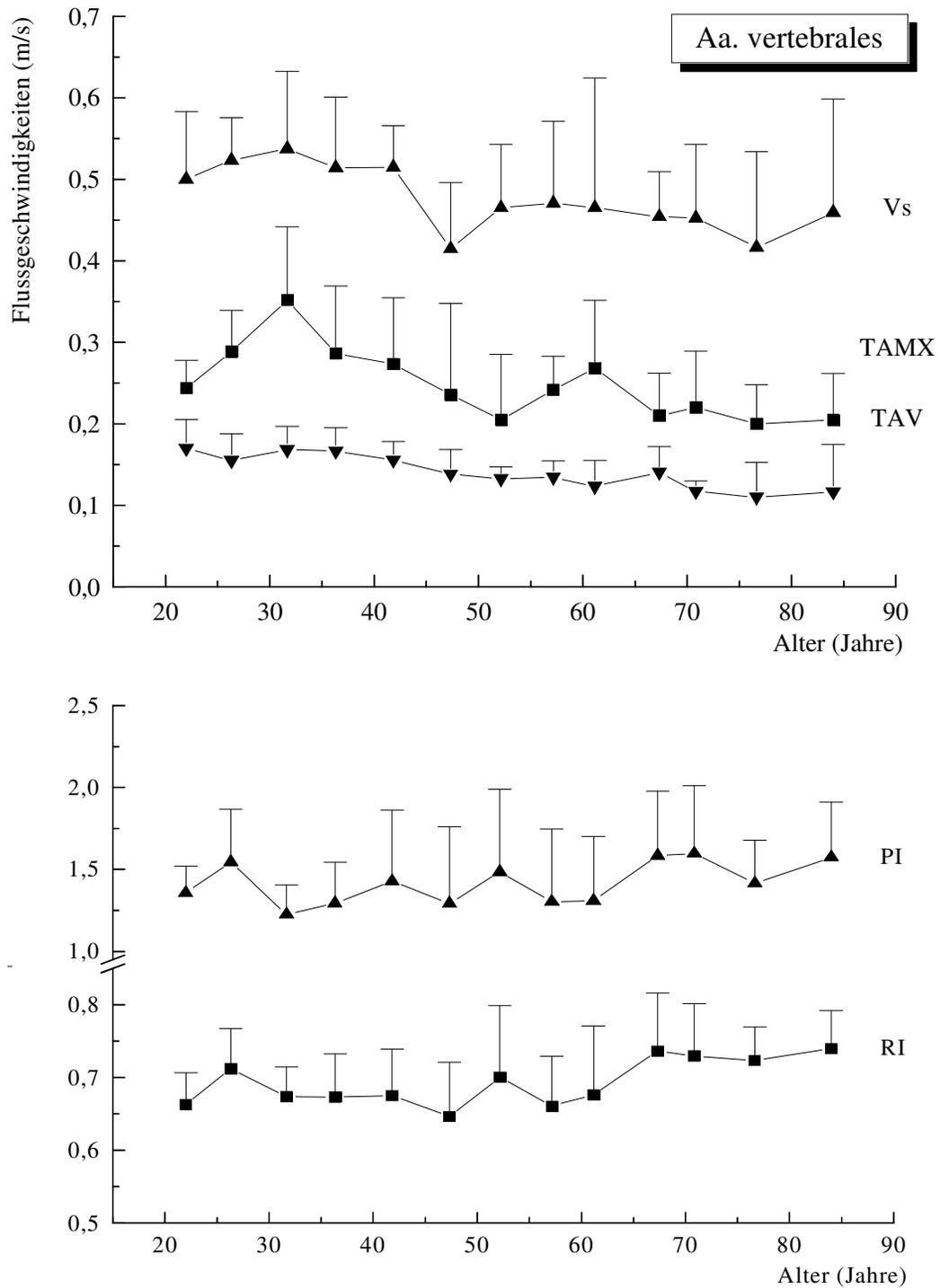


Abb. 7: Altersabhängiger Verlauf der Flussgeschwindigkeiten und Parameter der Wellenform in den Aa. vertebrales vom 3. bis ins 9. Lebensjahrzehnt.

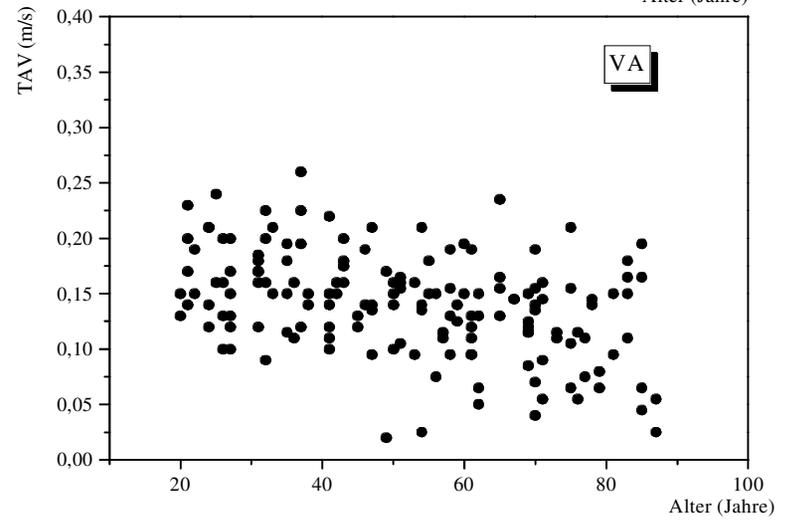
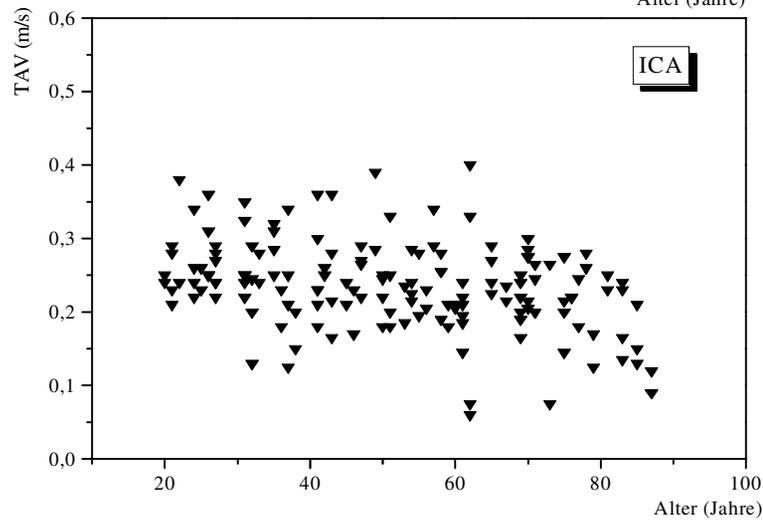
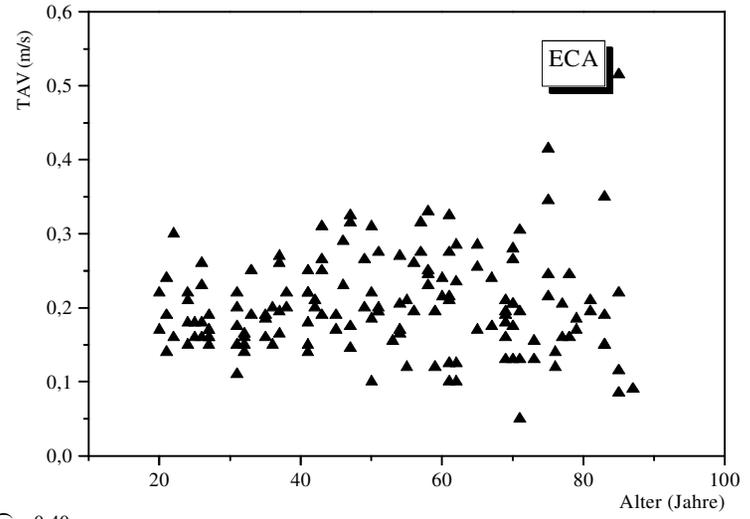
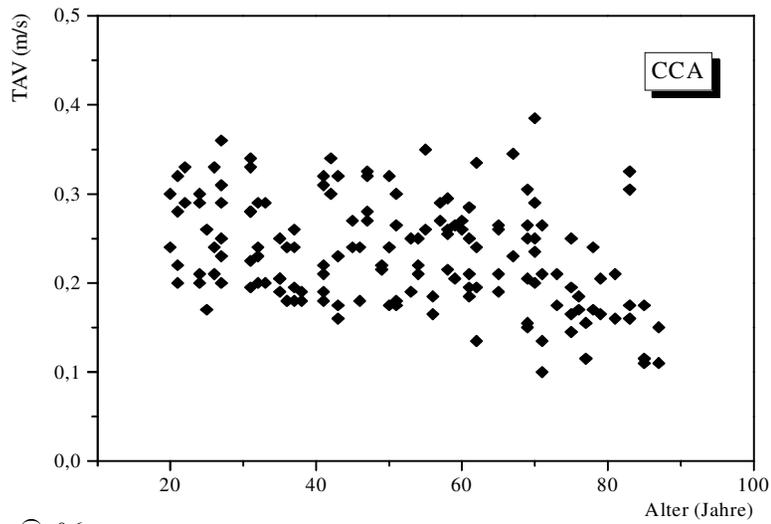


Abb. 8: Altersabhängiger Verlauf und Vergleich der TAV-Werte in den großen extrakraniellen Arterien mit Auftragung sämtlicher Einzelwerte.

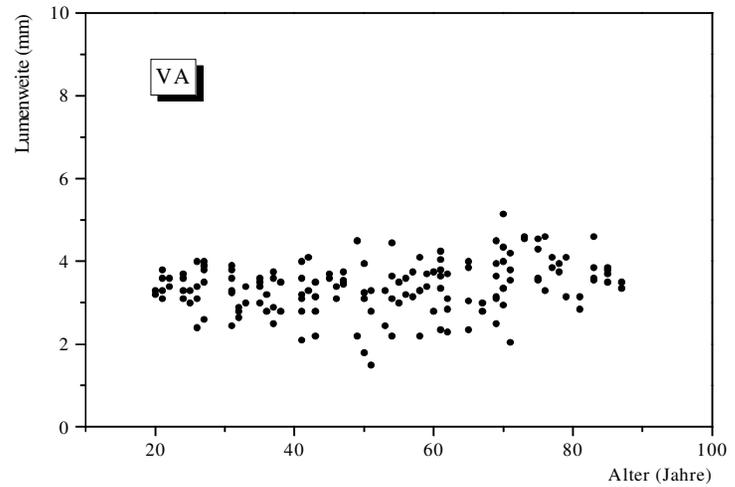
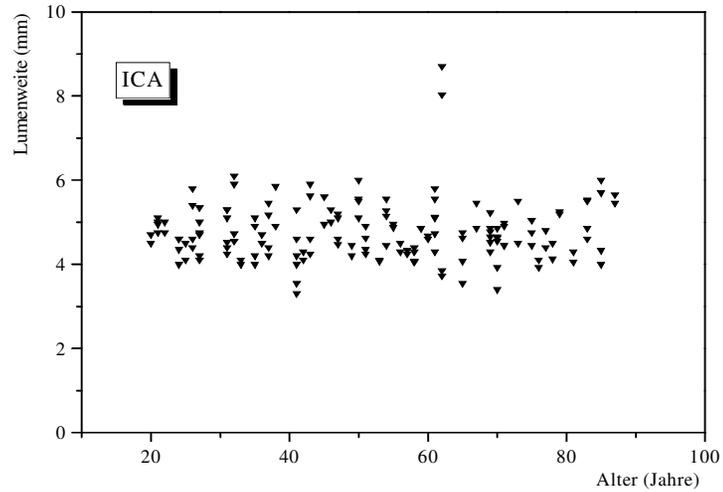
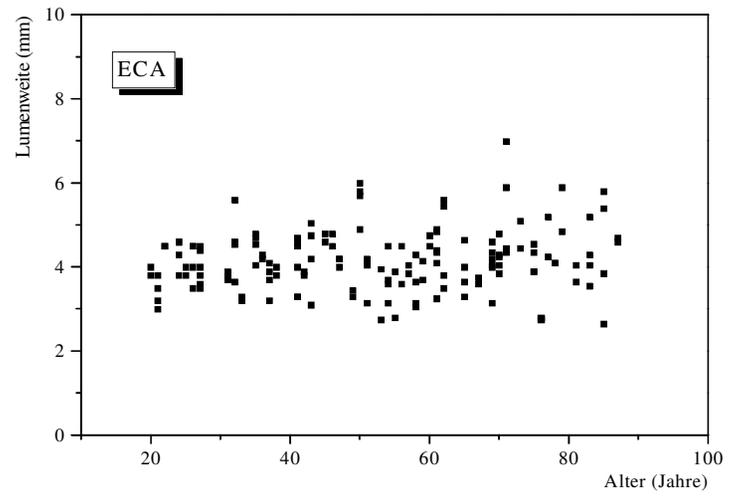
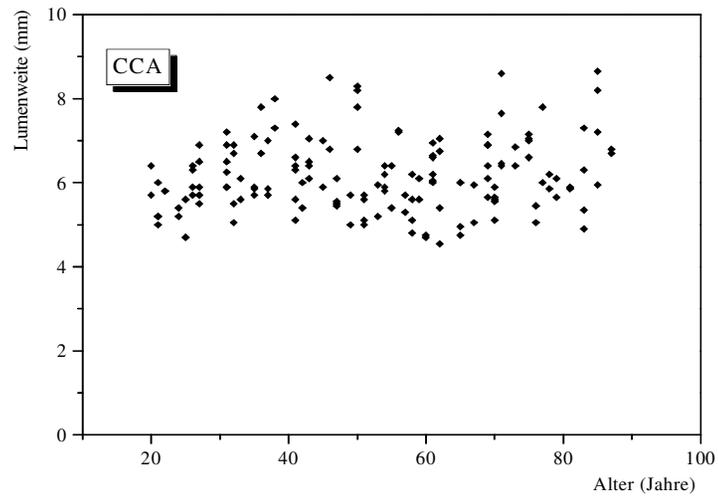


Abb. 9: Altersabhängiger Verlauf und Vergleich der intravasalen Lumenweite in den großen extrakraniellen Arterien mit Auftragung sämtlicher Einzelwerte.

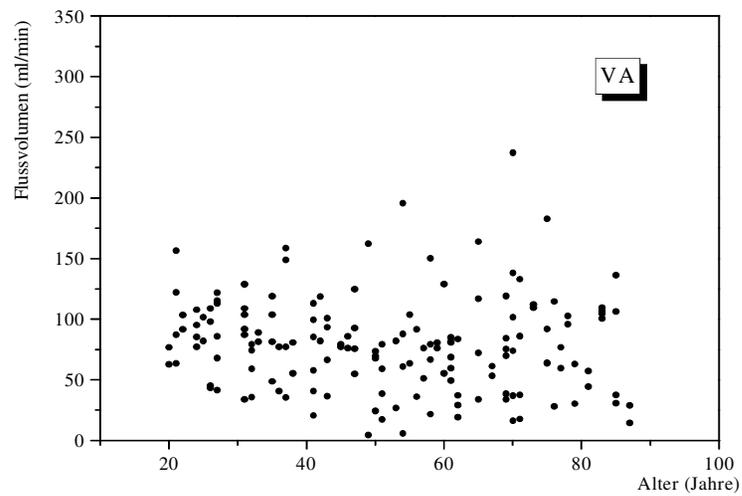
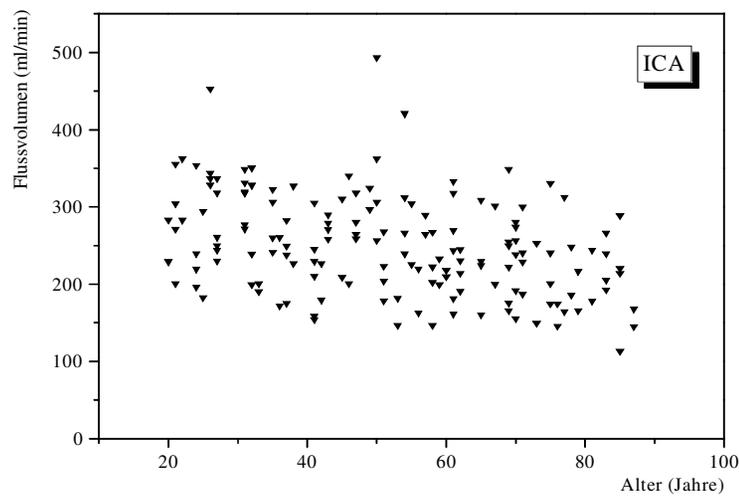
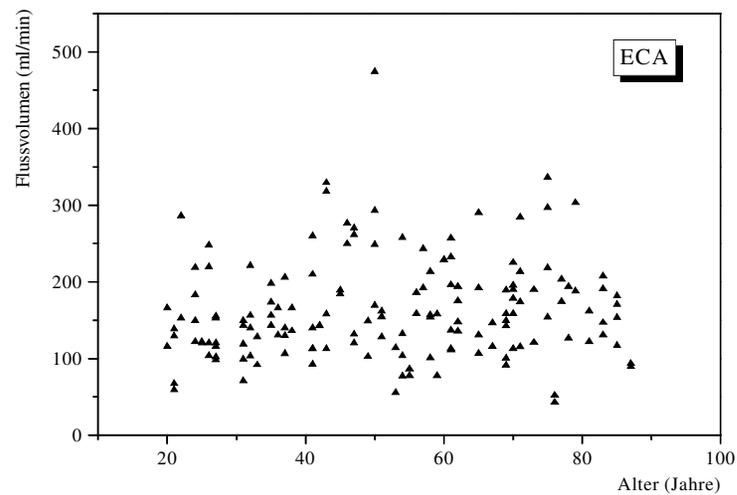
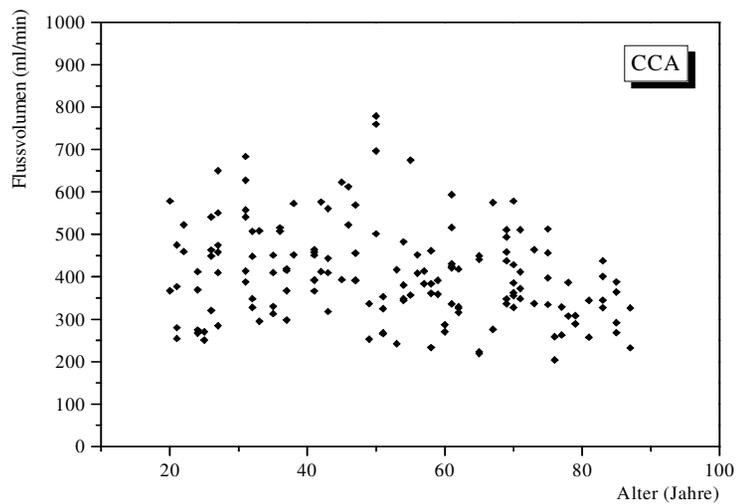


Abb. 10: Altersabhängiger Verlauf und Vergleich der intravasalen Flussvolumina in den großen extrakraniellen Arterien mit Auftragung sämtlicher Einzelwerte.

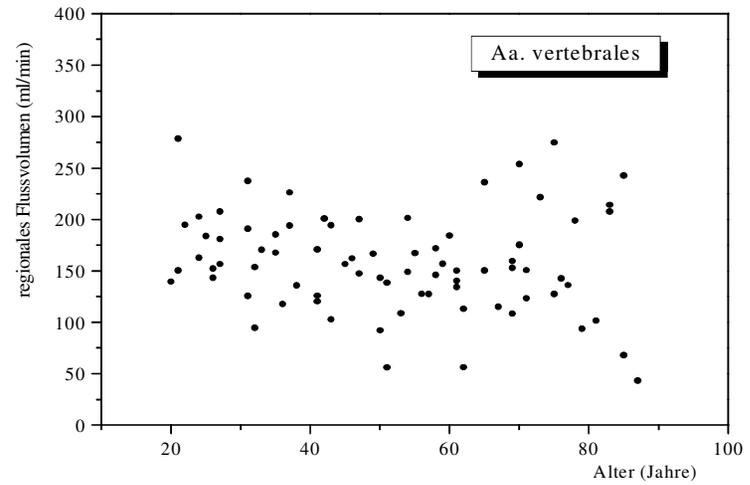
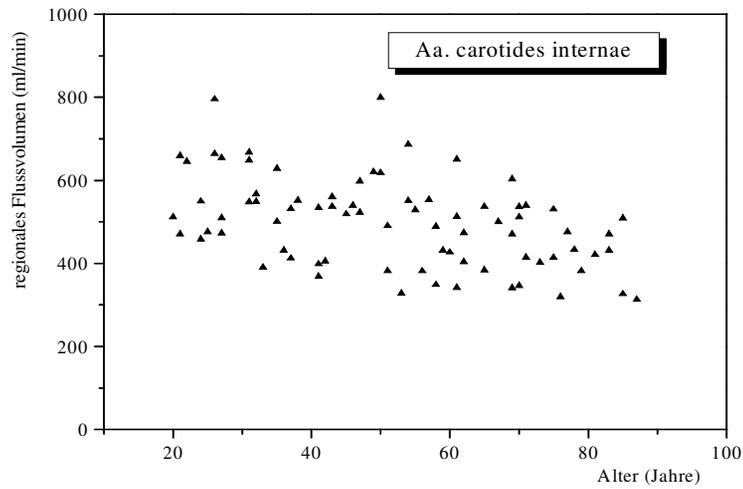
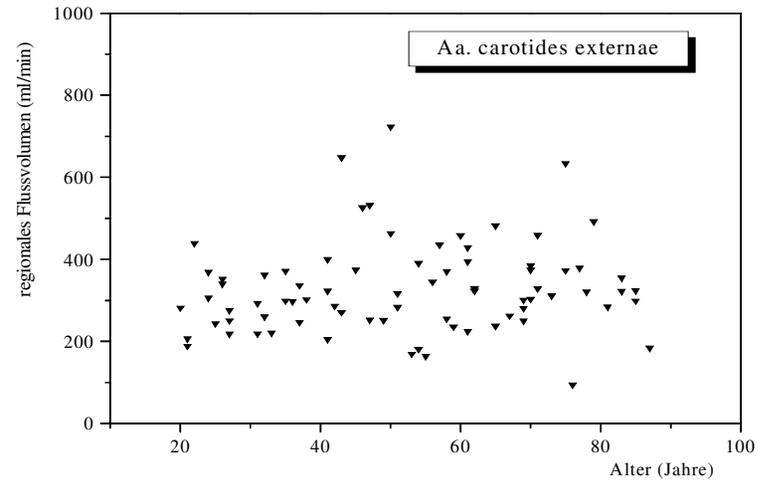
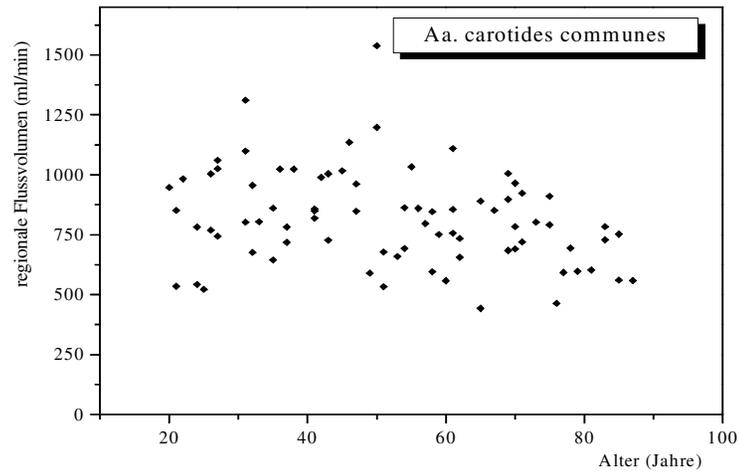


Abb. 11: Altersabhängiger Verlauf und Vergleich der regionalen Flussvolumenraten, d. h. der Summe der Flussvolumina homonymer Arterien, in den großen extrakraniellen Arterien.

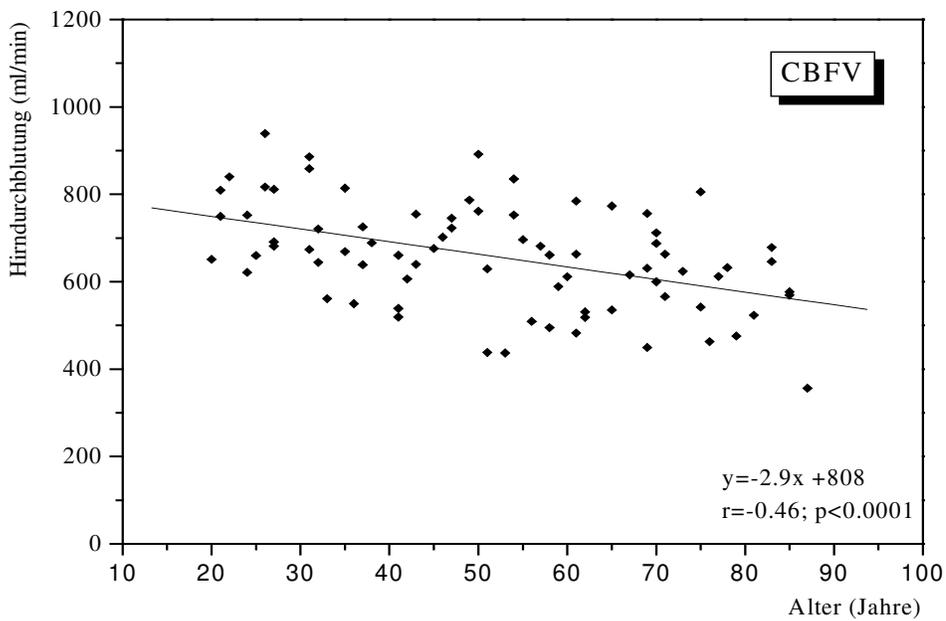
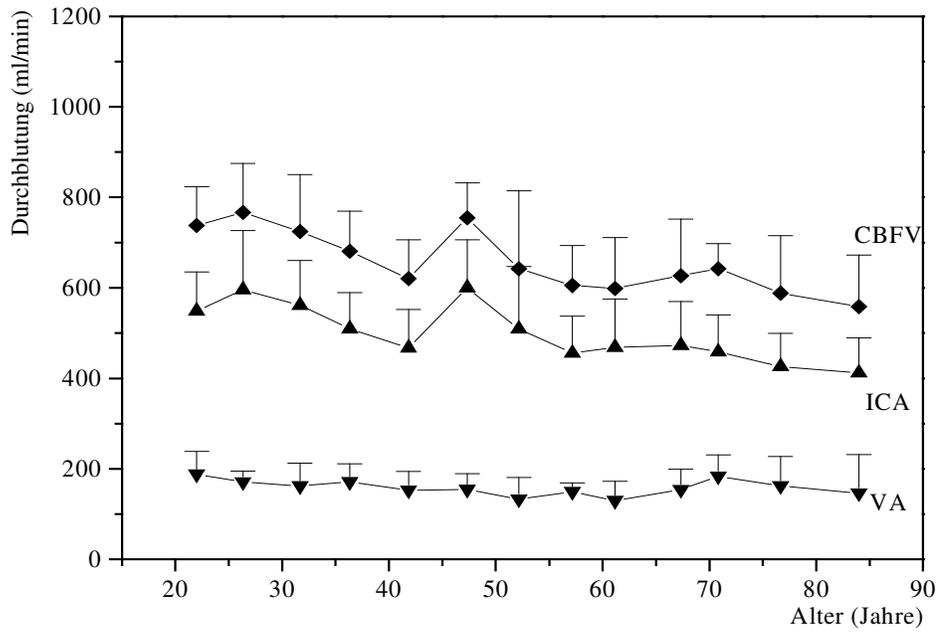


Abb.12 Entwicklung der Hirndurchblutung und der regionalen Flussvolumina vom 3. bis ins 9. Lebensjahrzehnt:

In der oberen Abb. wird der altersabhängige Verlauf der zerebralen Hirndurchblutung gemeinsam mit den regionalen Flussvolumina der carotides internae und der Aa. vertebrales gezeigt. Darunter ist die Entwicklung der Hirndurchblutung in Abhängigkeit vom Alter als Punktwolke der Einzelwerte dargestellt.

Gefäß	n	Winkel (Grad)	Vs (cm/sec)	Ved (cm/sec)	TAV (cm/sec)	TAMX (cm/sec)	RI	PI	d (mm)	FV (ml/min)
CCA	156	63±5 (41-78)	96±22 (37-169)	23±7 (7-39)	23±5 (11-38)	39±8 (16-66)	0.74±0.06 (0.57-0.88)	1.72±0.38 (0.96-2.89)	6.2±0.8 (4.5-8.6)	408±99 (204-779)
ECA	155	58±6 (34-75)	84±22 (27-234)	17±6 (3-36)	20±6 (5-51)	33±9 (14-86)	0.80±0.05 (0.63-0.93)	2.09±0.45 (1.06-3.64)	4.2±0.7 (2.6-7.0)	164±56 (43-474)
ICA	156	56±6 (33-76)	64±14 (27-128)	24±6 (8-41)	24±5 (6-40)	37±8 (14-61)	0.63±0.06 (0.42-0.80)	1.14±0.24 (0.47-2.15)	4.8±0.7 (3.3-8.7)	250±54 (113-493)
VA	156	59±6 (34-78)	48±10 (21-96)	14±4 (3-27)	14±4 (2-26)	24±5 (6-124)	0.69±0.07 (0.51-0.91)	1.42±0.36 (0.40-3.17)	3.4±0.4 (1.5-5.1)	79±24 (5-237)

Tabelle 1: Referenzwerte für die farbkodierte Duplexsonographie der extrakraniellen Blutgefäße. Die Anzahl der untersuchten Blutgefäße ist durch 'n' gekennzeichnet. Altersbereich von 20-85 Lebensjahren. Angegeben sind Durchmesser, winkelkorrigierte Flussgeschwindigkeiten und Parameter des Dopplerspektrums, sowie Flussvolumina der großen extrakraniellen Hirnarterien. Jeweils mit Mittelwerten, Standardabweichung und Streubereich; n = Zahl der erfolgreich untersuchten Blutgefäße.

Gefäß	n	Vs (cm/sec)	Ved (cm/sec)	TAV (cm/sec)	TAMX (cm/sec)	RI	PI	d (mm)	FV (ml/min)
CCA -F	39	88±18	24±7	24±5	41±9	0.73±0.06	1.63±0.35	5.8±0.6 ‡	387±88
CCA -M	39	91±25	23±6	22±5	38±8	0.74±0.06	1.81±0.40	6.4±0.9	429±106
ECA -F	39	84±25	17±6	21±6	34±10	0.80±0.06	2.04±0.44	3.8±0.5 §	144±50 †
ECA -M	38	83±20	16±5	19±5	32±7	0.80±0.05	2.13±0.46	4.5±0.6	184±54
ICA -F	39	66±14	25±6	25±5	39±8 †	0.62±0.06	1.09±0.23	4.6±0.5 ‡	240±54
ICA -M	39	63±14	22±5	22±5	34±6	0.63±0.06	1.18±0.25	5.0±0.7	259±53
VA -F	39	48±9	14±4	15±4	25±5	0.70±0.07	1.41±0.30	3.4±0.4	82±26
VA -M	39	47±11	14±3	14±3	24±9	0.68±0.07	1.42±0.41	3.4±0.4	76±22

Tabelle 2: Flussgeschwindigkeiten und Parameter des Dopplerspektrums; Geschlechtsbezogene Angaben: Angegeben sind die Werte für Frauen (F) und Männer (M) jeweils mit Mittelwert und Standardabweichung. Die Symbole †, ‡ und § hinter den Messwerten geben an, ob der Wert im Vergleich zum anderen Geschlecht statistisch auffallend differiert. Auffälligkeitsniveau im t-Test: † p<0.01, ‡ p<0.001, § p<0.0001; n = Zahl der erfolgreich untersuchten Probanden.

Gefäß	n	Vs (cm/sec)	Ved (cm/sec)	TAV (cm/sec)	TAMX (cm/sec)	RI	PI	d (mm)	FV (ml/min)
CCA	78	2±18	1±6	1±5	1±8	-0.01±0.05	-0.03±0.32	-0.2±0.6	-14±107
ECA	76	-6±25	-2±5	-2±6	-3±10	0.00±0.05	0.03±0.43	0.1±0.6	-9±67
ICA	78	-2±16	0±6	-1±6	0±8	-0.02±0.08	-0.07±0.34	-0.2±0.7	-21±69
VA	78	-2±16	0±6	1±6	2±14	-0.02±0.09	-0.11±0.58	0.2±0.9	10±60

Tabelle 3: Seitendifferenzen der erhobenen Messwerte. Alle Parameter sind mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Negative Vorzeichen weisen auf einen kleineren Wert auf der linken Seite hin (im t-Test sämtliche Werte $p > 0.01$); n = Zahl der erfolgreich untersuchten Gefäßpaare.

Gefäß	n	TAV	d	FV
CCA	78	0.61 §	0.76 §	0.56 §
ECA	76	0.50 §	0.67 §	0.48 §
ICA	78	0.55 §	0.56 §	0.43 §
VA	78	0.19	0.01	-0.23

Tabelle 4: Seitenkorrelationen für den Durchmesser (d), TAV und FV.
Auffälligkeitsniveau im Pearson-Test: § $p < 0.0001$. n = Zahl der erfolgreich untersuchten Gefäßpaare.

Gefäß	n	Winkel °	Vs (cm/sec)	Ved (cm/sec)	TAV (cm/sec)	TAMX (cm/sec)	RI	PI	d (mm)	FV (ml/min)
CCA (20-39 J)	24	65±2	101±22	25±5	24.8±4.5	40±6	0.74±0.05	1.89±0.39	6.0±0.7	426±99
CCA (40-59 J)	24	64±3	89±17	26±5	24.5±4.5	42±7	0.71±0.06	1.51±0.37 †	6.1±0.8	434±111
CCA (60-87 J)	30	60±6	81±21	20±7 †	21.1±6.0	36±10 †	0.76±0.05 †	1.75±0.31	6.2±0.9	373±80
ECA (20-39 J)	24	61±5	86±14	16±4	18.8±2.8	30±5	0.81±0.04	2.32±0.46	4.0±0.4	145±32
ECA (40-59 J)	24	60±5	85±18	19±6	21.7±5.0	35±7 †	0.77±0.05	1.90±0.43 †	4.1±0.7	175±73
ECA (60-87 J)	30	54±6	81±30	15±6 †	20.1±7.4	33±11	0.82±0.05 †	2.06±0.39	4.3±0.7	170±52
ICA (20-39 J)	24	58±5	72±18	26±5	25.5±4.5	39±7	0.62±0.07	1.16±0.30	4.8±0.5	277±49
ICA (40-59 J)	24	59±4	65±10	26±5	24.5±4.6	38±6	0.60±0.06	1.04±0.20	4.7±0.6	254±57
ICA (60-87 J)	30	52±5	58±11	20±5 ‡	21.2±5.6	33±8	0.66±0.05 ‡	1.20±0.21 †	4.9±0.8	224±43
VA (20-39 J)	24	62±5	52±6	17±3	16.5±3.0	26±4	0.68±0.05	1.37±0.24	3.3±0.3	87±20
VA (40-59 J)	24	60±4	47±8	15±3	14.0±2.3 †	24±4	0.67±0.08	1.38±0.44	3.2±0.4	74±18
VA (60-87 J)	30	56±7	45±11	12±3 †	12.2±3.7	22±5	0.72±0.07	1.50±0.36	3.6±0.4 †	78±29

Tabelle 5: Referenzwerte für die extrakraniellen Blutgefäße in den drei Altersgruppen von 20-39, 40-59 sowie 60-85 Lebensjahren für Einstrahlwinkel, winkelkorrigierte Flussgeschwindigkeiten, Pulsatilität, Durchmesser und Flussvolumina. Die Symbole † und ‡ hinter den Messwerten geben an, ob der Wert im Vergleich zur jeweils jüngeren Altersgruppe statistisch auffallend differiert. Auffälligkeitsebene im Wilcoxon-Test: † p<0.01, ‡ p<0.001. n = Zahl der erfolgreich untersuchten Probanden.

Gefäß	n	Vs	Ved	TAV	TAMX	RI	PI	d	FV
CCA	78	-.46 §	-.48 §	-.37 ‡	-.33 †	.23	-.04	.16	-0.28 †
ECA	78	-.17	-.31 †	.04	.06	.22	-.16	.16	0.18
ICA	78	-.41 ‡	-.60 §	-.41 ‡	-.40 ‡	.40 ‡	.21	-.01	-.45 §
VA	78	-.31 †	-.56 §	-.51 §	-.33 †	.29 †	.14	.32 ‡	-.16

Tabelle 6: Alterskorrelationen für Durchmesser, winkelkorrigierte Flussgeschwindigkeiten und Parameter des Dopplerspektrums, sowie Flussvolumina der großen extrakraniellen Hirnarterien. Ein negatives Vorzeichen weist auf eine Abnahme mit zunehmendem Alter hin. Auffälligkeitsniveau im Spearman - Test: † p<0.01, ‡ p<0.001, § p<0.0001. n = Zahl der erfolgreich untersuchten Probanden.

Altersklasse (Lebensjahre)	n	CCA- FV (ml/min)	ECA- FV (ml/min)	ICA- FV (ml/min)	ICA/CBFV (Prozent)	VA- FV (ml/min)	VA/CBFV (Prozent)	CBFV (ml/min)
20-39	24	853±197 (521-1311)	290±63 (189-439)	554±99 (391-796)	76%	173±41 (95-279)	24%	727±102 (550-939)
40-59	24	868±222 (534-1539)	350±146 (163-723)	508±114 (328-800)	78%	147±36 (56-202)	22%	655±121 (537-892)
60-87	30	745±160 (442-1110)	340±103 (94-634)	448±85 (313-650)	74%	155±58 (44-275)	26%	603±106 (356-806)
20-87	78	816±198 (442-1539)	328±111 (94-723)	499±108 (313-800)	76%	158±48 (43-379)	24%	657±120 (356-939)

Tabelle 7: Summe der Flussvolumina in homologen Gefäßen (d. h. in CCA, ECA, ICA und VA) sowie der Gesamthirndurchblutung (CBFV) in den drei Altersklassen. Angegeben sind Mittelwert, Standardabweichung und Streubereich. Ferner wurde der prozentuale Anteil der Flussvolumina in den inneren Karotiden (ICA/CBFV) bzw. den Vertebralarterien (VA/CBFV) am CBFV angegeben. n = Zahl der erfolgreich untersuchten Probanden.

3.1.1.1. Arteria carotis communis (CCA)

Allgemein: Der Beschallungswinkel war mit $63 \pm 5^\circ$ größer und somit untersuchungstechnisch ungünstiger als bei den anderen Halsgefäßen. Die Werte für TAV und die enddiastolische Flussgeschwindigkeit (V_{ed}) waren in etwa mit denen der ICA vergleichbar. Die systolische Spitzengeschwindigkeit (V_s) wies ebenfalls bei der CCA die höchsten Werte auf (90 ± 22 cm/sec), wie auch die mittlere Maximalgeschwindigkeit (TAMX) mit 39 ± 8 cm/sec. Widerstandsindex (RI) und Pulsatilitätsindex (PI) lagen etwas über den entsprechenden Werten von ICA und VA. Mit durchschnittlich 6.2 mm Durchmesser besaß die CCA die größte Lumenweite. Das Flussvolumen war mit 408 ± 99 ml/min deutlich höher als bei den anderen untersuchten Blutgefäßen.

Geschlechtsspezifische Unterschiede: Der CCA-Durchmesser war bei den Männern im Mittel einen halben Millimeter größer ($p \leq 0.001$). Für alle andern Parameter wurden keine statistisch auffälligen Unterschiede gefunden.

Seitendifferenzen: Statistisch auffällige Seitenunterschiede konnten bei keinem Parameter der CCA beobachtet werden. Die Korrelation der mittleren gewichteten Flussgeschwindigkeit (TAV) war auf beiden Seiten hoch ($r=0.61$). Beim Durchmesser zeigte sich ebenfalls eine hohe Seit-zu-Seit-Korrelation ($r=0.76$).

Altersabhängigkeit:

a) Alterskorrelation von 20-85 Jahren: Bei allen Flussgeschwindigkeiten der CCA kam es zu einem deutlichen Rückgang mit zunehmendem Alter (V_s: $r=-0.46$, $p \leq 0.0001$; V_{ed} : $r=-0.48$, $p \leq 0.0001$; TAV: $r=-0.37$, $p \leq 0.001$; TAMX: $r=-0.33$, $p \leq 0.01$). Die Widerstandsindizes RI und PI sowie der Gefäßdurchmesser und das Flussvolumen wiesen keine statistisch auffälligen Veränderungen auf.

b) Vergleich der drei Altersgruppen von 20-39 (1), 40-59 (2) und 60-85 (3) Lebensjahren: Für die Flussgeschwindigkeiten V_{ed} und TAMX ergab sich eine statistisch auffällige Abnahme im Vergleich der Gruppen 2 und 3 ($p \leq 0.01$). RI nahm in der Gruppe 3 statistisch auffällig zu ($p \leq 0.01$). PI zeigte einen leicht u-förmigen Verlauf, indem es von der ersten zur zweiten Altersgruppe deutlich abfiel ($p \leq 0.01$) und in Gruppe 3 fast ebenso deutlich wieder anstieg. Der Durchmesser blieb von Gruppe zu Gruppe konstant und auch für das Flussvolumen ergaben sich keine statistisch auffälligen Veränderungen.

3.1.1.2. Arteria carotis externa (ECA)

Allgemein: Die Pulsatilität des Frequenzspektrums (RI und PI) war deutlich höher als in den anderen Gefäßen. Der Durchmesser (4.2 ± 0.7 mm) war im Durchschnitt 0.6 mm kleiner als derjenige der ICA, das Flussvolumen (164 ± 56 ml/min) fiel im Mittel sogar über 80 ml geringer als in der ICA aus.

Geschlechtsspezifische Unterschiede: Bei vergleichbaren Flussgeschwindigkeiten und vergleichbarer Pulsatilität zeigten sich Geschlechtsunterschiede beim Durchmesser (Männer 4.5 ± 0.6 cm, Frauen 3.6 ± 0.5 cm, $p \leq 0.0001$) und es wurden bei den Männern um durchschnittlich 40 ml/min höhere Flussvolumina beobachtet ($p \leq 0.01$).

Seitendifferenzen: Für keinen der Parameter ergaben sich auffällige Seitenunterschiede. Dagegen zeigte die mittlere gewichtete Flussgeschwindigkeit (TAV) eine signifikante Seit-zu-Seit-Korrelation im Pearson-Test ($r = 0.50$, $p \leq 0.0001$). Gleiches galt für den Durchmesser ($r = 0.67$).

Altersabhängigkeit:

a) Alterskorrelation von 20-85 Jahren: An Veränderungen mit zunehmendem Alter ergab sich nur für die enddiastolische Flussgeschwindigkeit (V_{ed}) eine statistisch auffällige Abnahme ($r = -0.31$, $p \leq 0.01$). Die anderen Parameter veränderten sich nicht merklich.

b) Vergleich der drei Altersgruppen von 20-39 (1), 40-59 (2) und 60-85 (3) Lebensjahren: Statistisch auffällige Unterschiede wurden für folgende Parameter beobachtet: Die Messwerte für *V_{ed}* lagen in Gruppe 3 deutlich unter denjenigen aus Gruppe 2 ($p \leq 0.01$). Beim Altersgruppenvergleich der zeitlich gemittelten mittleren Maximalgeschwindigkeit (*TAMX*) zeigte sich ein statistisch auffälliger Anstieg von der jüngeren zur mittleren Gruppe ($p \leq 0.01$). Wie in der CCA verhielten sich die Widerstandsindizes: Für *PI* fand sich mit $p \leq 0.01$ eine deutliche Zunahme zwischen Gruppe 1 und 2, für *RI* war eine solche zwischen Gruppe 2 und 3 zu beobachten ($p \leq 0.01$).

3.1.1.3. Arteria carotis interna (ICA)

Allgemein: Die ICA wies nach der CCA den zweitgrößten Durchmesser (4.8 ± 0.7 mm) und das zweitgrößte Flussvolumen (250 ± 54 ml/min) auf. Die Pulsatilität war am niedrigsten im Vergleich mit den anderen untersuchten Gefäßen.

Geschlechtsspezifische Unterschiede: Für *TAMX* wurden bei den weiblichen Probanden statistisch auffallend höhere Werte gemessen ($p \leq 0.01$). Der Durchmesser der ICA war dagegen bei den Männern deutlich größer als bei den Frauen: (5.0 ± 0.7 cm und 4.6 ± 0.5 cm, $p \leq 0.001$).

Seitendifferenzen: Auch für die Parameter der ICA ließen sich keine Seitendifferenzen feststellen. Der Durchmesser wies eine hohe Korrelation zwischen rechter und linker Arterie auf, gleiches galt für *TAV* (beide $p \leq 0.001$).

Altersabhängigkeit:

a) Alterskorrelation von 20-85 Lebensjahren: Alle Geschwindigkeitsparameter der ICA fielen mit zunehmendem Alter deutlich ab (Vgl. Tabelle 6). Während *RI* ($r=0.40$, $p \leq 0.001$) auffallend anstieg, zeigten sich für *PI* und den Durchmesser keine altersabhängigen Verände-

rungen. Beim Flussvolumen war eine deutliche Abnahme ($r=-0.45$, $p\leq 0.0001$) mit zunehmendem Alter zu sehen.

b) Vergleich der drei Altersgruppen von 20-39 (1), 40-59 (2) und 60-85 (3) Lebensjahren: Im Vergleich der jeweils aneinandergrenzenden Probandengruppen (1+2, 2+3) fielen von Gruppe 2 zu 3 im Wilcoxon-Test folgende statistisch auffällige Veränderungen auf: Während es in der älteren Probandengruppe zu einer deutlichen Abnahme für V_{ed} kam ($p\leq 0.001$), wurde für die Pulsatilität (RI und PI) ein Anstieg beobachtet ($p\leq 0.001$ und $p\leq 0.01$).

3.1.1.4. Arteria vertebralis (VA)

Allgemein: die Flussgeschwindigkeiten der VA lagen unter denjenigen von CCA, ECA und ICA. Die Pulsatilität war ebenfalls niedrig, vergleichbar mit den Werten, die in der ICA gemessen wurden. Mit 3.4 ± 0.4 cm waren der Durchmesser der VA und auch das Flussvolumen mit 79 ± 24 ml/min deutlich kleiner als bei den anderen untersuchten Gefäßen.

Geschlechtsspezifische Unterschiede: Unterschiede in den Messwerten von Männern und Frauen fielen bei den Parametern der VA nicht auf.

Seitendifferenzen: Es wurden keinerlei statistisch auffällige Unterschiede zwischen rechter und linker Vertebralarterie beobachtet.

Altersabhängigkeit:

a) Alterskorrelation von 20-85 Lebensjahren: Mit zunehmendem Alter gingen die Werte für alle Flussgeschwindigkeiten statistisch auffällig zurück. Der Resistance-Index (RI) und die intravasale Lumenweite nahmen dagegen statistisch auffällig zu. Für das Flussvolumen wurde keine altersabhängige Veränderung gefunden.

b) Vergleich der drei Altersgruppen von 20-39 (1), 40-59 (2) und 60-85 (3) Lebensjahren: Statistisch auffällig war eine Abnahme bei TAV von Gruppe 1 zu Gruppe 2, sowie für

Ved von der mittleren Gruppe 2 zur älteren Gruppe 3 (jeweils $p \leq 0.01$). Eine Zunahme des Durchmessers der A. vertebralis war in der dritten Altersgruppe zu beobachten ($p \leq 0.01$).

3.1.1.5. Vergleich der CCA- Flussvolumina mit der Summe der ICA-, und ECA- Flussvolumina

Als eine interne Kontrolle der Messung der Gefäßdurchblutung wurde die Summe der Flussvolumina von ECA und ICA mit dem Flussvolumen der CCA verglichen. Dabei zeigte sich, dass der Summenfluss aus ECA und ICA um durchschnittlich 8 ± 83 ml/min höher ausfiel als das CCA-Flussvolumen. Dieser Unterschied war (bei nahezu gleichem Mittelwert, aber relativ hoher Standardabweichung) statistisch nicht auffällig. Die Korrelation zwischen CCA-Durchblutung und ECA+ICA-Summenfluss war ausreichend ($r=0.60$; $p \leq 0.0001$).

3.1.2. Messung der Gesamthirndurchblutung

Allgemein: Die Summe der Flussvolumina beider innerer Karotiden (ICA) betrug 499 ± 108 ml/min (Streubereich: 313-800 ml/min), diejenige der beiden Vertebralarterien (VA) 158 ± 48 ml/min (Streubereich: 43-379 ml/min). Aus den Summenflüssen beider Stromgebiete ergab sich für alle 78 untersuchten Probanden eine durchschnittliche Hirndurchblutung (CBFV) von 657 ± 120 ml/min mit einem Streubereich von 356-939 ml/min (s. Tabelle 7). Zur Durchblutung des Gehirns trugen die Aa. carotides internae durchschnittlich 76%, die Aa. vertebrales 24% des Flussvolumens bei.

Geschlechtsspezifische Unterschiede: Statistisch auffällige Unterschiede bezüglich der Blutversorgung des Gehirns von Mann und Frau fanden sich weder für CBFV (Frauen: 644 ± 123 ml/min; Männer: 670 ± 117 ml/min; $p=0.34$), noch für die Summe der Flussvolumina beider ICA (480 ± 108 ml/min, bzw. 518 ± 105 ml/min; $p=0.12$), sowie der VA (164 ± 51 ml/min und 152 ± 43 ml/min; $p=0.26$).

Altersabhängigkeit der Hirndurchblutung

a.) Alterskorrelation in der Gesamtgruppe zwischen 20 und 85 Lebensjahren: Eine deutliche Abnahme mit zunehmendem Alter war für die Durchblutung des aus den beiden Aa. carotides internae gespeisten vorderen Kreislaufs der Hirndurchblutung ($r=-0.45$, $p\leq 0.0001$) zu beobachten. Die Durchblutung der Aa. vertebrales blieb weitgehend konstant ($r=-0.16$). Die Gesamthirndurchblutung wies einen statistisch auffälligen altersabhängigen Rückgang auf (ca. 3 ml/min/Jahr; $r=-0.45$, $p\leq 0.0001$).

b) Vergleich der drei Altersgruppen von 20-39 (1), 40-59 (2) und 60-85 (3) Lebensjahren: Beim Vergleich der Summenflüsse der extrakraniellen Arterien und der Gesamthirndurchblutung zwischen benachbarten Altersgruppen ergaben sich im Wilcoxon-Test keine statistisch auffälligen Unterschiede. Nur in der Gegenüberstellung von Gruppe 1 und Gruppe 3 zeigte sich eine statistisch auffällige Abnahme sowohl der ICA-Summenflüsse ($p\leq 0.001$), als auch der Hirndurchblutung ($p\leq 0.0001$) in der ältesten Gruppe.

4. Diskussion

4.1. Farbkodierte Duplexsonographie und Volumetrie der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien bei Erwachsenen

Über die klinischen Anwendungen der farbkodierten Duplexsonographie an den inneren und äußeren Karotiden sowie den Vertebralarterien existieren bereits eine große Anzahl von Veröffentlichungen. Systematische Untersuchungen an gesunden Probanden mit dem Ziel der Erstellung altersspezifischer Referenzwerte von Flussgeschwindigkeiten, Parametern des Dopplerspektrums sowie der Flussvolumina in allen großen extrakraniellen hirnversorgenden Gefäßen finden sich in der Literatur nur wenige [129, 132]. In einigen Studien wurden an gesunden Probanden an extrakraniellen Gefäßen einzelne Parameter erhoben [6, 14, 15, 24, 27, 29, 48, 79, 82, 111, 118, 139, 149, 155]. Einige Autoren haben im Rahmen von klinischen Studien auch gesunde Probanden mit untersucht [34, 53, 112, 151].

4.1.1. Flussgeschwindigkeiten und Parameter des Dopplerspektrums der großen Halsarterien im Erwachsenenalter und ihre altersabhängigen Veränderungen

Bereits im Verlaufe von Kindheit und Jugend unterliegen die Flussgeschwindigkeiten und Parameter des Dopplerspektrums der extrakraniellen, hirnversorgenden Arterien großen Veränderungen. SCHÖNING und HARTIG [132] konnten dies 1996 in einer duplexsonographischen Studie zur Schaffung von Normalwerten für das Kindes- und Jugendalter an 94 gesunden Kindern und Jugendlichen zwischen 3 und 18 Jahren belegen.

Die Untersuchungsergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass sich die Flussgeschwindigkeiten und Parameter des Dopplerspektrums der großen extrakraniellen Arterien auch im Erwachsenenalter auffallend verändern. Im Folgenden sollen diese Untersuchungsergebnisse mit den Ergebnissen anderer dopplersonographischen Studien verglichen werden. Zur besseren Übersicht erfolgt die Besprechung nach Blutgefäßen gegliedert:

4.1.1.1. Arteria carotis communis (CCA)

Allgemein: In einer Untersuchung von ZBORNIKOVA und LASSVIK [158] wurden duplexsonographisch Flussgeschwindigkeiten in den großen Halsarterien an 92 gesunden Probanden im Alter von 20 bis 82 Jahren und an 14 Patienten zwischen 23 bis 72 Jahren untersucht, bei denen durch eine vorhergehende angiographische Untersuchung die Karotiden als normal befundet worden waren. In der A. carotis communis lag der Mittelwert für V_s etwa gleich hoch wie in der vorliegenden Studie. Die intravasale Lumenweite war mit durchschnittlich 7.1 mm etwas größer.

In einer duplexsonographischen Untersuchung extrakranieller Arterien (CCA und ICA) an 116 gesunden Probanden im Altersbereich von 16-78 Jahren fanden DONIS et al. [27] in der CCA für V_s und TAV ähnliche Werte wie in der vorliegenden Arbeit.

SCHÖNING et al. [129] bestimmten mittels farbkodierter Duplexsonographie winkelkorrigierte Flussgeschwindigkeiten, Parameter des Dopplerspektrums, Gefäßdurchmesser und Flussvolumina der inneren und äußeren Karotiden und der Vertebralarterien an 48 gesunden Probanden zwischen 20 und 63 Lebensjahren (Durchschnittsalter 35 ± 12 Jahre). Die für die CCA (ebenso wie für die ECA, ICA und VA) ermittelten Durchschnittswerte zeigen insgesamt eine gute Übereinstimmung mit denjenigen der vorliegenden Arbeit.

Geschlechtsspezifische Unterschiede: In Konkordanz zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie wurde in den Arbeiten von DONIS et al. [27] und ZBORNIKOVA und LASSVIK [158] bei Männern ein größerer CCA-Durchmesser beobachtet. Auch WESCOTT

und HOLSING [155] berichten in einer duplexsonographischen Untersuchung der CCA an 174 gesunden Probanden über eine größere CCA-Lumenweite beim männlichen Geschlecht, sowie MAROSI und EHRINGER [85], die mittels hochauflösendem Ultraschall den Durchmesser von CCA (und ECA und ICA) an 53 jüngeren gesunden Probanden untersuchten.

Seitendifferenzen: ZBORNIKOVA und LASSVIK [158], DONIS et al. [27] und SCHÖNING et al. [129] stellten in den oben erwähnten Untersuchungen im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit fest, dass die systolische Maximalgeschwindigkeit (V_s) links höher war als rechts. SCHÖNING et al. fanden dort auch einen geringeren Gefäßdurchmesser als auf der rechten Seite [129].

Altersabhängigkeit: Übereinstimmend mit der vorliegenden Studie haben auch ZBORNIKOVA und LASSVIG [158], DONIS et al. [27], SCHÖNING et al. [129], sowie UEMATSU et al. [151] einen altersabhängigen Rückgang der Flussgeschwindigkeiten beobachtet.

ZBORNIKOVA und LASSVIG [158], DONIS et al. [27] und SAMIJO et al. [122] sahen im Kontrast zu unseren Ergebnissen eine altersabhängige Zunahme des Durchmessers.

Im Gegensatz zur vorliegenden Studie fanden SCHÖNING et al. [129] für RI und PI einen signifikanten altersabhängigen Rückgang ($r=-0.46$, $p\leq 0.0001$ und $r=-0.52$, $p\leq 0.0001$) und für den Durchmesser eine ebensolche Zunahme ($r=0.58$, $p\leq 0.0001$). Die Erklärung für diesen Unterschied liegt an der oberen Begrenzung des Altersspektrums auf 63 Lebensjahre und an dem niedrigen Durchschnittsalter der Probanden. In der vorliegenden Untersuchung beobachteten wir in der Probandengruppe zwischen 20 und etwa 60 Jahren ebenfalls einen rückläufigen Trend für die Pulsatilität, keine Veränderung allerdings beim Durchmesser. Oberhalb des 60. Lebensjahres zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung ein besonders deutlicher Rückgang der Flussgeschwindigkeiten und eine Zunahme der Widerstandsindizes PI ($r=0.55$, $p\leq 0.01$) und RI ($r=0.68$, $p\leq 0.0001$).

Zusammengefasst stützt die Mehrzahl der oben aufgeführten Veröffentlichungen hinsichtlich geschlechtsspezifischer Unterschiede beim Durchmesser und der Altersabhängigkeit der

Flussgeschwindigkeiten und Dopplerparameter die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit. Jedoch konnten wir in der vorliegenden Studie keine Seitendifferenzen feststellen und auch keine altersabhängigen Veränderungen des Durchmessers. Diese Unterschiede im Vergleich mit den Ergebnissen der genannten Arbeiten erscheinen allerdings als nicht bedeutend.

4.1.1.2. Arteria carotis externa (ECA)

Allgemein: Die in den Untersuchungen von ZBORNIKOVA und LASSVIG [158], und SCHÖNING et al. [129] gefundenen Parameter sind mit denen der vorliegenden Studie vergleichbar. MAROSI und EHRINGER [85] ermittelten mit durchschnittlich 3.7 mm eine etwas geringere Lumenweite als die Untersucher der vorliegenden Studie (4.2 ± 0.7 mm).

Geschlechtsspezifische Unterschiede: In Übereinstimmung mit den Daten unserer Arbeit haben auch ZBORNIKOVA und LASSVIG [158], SCHÖNING et al. [129] und MAROSI und EHRINGER [85] einen größeren ECA- Durchmesser bei Männern festgestellt.

Seitendifferenzen: Es finden sich in den zum Thema vorliegenden Veröffentlichungen konkordant zu dieser Arbeit keine Seitendifferenzen.

Altersabhängigkeit: SCHÖNING et al. [129] konstatierten eine statistisch auffällige Zunahme von TAV ($r=0.29$, $p \leq 0.01$), und einen Rückgang von RI und PI zwischen 20 und 63 Lebensjahren (RI: $r=-0.50$, $p \leq 0.001$; PI: $r=-0.37$, $p \leq 0.01$). In diesem Altersbereich erzielten wir vergleichbare Ergebnisse. Oberhalb des 60. Lebensjahres bis zum Alter von 85 Jahren war ein tendenzieller Rückgang von TAV und ein statistisch auffälliger Anstieg des PI ($r=0.65$, $p \leq 0.0001$) und RI ($r=0.73$, $p \leq 0.0001$) zu beobachten. Diese Veränderungen sprechen für einen Anstieg des peripheren Widerstandes im höheren Lebensalter. In Diskordanz zu den Resultaten der vorliegenden Arbeit fanden ZBORNIKOVA und LASSVIG [158] und SCHÖNING et al. [129] eine altersabhängige Zunahme des Durchmessers der ECA.

4.1.1.3. Arteria carotis interna (ICA)

Allgemein: In den Studien von ZBORNIKOVA und LASSVIG [158] und SCHÖNING et al. [129] finden sich für die in der ICA erhaltenen Werte ebenfalls Parallelen zu den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung. Einen mit unseren Ergebnissen übereinstimmenden Wert für die systolische Maximalgeschwindigkeit (V_s) in der ICA fanden auch DONIS et al. [27].

Geschlechtsspezifische Unterschiede: In Übereinstimmung mit den vorliegenden Ergebnissen berichten auch ZBORNIKOVA und LASSVIG [158], SCHÖNING et al. [129], DONIS et al. [27] und MAROSI und EHRINGER [85] über einen größeren ICA- Durchmesser in der Gruppe der männlichen Probanden. Eine wie in der vorliegenden Studie festgestellte höhere mittlere Maximalgeschwindigkeit (TAMX) bei Frauen haben die erwähnten Studien nicht konstatiert.

Seitendifferenzen: Wie in der vorliegenden Arbeit finden sich auch bei anderen Untersuchungen der ICA keine Seitendifferenzen.

Altersabhängigkeit: Einen altersabhängigen Rückgang von Flussgeschwindigkeiten in der ICA haben auch ZBORNIKOVA und LASSVIG [158], DONIS et al. [27] und SCHÖNING et al. [129] (für V_s und V_{ed} war der Rückgang statistisch auffällig: $r=-0.40$, $p\leq 0.0001$ und $r=-0.32$, $p\leq 0.01$) beobachtet. SCHÖNING et al. [129] berichten auch von einem rückläufigen Trend für PI. In unserer Arbeit lässt sich dieser Trend in der Altersgruppe unter 60 Lebensjahren bestätigen.

4.1.1.4. Arteria vertebralis (VA)

Allgemein: BARTELS et al. [6] untersuchten die Vertebralarterien von 54 Probanden ohne zerebrovaskuläre Erkrankung (Alter 22-74 Jahre) mittels Duplexsonographie. Sie ermittelten für V_s durchschnittlich 43 cm/s (etwas unter dem in unserer Studie gemessenen Durchschnittswert). Für den Durchmesser gaben sie 3.8 mm an. Er lag damit etwas höher als in unserer Untersuchung.

An 85 gesunden Probanden mit einem durchschnittlichen Alter von 46 Jahren (Altersbereich 17-75 Jahre, 41 Frauen, 44 Männer) haben PFADENHAUER und MÜLLER [112] mittels farbkodierter Duplexsonographie Flussgeschwindigkeiten der Vertebralarterien (VA) bestimmt. Dabei ergaben sich für V_s mit 59 ± 2 cm/s, V_{ed} und TAMX mit 19 ± 8 , bzw. 31 ± 10 cm/s deutlich höhere Durchschnittswerte als in der vorliegenden Untersuchung.

TRATTNIG et al. untersuchten an 42 älteren Personen ohne vertebrobasiläre Vorerkrankungen (mittleres Alter 62 Jahre) mit farbkodierter Duplexsonographie die Vertebralarterien [149]. Sie berichten von Durchschnittswerten für V_s von 56 cm/s, für V_{ed} 17 cm/s und für RI 0.69, ähnlich den Resultaten unserer Studie.

Geschlechtsspezifische Unterschiede: Die Feststellung eines größeren Durchmessers der VA bei den männlichen Probanden in der Studie von ZBORNIKOVA und LASSVIG [158] konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden.

Seitendifferenzen: Unterschiedliche Angaben gibt es zu Seit- zu- Seit- Differenzen der VA: DELCKER und DIENER [26], SIMON et al. [139], SCHÖNING und HARTIG [132] fanden auf der linken Seite einen größeren VA- Durchmesser, in anderen Veröffentlichungen wurde die rechte VA größer als die linke beschrieben (PFADENHAUER et al. [112], BENDICK und GLOVER [8]). In der vorliegenden Studie konnten - wie auch in der Veröffentlichung von SCHÖNING und HARTIG [132] - nicht nur in der VA, sondern auch in den anderen untersuchten Gefäßen keinerlei Seitenunterschiede festgestellt werden. Die Seit- zu- Seit- Korrelation der Parameter für die Flussvolumenberechnung war in der VA niedrig oder sogar negativ (TAV: $r = 0.19$, d: $r = 0.01$, FV: $r = -0.03$), was darauf hinweist, dass asymmetrische Gefäßdurchmesser und Flussvolumina in der VA eher die Regel als die Ausnahme sind.

In diesem Zusammenhang sei der Begriff der Vertebralishypoplasie erwähnt: In der Literatur variiert die Angabe der Häufigkeit unilateraler Vertebralishypoplasien zwischen 1.9% und 9.5% [6, 26, 129, 132, 148, 149]. Noch nicht klar ist allerdings, wie eine Vertebralishypoplasie dopplersonographisch definiert ist. TOUBOUL et al. [148] und BARTELS [6] schlugen vor,

ab einem Gefäßdurchmesser der Vertebralarterie von ≤ 3 mm von einer Hypoplasie zu sprechen, während SCHÖNING et al. [129] sowie DELCKER und DIENER [26] die Grenze ab ≤ 2.2 mm setzten. SCHÖNING und HARTIG [132] schlugen zusätzlich vor, eine VA-Durchblutung von 20 ml/min oder weniger als Kriterium für eine Vertebralishypoplasie anzusehen. In unserer Probandengruppe fanden sich 2 Vertebralarterien (2.5%) mit einem Durchmesser unter 2 mm, 7 der Vertebralarterien führten ein Flussvolumen unter 20 ml/min (das entspricht knapp 9%). In 4 Fällen wurde die Minderdurchblutung des einen Gefäßes durch die Arterie der gegenüberliegenden Seite mit Flussvolumina von 130 ml/min oder mehr ausgeglichen. In den übrigen drei Fällen war auch die Durchblutung der VA der anderen Seite stark herabgesetzt. Alle Probanden mit festgestellter Vertebralishypoplasie waren beschwerdefrei, insbesondere wiesen sie keine Zeichen einer vertebrobasilären Insuffizienz auf.

Altersabhängigkeit: Die A. vertebralis war das einzige Blutgefäß in der vorliegenden Untersuchung, in dem eine altersabhängige Zunahme des Durchmessers beobachtet werden konnte. In der Studie von ZBORNIKOVA und LASSVIG [158] wurde ebenfalls von einer Zunahme des VA-Durchmessers berichtet.

In Konkordanz mit den Resultaten der vorliegenden Studie beobachteten SCHÖNING et al. [129] (für V_s statistisch auffällig mit $r=-0.35$, $p\leq 0.001$), ZBORNIKOVA und LASSVIG [158] und PFADENHAUER und MÜLLER [112] in den Vertebralarterien einen altersbezogenen Rückgang von Flussgeschwindigkeiten.

SCHÖNING et al. [129] stellten einen Rückgang des Widerstandsindex (RI) mit zunehmendem Alter fest. Demgegenüber blieb in der vorliegenden Untersuchung der RI im vergleichbaren Alterszeitraum konstant.

4.1.2. Flussvolumenbestimmung in den großen Halsarterien

Zwischen 3 und 6 Lebensjahren nimmt die Hirndurchblutung zu [131]. Danach sinkt sie bis zum 18. Lebensjahr und verbleibt dann bis etwa zum 60. Lebensjahr auf gleichem Niveau

[129]. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen, dass das zerebrale Blutflussvolumen oberhalb des 60. Lebensjahres weiter zurückgeht und sich auch die hämodynamischen Parameter ändern. Die intravasalen Flussvolumina (und die zu ihrer Ermittlung nötigen Parameter, die mittlere-gewichtete Flussgeschwindigkeit (TAV) und der Gefäßdurchmesser) sollen mit ihren altersabhängigen Veränderungen und Auffälligkeiten wie Geschlechts- und Seitenunterschieden im Folgenden anhand der einzelnen untersuchten Blutgefäße mit anderen Daten aus der Literatur diskutiert werden.

In der Tabelle 8 sind die mit dopplersonographischen Verfahren von anderen Autoren erhobenen Flussvolumina der extrakraniellen Gefäße Erwachsener (CCA, ICA, ECA und VA) aufgeführt.

Autor	Jahr	n	Alter	CCA	ICA	ECA	VA
			Jahre	ml/min	ml/min	ml/min	ml/min
Keller et al.	1976	22	23-45	300-480			
Fitzgerald et al.	1982	25	42	536±104			
Fujishiro and Yoshimura	1982	120	21-70	486-570			
Uematsu et al.	1983	16	21-40	479±90			
		14	41-60	433±69			
Müller et al.	1983	100	16-65	464±75			
Bouthier et al.	1985	17	<45 (36)	410±23			
		21	>45 (55)	385±15			
Leopold et al.	1987	20	32		254±56		
Donis et al	1988	116	16-78				
			16-19	400±27			
			70-78	322±114			
Fortune et al.	1992	20	33		330±19		
Hamada et al.	1993	28	71±7	574			
Schöning et al.	1994	46	20-63	470±120	265±26	160±66	84±33
Wescott and Holsing	1997	174	20-87	415±87			
Deane and Marcus	1997			376	255		
Dörfler et al.	1999	83	20-80		229±49		79±36

Tabelle 8: Übersicht über die mit dopplersonographischen Verfahren gefundenen Flussvolumina extrakranieller Arterien Erwachsener.

4.1.2.1. Arteria carotis communis (CCA)

Allgemein: Das Spektrum der mit dopplersonographischen Verfahren erhaltenen Mittelwerte für das CCA-Flussvolumen reicht von 300 bis 536 ml/min (vgl. Tab. 8). Der in der vorliegenden Untersuchung gemessene Durchschnittswert von 408 ± 99 ml/min liegt somit im mittleren Bereich. WESCOTT und HOLSING [155] fanden einen mit dem der vorliegenden Untersuchung nahezu identischen Durchschnittswert für das Flussvolumen von 415 ± 87 ml/min.

Geschlechtsspezifische Unterschiede: In der vorliegenden Arbeit wurden in Übereinstimmung mit der Mehrzahl der Veröffentlichungen keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Flussvolumens der CCA beschrieben. Von einem höheren CCA-Flussvolumen bei Männern berichten jedoch MÜLLER et al. [102], DONIS et al. [27] und WESCOTT und HOLSING [155].

Seitendifferenzen: Für das Flussvolumen wurden in der vorhandenen Literatur analog den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit keine Seitendifferenzen beschrieben.

Altersabhängigkeit: Konkordant zu unseren Daten haben UEMATSU et al. [151], MÜLLER et al. [102], DONIS et al. [27] und WESCOTT und HOLSING [155] von einer altersabhängigen Abnahme der Flussvolumenrate berichtet. HAMADA et al. 53 und BOUTHIER et al. [13] haben demgegenüber in Studien mit relativ kleinen Probandengruppen von 17 bzw. 21 Personen keine altersbezogenen Veränderungen des CCA-Flussvolumens beobachtet. Eine altersabhängige Zunahme des Flussvolumens und des Durchmessers stellten SCHÖNING et al. [129] im Alterszeitraum zwischen 20 und 63 Lebensjahren fest. In der vorliegenden Untersuchung war ein Abfall des Flussvolumens in der CCA aber vor allem jenseits des 60. Lebensjahres zu sehen, so dass sich die Diskrepanz zu den Ergebnissen von SCHÖNING et al. [129] durch das unterschiedliche Durchschnittsalter der Kollektive erklärt.

4.1.2.2. Arteria carotis externa (ECA)

Allgemein: Das Flussvolumen der ECA wurde bislang nur von SCHÖNING et al. [129] duplexsonographisch untersucht. Deren Untersuchungsergebnis von 160 ± 66 ml/min zeigt mit dem der vorliegenden Untersuchung eine gute Übereinstimmung (164 ± 56 ml/min).

Geschlechtsspezifische Unterschiede: In der vorliegenden Untersuchung wies das ECA-Flussvolumen als einziges der vier untersuchten extrakraniellen Blutgefäße einen geschlechtsspezifischen Unterschied auf: Eine höhere Flussvolumenrate bei Männern, resultierend vorwiegend aus einem signifikant größeren Gefäßdurchmesser. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es keine vergleichbare Beobachtung in der Literatur und wir haben keine Erklärung für dieses Phänomen.

Seitendifferenzen: In Konkordanz zu den Daten dieser Studie haben auch SCHÖNING et al. [129] keine Seitendifferenzen bei der Durchblutung der ECA festgestellt.

Altersabhängigkeit: Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen ergaben die Studien von SCHÖNING et al. [129] im Alterszeitraum zwischen 20 und 63 Jahren eine altersabhängige Zunahme für TAV, Durchmesser und Flussvolumen. Tendenziell nahmen TAV und Flussvolumen auch in der vorliegenden Arbeit in der Gruppe der Probanden unter 60 Lebensjahren zu, ohne jedoch eine statistische Auffälligkeit zu erreichen.

4.1.2.3. Arteria carotis interna (ICA)

Allgemein: In einer duplexsonographischen Untersuchung der ICA an 20 gesunden jüngeren Erwachsenen (mittleres Alter 33 Jahre) haben LEOPOLD et al. [79] ein durchschnittliches Flussvolumen von 286 ± 16 ml/min ermittelt, das gut mit unseren Ergebnissen übereinstimmt. Mit 330 ml/min bestimmten FORTUNE et al. [37] das Flussvolumen der ICA recht hoch. Möglicherweise ist das auf die Versuchsanordnung zurückzuführen, denn die Probanden mussten während der Untersuchung durch ein Mundstück atmen. DÖRFLER et al. [29] be-

richten in einer Untersuchung mittels extrakranieller Duplexsonographie an 83 gesunden Probanden (Altersspektrum 20-80 Jahre) von Durchschnittswerten von 229 ± 49 ml/min für das ICA-Flussvolumen. Die in der Arbeitsgruppe von SCHÖNING et al. [129] bestimmten Durchschnittswerte für das Flussvolumen stimmen mit den in unserer Studie ermittelten Flussvolumina gut überein.

Geschlechtsspezifische Unterschiede: In den oben erwähnten Veröffentlichungen finden sich keine Unterschiede hinsichtlich der Flussvolumina von Mann und Frau. Obwohl die ICA-Lumenweite bei weiblichen Probanden in unserer Studie statistisch auffallend unter derjenigen der Männer lag, fand sich kein geschlechtsspezifischer Unterschied für das Flussvolumen (vermutlich auf Grund des etwas höheren Durchschnittswertes für TAV bei Frauen).

Seitendifferenzen: Analog zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit haben auch die anderen angesprochenen Studien keine Seitendifferenz der ICA-Durchblutung konstatiert.

Altersabhängigkeit: Bedingt durch einen starken Rückgang von TAV (bei konstant bleibendem Gefäßdurchmesser), war in der vorliegenden Untersuchung für das ICA-Flußvolumen ein besonders deutlicher Rückgang mit zunehmendem Alter zu beobachten ($r = -0.45$, $p \leq 0.0001$). In Übereinstimmung mit unseren Resultaten beschreiben UEMATSU et al. [151], MÜLLER et al. [101], DONIS et al. [27] und DÖRFLER et al. [29]. einen altersabhängigen Rückgang der Flussvolumina in der ICA. Im Gegensatz dazu sahen SCHÖNING et al. [129] keine statistisch auffälligen altersabhängigen Veränderungen der Flussvolumina in einem deutlich jüngeren Probandenkollektiv (20-63 J.).

4.1.2.4. Arteria vertebralis (VA)

Allgemein: Das Flussvolumen der VA, das in den beiden bisher veröffentlichten duplexsonographischen volumetrischen Untersuchungen der A. vertebralis von SCHÖNING et al. [129] und DÖRFLER et al. [29] bestimmt wurde, weist eine große Übereinstimmung mit dem in der vorliegenden Studie erhobenen auf.

Geschlechtsspezifische Unterschiede: In beiden oben zitierten Untersuchungen finden sich ebenfalls keine geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich der Vertebralisdurchblutung.

Seitendifferenzen: In Diskordanz zu unserer Untersuchung haben SCHÖNING et al. [129] ein niedrigeres VA-Flussvolumen auf der rechten Seite festgestellt (94 ± 32 vs. 76 ± 32 ml/min, $p < 0.1$), herrührend von einer tendenziell geringeren Lumenweite der rechten VA.

Altersabhängigkeit: Übereinstimmend mit den Daten der vorliegenden Studie wurden in der Untersuchung von SCHÖNING et al. [129] keine altersabhängigen Veränderungen der Vertebralisdurchblutung festgestellt. DÖRFLER et al. [29] haben einen altersabhängigen Rückgang der Hirndurchblutung als Summe aus ICA- und VA-Durchblutung beschrieben, es ist aber nicht dokumentiert, ob die Vertebralisdurchblutung dabei statistisch auffallend zurückging.

4.1.2.5. Fehlermöglichkeiten

Bei der farbkodierten Duplexsonographie hängt die Qualität des Untersuchungsergebnisses sehr von den Fähigkeiten des Untersuchers ab. Der Durchmesser und die winkelkorrigierte mittlere gemittelte Geschwindigkeit müssen genauestens bestimmt werden, um wirklich valide Ergebnisse zu erhalten.

Insbesondere wird der Durchmesser als unzuverlässigster Parameter für die dopplersonographische Flussvolumenbestimmung angesehen (HOSKINS [57], GILL [43] und SMITH [140]). Nach SCHÖNING et al. [129] führt beispielsweise in der ICA eine Fehlbestimmung des Winkels um 1° , eine Falschmessung des Durchmessers um 0.1 mm sowie der TAV um 1 cm/s jeweils zu einer Abweichung der Flussvolumenbestimmung um 3%, 4% bzw. 4%.

Wichtig ist auch der Ort der Messung. Messungen an Gefäßaufweitungen, oder Gefäßabengungen sollten vermieden werden, weil die dort herrschenden Strömungsturbulenzen das Messergebnis verfälschen können. Für die Untersuchung der CCA liegt der optimale Messort

ca. 1.5 cm unterhalb des Bulbus caroticus, zur Untersuchung von ECA und ICA ist ein Abstand von 1.0-1.5 cm von der Karotisbifurkation nötig, um ein homogenes Strömungsprofil anzutreffen [71, 118, 129]. MEYER et al. [97] untersuchten die Variabilität der dopplersonographischen Messung von Flussgeschwindigkeiten an 20 gesunden Probanden (Altersspektrum 25-43 J) und fanden heraus, dass die maximale systolische Flussgeschwindigkeit (V_s) in der CCA signifikant zunahm, wenn man den Messpunkt bis zu 4 cm in Richtung Aorta verschob. MEYER et al. [97] stellten daraufhin die Frage, ob nicht für eine allgemeingültige Volumetrie der Halsarterien feste Messpunkte definiert werden sollten. Allerdings wurden in der Veröffentlichung keine zu den an verschiedenen Untersuchungsstellen gemessenen Flussgeschwindigkeiten korrespondierenden Werte für den Durchmesser, bzw. für das Flussvolumen angegeben. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen jedoch, dass die mittlere gewichtete Flussgeschwindigkeit (TAV) abhängig von der Gefäßweite variiert: bei größerem Gefäßquerschnitt werden niedrigere Flussgeschwindigkeiten bestimmt und umgekehrt. Da sowohl TAV, als auch die Gefäßweite in die volumetrische Messung eingehen, ist in Frage zu stellen, ob feste Messpunkte definiert werden müssen. Natürlich ist es wichtig, dass TAV und der Durchmesser am selben Ort gemessen werden.

Turbulente Strömungsverhältnisse sind sowohl im Farbdopplerbild, als auch im PW-Doppler-Frequenzspektrum zu erkennen. Zur besseren Erkennung von Strömungsturbulenzen wurde in unserer Studie in Anlehnung an SCHÖNING et al. [129, 130] die Geschwindigkeitsskala knapp oberhalb des Nyquist-Limits eingestellt. Frequenzspektren mit bidirektionalen Strömungsprofilen wurden nicht ausgewertet.

Da Hintergrundrauschen die computergestützte Berechnung von TAV verfälschen kann, sollte man auf einen guten Signal-Rausch-Abstand des aufgezeichneten Spektrums achten. Dabei muss evtl. eine höhere Sendeleistung des Dopplergerätes gewählt werden.

Zu empfehlen ist eine bei phased-array Scannern im Echtzeit-Duplexbetrieb mögliche akustische Kontrolle über die Messposition, bevor man das Farbdopplerbild zur Registrierung des Dopplerfrequenzspektrums „einfriert“. Dann sollte TAV idealerweise über mehrere Herzzyk-

len berechnet und die Messwerte von Durchmesser und TAV durch eine Doppelbestimmung präzisiert werden.

4.1.2.6. Das Karotissystem als „interner Standard“?

Das Flussvolumen eines sich teilenden Gefäßes sollte der Summe der Flussvolumina der nachgeschalteten Gefäße entsprechen. Eine gute Möglichkeit, die Qualität der eigenen Messung zu überprüfen, bietet der Vergleich der aufsummierten Flussvolumina von ECA und ICA mit dem Flussvolumen der CCA.

Die Ergebnisse in der vorliegenden Studie zeigen eine geringe, wenn auch statistisch auffällige Korrelation des Summenvolumens aus ECA und ICA und dem Flussvolumen der CCA. ($r=0.60$, $p\leq 0.0001$). Eine gute Korrelation der Summe der ECA-, und ICA-Flussvolumina mit der CCA-Durchblutung ($r= 0,91$, $p\leq 0,0001$) beschreiben JUUL et al. [62] in einer farbdopplersonographischen Studie (M-Mode) an 20 gesunden Probanden im Alter zwischen 23 und 73 Jahren.

Der gemessene Unterschied zwischen den Flussvolumina von CCA und der Summe der Durchblutung von ECA und ICA betrug in der vorliegenden Arbeit im Mittel 15 ± 175 ml/min zugunsten von ECA und ICA. SCHÖNING und HARTIG haben in ihren volumetrischen duplexsonographischen Untersuchungen an Kindern und Jugendlichen zwischen 3 und 18 Lebensjahren sowie an Erwachsenen zwischen 20 und 60 Lebensjahren [131] ein statistisch auffällig höheres CCA-Flussvolumen beim Vergleich mit dem Summenfluss aus ECA und ICA beobachtet: Die Abweichung war in der zweiten Lebensdekade mit 15 ± 88 ml/min am geringsten und betrug bei den Erwachsenen im Mittel 45 ± 117 ml/min. Nach der Einschätzung von SCHÖNING et al. [129] liegt eine Erklärungsmöglichkeit für die Differenz zwischen den Summenflüssen von CCA einerseits und ICA/ECA andererseits in der Tatsache, dass die A. thyroidea superior als erster Ast der A. carotis externa im Bereich des Bulbus caroticus oder wenige Millimeter oberhalb davon entspringt und ihr Anteil somit bei der Flussvo-

lumenbestimmung in der ECA meist nicht berücksichtigt werden konnte. Dieser Ansatz kann durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nicht gestützt werden: Die Durchblutung der CCA lag in der Probandengruppe jüngeren und mittleren Alters (20-59 Lebensjahre) nur 3 ± 186 ml/min höher als in ECA und ICA. Im Hinblick auf das Altersspektrum von 60-87 Lebensjahren zeigte sich sogar ein etwas höherer Fluss in ECA und ICA (42 ± 149 ml/min).

In der oben erwähnten Studie machten SCHÖNING et al. [129] auch die Beobachtung eines altersabhängigen Anstiegs der Flussvolumenrate in der ECA im Zeitraum zwischen 20 und 63 Jahren, ICA und VA wiesen keine altersabhängigen Veränderungen auf. Die ebenfalls gemessene Zunahme der CCA-Durchblutung zeige, dass diese zur Bestimmung der Gesamthirndurchblutung nicht verlässlich genug sei, da sich die Zunahme der CCA-Durchblutung nur auf das Flussvolumen der ECA auswirke. In der vorliegenden Arbeit kam es jedoch sowohl in der ICA, als auch in der CCA zu einer altersabhängigen Abnahme der Durchblutung, wohingegen das Flussvolumen in ECA und VA relativ konstant blieb. Gleichwohl sollten Messergebnisse von Autoren, welche die CCA-Durchblutung zur Bestimmung der Hirndurchblutung heranzogen, kritisch betrachtet werden.

4.1.3. Hirndurchblutungsmessung

Vor über 50 Jahren wurde die menschliche Hirndurchblutung durch KETY und SCHMIDT erstmals untersucht [67]. Seither sind eine große Anzahl von Studien publiziert worden, in denen die Hirndurchblutung mit unterschiedlichen Methoden bestimmt wurde (vgl. Tabelle 9).

Im Folgenden sollen die in unserer Studie gemachten Beobachtungen über die Gesamthirndurchblutung und ihr altersabhängiger Verlauf bei Erwachsenen betrachtet und im Spiegel der Literatur diskutiert werden.

Autor	Jahr	Methode	n	Alter Jahre	rCBF ml/100g/min	CBFV ml/min	CBFV/Alter
Kety	1948	N20-Inh.	14	nr	54	729*	nr
Bernsmeier	1953	N20-Inh.	30	17-64	58	787*	nr
Sokolow	1953	N2O	7	nr	52	631*	nr
Shenking	1953	N2O	12	nr	53	643*	nr
Sokolow	1953	N2O	4	nr	60	728*	nr
Lassen	1955	85Kr-Inh.	20	nr	52	702*	nr
Kety	1956	N20-Inh.		Review			ja
Nylin	1961	P32-labelled Erythr.	10	26-46	65**	876	nr
Lassen	1961	85Kr-Inh.	11	nr	50	675*	nein
Gottstein	1963	N20-Inh.	59	21-69	55	744*	nr
Høed-Rasmussen	1966	133Xe-Injektion	9	nr	50	675*	nr
Rees	1971	133Xe-Injektion	10	nr	53	716*	nr
Mc Henry	1978	133Xe-Inh.	15	20-36	49	662*	nr
Meyer	1978	133Xe-Inh.	15	23-62	45	734*	ja
Shaw	1979	133Xe-Inh. externe Det.	213	9bis 91	nr	nr	nr
Naritomi	1979	133Xe-Inh.	46	21-63	nr	nr	ja
Gottstein	1979	N20-Inh.	32	20-70	55	743*	ja
Melamed	1980	133Xe-Inh.	44	19-78	nr	nr	ja
Melgaard	1980	133Xe-Inh. + SPECT	20	30-66	53	716*	nr
Frackowiak	1980	15O-PET	14	26-74	56	756*	ja
Huang	1983	H215O-PET	nr	nr	42	567*	nr
Matsuda	1984	133XE-Inh.	105	19-80	56	756*	ja
Yanaghira	1984	133Xe-Inh.	46	25-70	66	891*	ja
Shaw	1984	133Xe-Inh. externe Det.	130	40-100	nr	nr	ja
Pantano	1984	15O-PET	27	19-76	39***	461*	ja
Fox	1984	H215O-PET	9	25-40	50	678*	nr
Tachibana	1984	XE-enhanced-CT	20	20-100	nr	nr	ja
Fox	1985	133XE-Inh.	12	25-55	64	864*	ja
Davis	1983	133XE-Inh.	55	18-88	nr	nr	ja
Shirahata	1985	133Xe-Inh. + SPECT	39	18-88	56	756*	ja
Lassen	1985	85Kr-Inh.	20	17-55	52	702*	ja
Dastur	1985	N20-Inh.	41	nr	60	810*	nein
Mathew	1986	133XE-Inh.	140	18-79	75	1017*	ja
Rootwelt	1986	133Xe-Inh. + SPECT	25	33-66	60	794*	nein
Yamaguchi	1986	15O-PET	22	26-64	nr	nr	nein
Rodriguez	1988	133Xe-Inh.	76	18-72	56	726*	ja
Imai	1988	XE-enhanced-CT	18	nr	38	447*	ja
Hagstadius	1989	133-Xe	33	nr	44	518*	nr
Hagstadius	1989	133-Xe	32	nr	50	591*	nr
Hagstadius	1989	133Xe-Inh.	32	nr	56	756*	ja
Podreka	1989	IMP-SPECT	14	19-40	68	918*	nr
Leenders	1990	15O-PET	34	22-82	41	562	ja
Cameron	1990	H215O-PET	8		52	689	nr
Waldemar	1991	99mTc-HMPAO-SPECT	53	21-40	54	729*	nein
Martin	1991	PET	30	30-85	nr	nr	nein
Marchal	1992	15O-PET	25	20-68	nr	nr	nein
Marks	1992	PC-NMR	24	mean 44	44**	858	nein
Madsen	1993	133Xe-Injektion	30	22-38	65	756*	nr
Matthew	1993	15O-PET	25	mean 31	40	537*	nr
Ribeiro	1993	15O-PET	12	19-36	47	635*	nr

Autor	Jahr	Methode	n	Alter Jahre	rCBF ml/100g/min	CBFV ml/min	CBFV/Alter
Leinsinger	1994	¹³³ Xe-Inh.	41	nr	63	731*	nein
Schöning	1994	ECCD	48	20-63	54**	701	nein
Bogren	1994	NMR	12	nr	57**	774	nr
Enzmann	1994	PC-NMR	10	22-38	60	800	nr
Kashimada	1995	PC-NMR	24	12 bis70	51**	694	ja
Celsis	1997	¹³³ Xe-Injektion	18	mean 65	57	770*	nr
Obata	1997	PC-NMR	nr	nr	46**	617	nr
Muizelaar	1997	XE-enhanced-CT	10	nr	53	716*	nr
Krausz	1998	^{99m} Tc-HMPAO-SPECT	27	26-77	nr	nr	ja
Schreiber	1998	DSC-enhanced-NMR	13	24-68	49***	662*	nr
Claus	1998	HMPAO-SPECT	60	65-84	nr	nr	ja
Buijs	1998	PC-NMR	250	19-88	45**	616	ja
Dörfler	1999	Farbduplex	85	20-80	47**	630	ja

Tabelle 9: Übersicht über bisher erschienene Untersuchungen der Hirndurchblutung mit verschiedenen Methoden. Methoden-Abkürzungen: N₂O-Inh.= Stickoxydulinhaleation, ⁸⁵Kr-Inh.= Inhalation von ⁸⁵Kr, P³²-labelled Erythr.= Injektion von P³²-beladenen Erythrozyten, ¹³³Xe-Injektion= Injektion von ¹³³Xe, ¹³³Xe-Inh.= Inhalation von ¹³³Xe, ¹³³Xe-Inh.+SPECT= Kombination aus ¹³³Xe-Inhalation und Single- Photon- Emissions- Tomographie, ¹⁵O-PET= Inhalation von ¹⁵O-markiertem Sauerstoff und Positronen-Emissions-Tomographie, H₂¹⁵O-PET = Injektion einer salinischen H₂¹⁵O-Lösung und Positronen-Emissions-Tomographie, XE-enhanced CT= Inhalation einer stabilen Xenonverbindung und CT, IMP-SPECT= Injektion von N-Isopropyl123-p-Iodamphetamin und Single- Photon- Emissions- Tomographie, ^{99m}Tc-HMPAO-SPECT= Injektion von an ^{99m}Tc gebundenem d,l-Hexamethylpropylenaminnoxim und Single- Photon- Emissions- Tomographie, PC-NMR.= Phasenkontrast-Kernspintomographie. n= Anzahl der Probanden. rCBF= regionale Hirndurchblutung, **=rCBF wurde aus CBFV durch Division durch ein Durchschnittshirngewicht von 1350g berechnet, ***=rCBF wurde aus den CBF- Werten für graue und weiße Hirnsubstanz bei einem angenommenen Verhältnis von 60:40 berechnet. CBFV= Gesamthirndurchblutung *=CBFV wurde durch Multiplikation von rCBF mit einem Durchschnittshirngewicht von 1350g berechnet. CBFV/Alter= Altersabhängigkeit der Hirndurchblutung, nr= nicht dokumentiert, nein= keine Altersabhängigkeit, ja= Abnahme der Hirndurchblutung mit zunehmendem Alter.

4.1.3.1. Die Untersuchung der Hirndurchblutung im Erwachsenenalter

Seit KETY und SCHMIDT im Jahre 1948 zum ersten Mal die menschliche Hirndurchblutung mittels der Stickoxydulmethode bestimmt haben [65], sind mehr als siebenzig Untersuchungen der Hirndurchblutung Erwachsener veröffentlicht worden. Überwiegend wurden diese Untersuchungen mit der ^{133}Xe -Inhalations- bzw. Injektionstechnik [93, 116] und der N_2O -Inhalationsmethode nach dem KETY und SCHMIDT-Prinzip durchgeführt [67]. In den achtziger Jahren kamen vor allem Studien mit ^{15}O -PET, bzw. H_2^{15}O -PET hinzu [40, 110], mit Beginn der neunziger Jahre wird auch die magnetische Kernresonanz zur Bestimmung der zerebralen Perfusion angewandt [63]. 1994 führten SCHÖNING et al. [129] erstmalig eine systematische Untersuchung der Hirndurchblutung mit der farbkodierten Duplexsonographie durch.

Die Autoren der in der Tabelle 9 aufgelisteten Studien zur Hirndurchblutung haben mit unterschiedlichen Methoden unterschiedliche Aspekte der Hirndurchblutung beschrieben. Die Gesamthirndurchblutung (CBFV) in Millilitern wurde nur von SCHÖNING et al. [129] und von DÖRFLER et al. [29] gemessen. Die meisten anderen Autoren haben die regionale Hirndurchblutung (rCBF) in Millilitern (bezogen auf 100 Gramm Hirngewicht/Minute), bzw. die Durchblutung von weißer/grauer Hirnsubstanz (in Millilitern pro 100 Gramm Hirngewicht/Minute), oder CBFV berechnet. Zum besseren Vergleich der Ergebnisse wurden daher die in der Tabelle 9 mit * gekennzeichneten Werte für CBFV durch Multiplikation von rCBF mit einem Durchschnittshirngewicht von 1350 Gramm berechnet, umgekehrt die mit ** versehenen Werte für rCBF durch Division von CBFV durch 1350. Ist rCBF durch *** markiert, wurde es aus der Durchblutung von grauer und weißer Hirnsubstanz bei einem angenommenen Verhältnis von 60:40 errechnet. Dabei ergeben sich für rCBF Werte zwischen 38 und 75 ml/100g/min (durchschnittlich ca. 52 ml/100g/min), bzw. 447 bis 1017 ml/min für CBFV (durchschnittlich 719 ml/min).

Zur vorläufigen Orientierung über Richtwerte für die normale Hirndurchblutung kann die Übersichtsarbeit von LASSEN [72] aus dem Jahre 1985 gelten: Er gab die mittlere Hirndurchblutung mit 50 ml/100g/min an. Nach seiner Meinung unterliegen Messergebnisse einem systematischen Messfehler, wenn sie mehr als 5 ml nach oben oder unten von diesem Messwertbereich abweichen. Die in der vorliegenden Untersuchung rechnerisch ermittelte regionale Hirndurchblutung von ca. 49 ml/100g/min liegt ziemlich genau innerhalb dieses Bereiches, der gemessene Wert für die Gesamthirndurchblutung liegt mit 657 ± 120 ml/min beim Vergleich mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen im unteren Mittelbereich.

Generell kann über die Zuverlässigkeit sowie Vor- und Nachteile der in den oben erwähnten Studien verwendeten Verfahren zur Hirndurchblutungsbestimmung an dieser Stelle kein Urteil gefällt, sondern muss auf die Originalartikel verwiesen werden. Jedes Bestimmungsverfahren hat methodische Schwächen. Die große Bandbreite der Ergebnisse der Hirndurchblutungsbestimmung ist sicherlich sowohl durch unterschiedliche Untersuchungsmethoden als auch bei gleicher Methode durch differierende Versuchsanordnungen bedingt.

4.1.3.2. Die Altersabhängigkeit der Hirndurchblutung im Erwachsenenalter

Eine größere Zahl von Untersuchungen ist der Frage nach der Entwicklung der Hirndurchblutung im Verlauf des Lebens nachgegangen (vgl. Tabelle 9). Die überwiegende Mehrheit der Veröffentlichungen berichtet über eine altersabhängige Abnahme der Hirndurchblutung [16, 20, 23, 29, 38, 39, 47, 50, 52, 60, 61, 63, 66, 69, 70, 76, 77, 88, 89, 92, 95, 98, 106, 110, 117, 120, 136, 138, 144, 145, 157] wobei in manchen Studien ein signifikanter Rückgang nur für die Durchblutung der grauen Hirnsubstanz festgestellt wurde [23, 40, 98, 106, 110, 136] während andere Autoren von einem Zurückgehen der Perfusion in grauer und weißer Hirnsubstanz, bzw. in allen Hirnbestandteilen berichten [76, 117, 145].

In Übereinstimmung mit der Mehrzahl der Untersuchungen haben wir in unserer Studie einen statistisch auffälligen Rückgang des zerebralen Blutflusses mit zunehmendem Lebensalter (umgerechnet etwa 3 ml/min/Jahr) festgestellt: BUIJS et al. [16] untersuchten an 250 gefäßge-

sunden Probanden im Altersbereich von 19-88 Lebensjahren mittels supratentorieller zweidimensionaler phasenkontrastierter MR-Angiogramme die Hirndurchblutung auf altersabhängige Veränderungen. Sie gaben den durchschnittlichen Abfall der Gesamthirndurchblutung mit jährlich 4.8 ml/min an. KASHIMADA et al. [63] haben an 24 Probanden zwischen 12-70 Jahren mit derselben Methode die Hirndurchblutung untersucht und dabei ein jährliches Absinken um 3.9 ml/min beschrieben. LASSEN[72] und LEENDERS [76] ermittelten einen jährlichen prozentualen Rückgang von 0.5%, entsprechend 3.5 ml/min (auf ein mittleres CBFV von 700 ml/min bezogen). Einen jährlich Rückgang von 0.53 ml/100g/min, entsprechend 7.1 ml/min fanden MEYER et al. [98]. Eine Abnahme der rCBF konstatierten JOHNSON et al. [61] ab dem 60. Lebensjahr. In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahre 1956 berichtete KETY [66], mehrere Studien zusammenfassend, von einem raschen Abfall des zerebralen Blutflusses in der Pubertät und einem anschließenden langsamen Rückgang bis ins hohe Alter. Durch die niedrigen Fallzahlen der untersuchten Probanden in den einzelnen Studien ist die Aussagekraft von KETYS Beobachtungen allerdings eingeschränkt.

In etwa einem Drittel der Veröffentlichungen zum Thema wurde keine signifikante Abnahme der Hirndurchblutung beobachtet [22, 38, 47, 73, 80, 83, 84, 86, 108, 121, 129, 146, 152, 156]. MARTIN et al. [86] konstatierten eine altersabhängige Abnahme der regionalen zerebralen Perfusion (rCBF) für den Assoziationskortex, nicht jedoch für die Gesamthirndurchblutung. TAKATA et al. [146] konnten in einer PET-Studie an 23 gesunden Probanden zwischen 27 und 67 Jahren einen signifikanten Rückgang der zerebralen Perfusion im Alter nur im linken superioren Temporalkortex feststellen. Ihrer Einschätzung nach zeigte die Hirndurchblutung keine altersabhängige Minderung, da sie durch physiologische, psychologische Faktoren oder Umweltbedingungen leicht veränderbar ist.

Ist die altersabhängige Abnahme der Hirndurchblutung Ausdruck von mit höherem Alter eintretenden physiologischen Prozessen im Gehirn? Diskutiert wird eine Abnahme der synaptischen Dichte [59], bzw. der neuronalen Dichte [66, 110], sowie eine Verringerung der neuronalen Größe [147]. Beschrieben wird auch ein Rückgang der zellulären Aktivität [110], der zerebralen Metabolisationsrate für Glukose (CMRG) [22], sowie der zerebralen Metabolisationsrate für Sauerstoff (CMRO₂) [40, 66, 77, 83, 146, 156]. DASTUR [22], der für

onsrate für Sauerstoff ($CMRO_2$) [40, 66, 77, 83, 146, 156]. DASTUR [22], der für die $CMRO_2$ keinen signifikanten Rückgang feststellen konnte, vermutete, dass dieser zu einem späteren Zeitpunkt der Reduktion der CMRG nachfolgen würde. MARCHAL et al. [83] führten die altersabhängige Abnahme der Sauerstoffmetabolisationsrate auf Neuronenverlust, Funktionsrückgänge, und oder den Verlust von Zellkontakten zurück. MATSUDA et al. [88] bemerkten in diesem Zusammenhang eine durch CT-Befunde dokumentierte Vergrößerung der Ventrikel. In einer Untersuchung von MÖLLER und WOLSCHEENDORF [99] wurde eine altersabhängige Verlängerung der zerebralen Zirkulationszeit des Blutes (CCT) beobachtet. Von einer altersabhängigen Abnahme der Hirnsubstanz berichten MEYER et al. [98] und GUR et al. [51]. DEKABAN und SADOWSKY [25] stellten eine ab etwa der Mitte der 4. Lebensdekade beginnende Abnahme des Hirngewichtes fest, die schließlich Mitte der 8. Lebensdekade 11% betrug. In Veröffentlichungen von KHANG-CHENG et al. [68] und PAKKENBERG und VOIGT [109] wurde zwischen 30 und 80 Lebensjahren, bzw. zwischen 25 und 70 Lebensjahren eine Reduktion des Hirngewichtes um 100g beobachtet, entsprechend einem jährlichen Schwund von 2g; oberhalb von 80 Lebensjahren erhöhte sich der Substanzverlust des Gehirns jährlich um 5g. NARITOMI et al. [106] beobachteten einen Rückgang der grauen Substanz mit zunehmendem Lebensalter.

Mehr in Richtung einer pathologischen Ursache zerebraler Durchblutungsminderung im Alter weisen die Beobachtungen der folgenden Autoren hin: CLAUSS [20] erklärte den Rückgang des zerebralen Flussvolumens mit dem Vorhandensein von Arteriosklerose. GOTTSTEIN und HELD [47], die bei einer CBFV-Untersuchung von Gesunden und Kranken feststellten, dass es in der gesamten kranken Probandengruppe und nur bei etwa der Hälfte der Gesunden zu einer Abnahme der Hirndurchblutung kam, führten diesen Rückgang auf Atherosklerose und pathologische Parenchymdegeneration zurück. Auffallend ist die Beobachtung, dass das CBFV bei Patienten mit bekannten zerebrovaskulären Erkrankungen [5, 18, 104] oder bei chronischem Alkoholabusus [96] deutlich unter demjenigen von Gesunden liegt. Auch DASTUR et al. [22] machten die Beobachtung, dass die Hirndurchblutung von älteren Patien-

ten mit „verschiedenen Erkrankungen“ signifikant niedriger als in der gesunden gleichaltrigen Vergleichsgruppe war.

Generell zeigen die meisten Untersuchungen, daß die Hirndurchblutung auch bei gesunden Probanden mit gut erhaltenen kognitiven Fähigkeiten abnimmt. Bestimmte Erkrankungen scheinen diesen an sich natürlichen Alterungsprozeß auf pathologische Weise zu beschleunigen.

4.1.3.3. Geschlechtsunterschiede der Hirndurchblutung

In unserer Untersuchung ergaben sich keine statistischen Auffälligkeiten hinsichtlich eines geschlechtsspezifischen Unterschiedes der Hirndurchblutung. Auch BUIJS et al. [16], DÖRFLER et al. [29] und SCHÖNING et al. [129], die wie wir keine regionalen Flussvolumina sondern die Gesamthirndurchblutung bestimmten, sowie einige der Arbeiten zur regionalen zerebralen Durchblutung [54, 95, 138, 152], fanden keinen quantitativen Unterschied zwischen weiblicher und männlicher zerebraler Perfusion.

Die Mehrzahl der Veröffentlichungen zum Thema berichtet jedoch über eine signifikant höhere regionale Hirndurchblutung beim weiblichen Geschlecht [23, 69, 89, 113, 120, 121, 135, 136, 144] von 8% bis zu 16% [113, 120, 121]. RODRIGUEZ et al. [120] stellten in einer vergleichenden Untersuchung von je 38 Frauen und Männern zwischen 18 und 72 Jahren eine um 11% höhere Hirndurchblutung bei den weiblichen Probanden fest. Einige Autoren [23, 50, 136] beschreiben eine regionale Mehrdurchblutung der weiblichen Gehirne nur bis in die 6. Lebensdekade, in der es zu einem Angleichen der Hirndurchblutung von Mann und Frau kommt.

Als Ursache dafür diskutieren SHAW et al. [136] und GUR und GUR [50] eine durch menstruellen Blutverlust niedrigere Blutviskosität in der 2. und 3. Lebensdekade und einen höheren Östrogenlevel in der 5. Lebensdekade. DAVIS et al. und ROOTWELT et al. haben einen niedrigeren Hämatokrit bei Frauen festgestellt. [23, 121]. GUR et al. [51] erklären das

altersbedingte Angleichen von männlicher und weiblicher Hirndurchblutung durch eine bei Männern stärker ausgeprägte Hirnatrophie. Einen höheren zerebralen Glukoseumsatz bei weiblichen Probanden fanden BAXTER et al. [7]. HATAZAWA et al. [55] haben bei Frauen eine um 9% höhere Stoffwechselrate bei einer um 9% geringeren Hirngröße ermittelt. Daher wurde vermutet, dass es sich bei der erhöhten weiblichen zerebralen Perfusion um eine kompensatorische Mehrdurchblutung handelt [7, 55, 120].

Zum Vergleich unserer Ergebnisse mit den oben genannten Veröffentlichungen, muss man das Hirngewicht heranziehen, denn praktisch alle Autoren (mit Ausnahme von BUIJS et al. [16], DÖRFLER et al. [29] und SCHÖNING et al. [129]) haben die Hirndurchblutung in Menge pro Gewichtseinheit angegeben: Fasst man die Ergebnisse aus mehreren groß angelegten Studien zusammen [25, 68, 109], ergibt sich für die Gehirne einer europäischen Bevölkerung zwischen 20 bis 80 Lebensjahren ein mittleres Gewicht von etwa 1350 g. Das Hirngewicht der Frauen liegt mit durchschnittlich 1270 g um etwa 11% unter dem der Männer (1430 g). In unserer Untersuchung lag die durchschnittliche Hirndurchblutung aller Probanden bei 657 ± 120 ml/min. Bezieht man diesen Wert für die Hirndurchblutung auf das entsprechende Durchschnittshirngewicht, so erhält man für die weibliche Hirndurchblutung 51.7 ml/100g/min und 45.9 ml/100g/min für ihr männliches Pendant. Damit würde rechnerisch 11% mehr Blut das weibliche Gehirn perfundieren und somit die o. g. von RODRIGUEZ et al. [120] und anderen Autoren [23, 69, 89, 113, 121, 135, 136, 144] vertretene Meinung gestützt.

4.1.3.4. Der Anteil von A. carotis interna und A. vertebralis an der Gesamthirndurchblutung

Zu diesem Punkt existieren bislang nur wenige Veröffentlichungen. In der Untersuchung von SCHÖNING et al. [129] lagen die Beiträge der beiden Aa. carotides internae und des Vertebralisstromgebietes zur Gesamthirndurchblutung wie in unserer Studie bei konstant 76% und 24%. Ganz ähnlich fiel das Verhältnis auch in den Studien von DÖRFLER et al. [29] und

KASHIMADA et al. [63] aus: ICA 75%, VA 25%. Deutlich höher wird der Anteil der inneren Karotiden von BUIJS et al. [16] (ICA 81%, VA 19%) beschrieben. BUIJS et al. haben die Hirndurchblutung allerdings aus den Summenflüssen beider ICA und aus dem Stromgebiet der A. basilaris berechnet. Nicht berücksichtigt wird dabei die Versorgung des Kleinhirns durch die Vertebralarterien. Das erklärt die insgesamt etwas unter den Ergebnissen der vorliegenden Studie liegenden Werte für CBFV von 616 ± 143 ml/min und den höheren prozentualen Anteil der Aa. carotides internae an der Hirnversorgung. BOYAIJAN et al. [14] haben mittels gepulster Farbdopplersonographie an 21 Probanden die Flussraten in ICA und VA untersucht. Sie haben einen recht hohen Anteil der ICA an der Gesamthirndurchblutung von 82% beschrieben, gegenüber 18% durch die VA. Die Unterschiede beim Vergleich mit den Resultaten der vorliegenden Untersuchung sind nicht sicher erklärbar. Möglicherweise handelt es sich um einen Stichprobenfehler bei kleiner Studienpopulation.

4.1.3.5. Die Reproduzierbarkeit der Hirndurchblutungsbestimmung mit der Farbduplexmethode

Die große Zahl der Fehlermöglichkeiten bei der duplexsonographischen Volumetrie legt die Frage nach deren Reproduzierbarkeit nahe. Untersuchungen über die Reproduzierbarkeit dopplersonographischer volumetrischer Verfahren existieren kaum: UEMATSU et al. [151] untersuchten dopplersonographisch an 5 Probanden die interdiane und intradiane Reproduzierbarkeit der CCA-Flussrate. Sie fanden dabei eine Standardabweichung der mittleren Abweichung vom Mittelwert aller Messungen am gleichen Probanden von 3.8% am selben Tag und von 10.6% bei Wiederholung innerhalb einer Woche. Über die zweifache Standardabweichung wurde daraus eine zulässige Differenz zwischen zwei Messwerten von $\pm 7.6\%$ bei intradianer, und $\pm 21.2\%$ bei interdianer Messung bestimmt. Es ist nicht bekannt, ob ein oder mehrere Untersucher an der Messung beteiligt waren.

In einer Untersuchung an einem einzigen Probanden haben JUUL et al. [62] in acht Wiederholungsuntersuchungen an der CCA und der ECA einen Varianzkoeffizient von 10%, bzw.

22% und in der ICA einen Varianzkoeffizient von 15% bestimmt, der in etwa dem in der weiter unten erwähnten Untersuchung von SCHÖNING und SCHEEL [130] gefundenen Wert entspricht.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Flussvolumenbestimmung in den einzelnen hirnersorgenden Arterien nur mäßig gut reproduzierbar ist. Es hat sich aber gezeigt, dass die Gesamthirndurchblutung von den in den einzelnen Gefäßen vorkommenden Schwankungen des Flussvolumens kaum beeinflusst wird.

Die intra- und interdiene Intra- und Interobserver-Reproduzierbarkeit der Hirndurchblutungsbestimmung durch duplexsonographische Flussvolumenbestimmung haben SCHÖNING und SCHEEL [130] in einer Studie an 32 gesunden Probanden im Alter zwischen 7 und 57 Jahren (mittleres Alter $26. \pm 11.8$) in der A. carotis interna und in der A. vertebralis sowie die Gewöhnung der Probanden an Mehrfachmessungen untersucht: Die Gesamthirndurchblutung (CBFV= cerebral blood flow volume) jedes einzelnen Probanden wurde von beiden Untersuchern zweimal an Tag 1 und einmal an Tag 2 der Untersuchung in fortlaufenden Messungen bestimmt. Bei beiden Untersuchern stimmten die Messergebnisse in jeder Arterie nahezu überein und es zeigte sich zwischen der 1. und 3. Untersuchung ein kontinuierlicher Rückgang von CBFV. Die intradiene Interobserver-Reproduzierbarkeit von CBFV war an beiden Tagen hoch (Korrelationskoeffizient $r=0.90$ und 0.85 , $p \leq 0.0001$; Varianzkoeffizient $VK=10.0$ und 10.4%), genauso auch die interdiene Interobserver-Reproduzierbarkeit ($r=0.81$ und 0.81 , $p \leq 0.0001$; $VK=13.3$ und 13.1%). Die intra- und interdiene Intraobserver-Reproduzierbarkeit war sogar noch etwas besser ($r=0.81-0.94$, $p \leq 0.0001$; $VK= 7.4-13.5\%$). Die Reproduzierbarkeit der mittleren Flussgeschwindigkeit (TAV) war deutlich niedriger als die des Gefäßdurchmessers. Der Gefäßdurchmesser wird von SCHÖNING und SCHEEL [130] daher eher als Konstante, TAV eher als Variable der Flussvolumenbestimmung angesehen.

Auch in der weiter oben erwähnten duplexsonographischen Untersuchung von DÖRFLER et al. [29] wird über eine hohe Intraobserver-Reproduzierbarkeit der CBFV-Messung bei Wiederholung der Messung desselben Untersuchers nach 30 Minuten berichtet ($r=0.87$).

MATTHEW et al. [89] untersuchten in einer $H_2^{15}O$ -PET Studie an 25 männlichen Probanden die intradiane Reproduzierbarkeit der Hirndurchblutung in einem ähnlichen Studiendesign wie SCHÖNING und SCHEEL [130]. Sie führten nacheinander 3 PET-Scans durch (die erste Messung war nur eine Scheinmessung, um Habituationseffekte zu vermindern). Der Korrelationskoeffizient betrug 0.83 ($p \leq 0.0001$) und der relative Unterschied (bestimmt mit der Testdifferenz in Prozent des ersten PET-Scans) betrug $2.3 \pm 8.7\%$. In der Studie von SCHÖNING und SCHEEL [130] betrug der mittlere Unterschied der Messergebnisse an einem Tag $2.3 \pm 23.3\%$. Die PET-Technik ist eine etablierte Methode zur Untersuchung der Hirndurchblutung, deren gute Reproduzierbarkeit bereits in anderen Studien demonstriert wurde [40, 17]. Der geringe Unterschied hinsichtlich der Reproduzierbarkeit in den Studien von SCHÖNING und SCHEEL [130] und MATTHEW et al. [89] zeigt, dass die duplexsonographische Methode ähnlich gut zur Hirndurchblutungsmessung geeignet ist.

Auch der Vergleich der Ergebnisse von SCHÖNING und SCHEEL [130] mit den Ergebnissen von Veröffentlichungen, welche die Reproduzierbarkeit der eingeführten, sogenannten „Goldstandard“-Verfahren zur Hirndurchblutungsbestimmung untersuchten [11, 23, 81, 89, 91, 93, 98, 113, 134, 138, 143, 153], zeigt eine große Übereinstimmung in der Reproduzierbarkeit. Aus diesem Grunde haben wir innerhalb unserer Untersuchung auf Reproduzierbarkeitsmessungen verzichtet.

4.3. Schlussfolgerung und Ausblick

Mit der Möglichkeit des wiederholbaren und mobilen Einsatzes ist die farbkodierte Duplexsonographie gegenüber den herkömmlichen Verfahren deutlich im Vorteil. Denn entweder set-

zen jene den Patienten bei wiederholter Messung einer nicht unerheblichen Strahlenbelastung aus, oder sie sind aufgrund ihrer technischen Konstruktion überhaupt nicht für einen Einsatz am Krankenbett geeignet. Außerdem kommen sie teilweise aufgrund der teuren Anschaffungs- und Unterhaltungskosten nur für größere Zentren in Frage.

So bietet sich die farbkodierte Duplexsonographie als ein sinnvolles diagnostisches Instrument und nicht zuletzt ein vergleichsweise kostengünstiges Verfahren für den täglichen Einsatz im klinischen Alltag an. Einsatzmöglichkeiten finden sich beispielsweise im intensivmedizinischen Bereich für Verlaufskontrollen der Hirndurchblutung von Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen, wie z.B. Schädel-Hirn-Traumata oder Hirnblutungen, oder in der Diagnostik von Gefäßmalformationen und vaskulären Läsionen.

Die noch relativ junge und vielversprechende Untersuchungstechnik der farbkodierten Duplexsonographie verfügt mit den in der vorliegenden Arbeit dargestellten Werten und Parametern nun über einen Stamm von Referenzwerten aus einem relativ breiten, die gesunde erwachsene Bevölkerung repräsentierenden Altersspektrum. Diese Referenzwerte können die Beurteilung künftiger nichtinvasiver Untersuchungen der extrakraniellen Arterien und der Hirndurchblutung erleichtern.

5. Zusammenfassung

Etablierte Verfahren zur Hirndurchblutungsmessung sind entweder invasiv oder setzen den Probanden radioaktiven Substanzen aus, sie sind (kosten)-aufwendig und ihre Anwendung macht die Verlegung von Patienten erforderlich. In den letzten Jahren wurde ein duplexsonographisches volumetrisches Verfahren entwickelt, das eine gute mit der PET-Technik vergleichbare Reproduzierbarkeit besitzt, frei von unerwünschten Nebenwirkungen, jederzeit am Patientenbett einsetzbar und vergleichsweise kostengünstig ist. Mit dieser Methode ermittelte Referenzwerte der Gesamthirndurchblutung für das Kindes- und Jugendalter sowie für das jüngere Erwachsenenalter liegen bereits vor. Gerade im intensivmedizinischen Bereich finden sich aber vor allem ältere Patienten. Für diesen Altersbereich gibt es bisher noch keine Referenzwerte. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, an einem Kollektiv gesunder Erwachsener mit gleichmäßiger Alters- und Geschlechtsverteilung die Entwicklung der Gesamthirndurchblutung zu untersuchen und altersklassenspezifische Referenzwerte für die Hirndurchblutung und für hämodynamische Parameter der extrakraniellen Gefäße zu ermitteln.

In einer prospektiven Studie wurden zwischen November 1997 und Dezember 1998 die großen extrakraniellen hirnversorgenden Arterien (A. carotis communis/CCA, A. carotis externa/ECA, A. carotis interna/ICA und A. vertebralis/VA) von 78 gesunden Probanden im Alter zwischen 20 und 87 Jahren farbduplexsonographisch untersucht. Mit einem 7.0-MHz Linearschallkopf eines Computersonographiegerätes (Acuson 128/XP 10) wurden an allen Halsgefäßen Gefäßdurchmesser und folgende winkelkorrigierte Flussgeschwindigkeiten ermittelt: Die systolische Maximalgeschwindigkeit (V_s), die maximale enddiastolische Geschwindigkeit (V_{ed}), die mittlere Geschwindigkeit der strömenden zellulären Blutelemente (TAV) und die mittlere maximale Geschwindigkeit (TAMX). Aus dem Verhältnis $(V_s - V_{ed})/V_s$ wurde der Resistance-Index (RI) nach GOSLING und KING, aus dem Verhältnis $(V_s - V_{ed})/TAMX$ der Pulsatilitätsindex PI nach POURCELOT berechnet. Durch Multiplikation des Gefäßquerschnitts mit TAV wurde für jedes Gefäß das Flussvolumen bestimmt und aus der Addition der Volumenflüsse jeweils beider ICA und VA die Gesamthirndurchblutung ermittelt.

Die Gesamthirndurchblutung betrug im Mittel 657 ± 120 ml/min. Ein Geschlechtsunterschied der Hirndurchblutung zwischen Männern (670 ± 117 ml/min) und Frauen (644 ± 123 ml/min) bestand nicht. Es zeigte sich jedoch eine deutliche altersabhängige Abnahme der Gesamthirndurchblutung zwischen dem 20. und 85. Lebensjahr mit einer durchschnittlichen Verminderung von etwa 3 ml pro Lebensjahr. Die Flussvolumina von CCA (408 ± 99 ml/min) und ICA (250 ± 54 ml/min) nahmen mit zunehmendem Alter ab. Der prozentuale Anteil des hinteren Hirnkreislaufes (Summenfluß der VA), bzw. des vorderen Hirnkreislaufes (Summenfluß der ICA) an der Gesamthirndurchblutung betrug altersunabhängig 24% bzw. 76%.

Für die Altersklassen 20-39 J., 40-59 J. und 60-85 J. wurden altersklassenbezogene Referenzwerte für Flussgeschwindigkeiten, Dopplerparameter und Flussvolumina bestimmt. In CCA, ICA und VA nahmen die Flussgeschwindigkeiten mit zunehmendem Alter ab. Für die intravasale Lumenweite der VA war eine Zunahme im Alter erkennbar. Der Resistance-Index nahm mit zunehmendem Lebensalter in der A. carotis interna sowie in der A. vertebralis zu. Es fanden sich keine signifikanten Seitendifferenzen für Flussgeschwindigkeiten, Parameter des Dopplerspektrums und Flussvolumina in den paarigen Halsgefäßen. Die Seitenkorrelation war hoch für TAV, d und das Flussvolumen in CCA, ICA und ECA. Der intravasale Gefäßdurchmesser der CCA, ICA und ECA der männlichen Probanden war größer als derjenige der Frauen. In der ICA zeigten sich für TAMX höhere Werte bei den weiblichen Probanden. Das Flussvolumen der ECA lag bei den Frauen unter dem der Männer.

Mit den Ergebnissen aus der vorliegenden Arbeit liegen nun volumetrische Referenzwerte für die Hirndurchblutung im Erwachsenenalter bis in die 9. Lebensdekade vor. Damit eröffnen sich insbesondere im intensivmedizinischen Bereich und bei Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen neue diagnostische Möglichkeiten in der Überwachung und Verlaufskontrolle der Hirndurchblutung.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Aaslid R, Markwalder TM, Normes H (1982) Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 57: 769-774
- 2 American Institute of Ultrasound in Medicine (1988) Bioeffects considerations for the safety of diagnostic ultrasound. *J Ultrasound Med* 7: S1-S38
- 3 Baker DW (1967) A phase coherent pulse Doppler system for cardiovascular management. *Proc. 20th Ann.Conf.Engng.Med.Biol.*
- 4 Barber FE, Baker DW, Nation AWC, Strandness DE, Reid RM (1974) Ultrasonics duplex echo Doppler scanner. *IEEE Trans biomed Engng* 21: 109-113
- 5 Barclay L, Zemcov A, Blass JP, McDowell F (1984) Rates of decrease of cerebral blood flow in progressive dementias. *Neurology* 34: 1555-1560
- 6 Bartels E (1991) Duplexsonographie der Vertebralarterien. 1. Teil Praktische Durchführung, Möglichkeiten und Grenzen der Methode. *Ultraschall Med* 12: 54-62
- 7 Baxter LR, Mazziotta JC, Phelps ME, Selin CE, Guze BH, Fairbanks L (1987) Cerebral glucose metabolic rates in normal human females versus normal males. *Psychiat Res* 21: 237-245
- 8 Bendick PJ, Glover JL (1990) Hemodynamic evaluation of vertebral arteries by duplex ultrasound. *Surg Clin N Am* 70: 235-244
- 9 Bernsmeier A, Siemons K (1953) Die Messung der Hirndurchblutung mit der Stickoxydulmethode. *Pflügers Archiv* 258: 149-162
- 10 Bidabe AM, Gense de Beaufort D, Gin AM, Caille JM (1990) Measurement of cerebral blood flow by the stable xenon computerized tomography method. *J Neuroradiol* 17: 103-124
- 11 Blauenstein UW, Halsey JH, Wilson EM, Wills EL, Risberg J (1977) ¹³³Xenon inhalation method. Analysis of reproducibility: some of its physiological implications. *Stroke* 8: 92-102
- 12 Bogren HG, Buonocore MH, Gu WZ (1994) Carotid and vertebral artery blood flow in left and right handed healthy subjects measured with MR velocity mapping. *J Magn Reson Imaging* 4 (1): 37-42
- 13 Bouthier J, Benetos A, Simon A, Levenson J, Safar M (1985) Pulsed Doppler evaluation of diameter, blood velocity and blood flow of common carotid artery in sustained essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 7 Suppl 2: 99-104
- 14 Boyajian RA, Schwend RB, Wolfe MM, Bickerton RE, Otis SM (1995) Measurement of anterior and posterior circulation flow contributions to cerebral blood flow. An ultrasound-derived volumetric flow analysis. *J Neuroimaging* 5(1): 1-3
- 15 Branas CC, Weingarten MS, Czeredarczuk M, Schäfer PF (1994) Examination of carotid arteries with quantitative color doppler flow imaging. *J Ultrasound Med* 13: 121-127
- 16 Buijs PC, Krabbe-Hartkamp MJ, Bakker CJG, de Lange EE, Ramos LMP, Breteler MMB, Mali WPTM (1998) Effect of age on cerebral blood flow: Measurement with ungated two-dimensional phase-contrast MR angiography in 250 adults. *Radiology* 209: 667-674

- 17 Cameron OG, Modell JG, Hichwa RD, Agranoff BW, Koeppe RA (1990) Changes in sensory-cognitive input: effects on cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab* 10: 38-42
- 18 Celsis P, Agniel A, Cardebat D, Démonet JF, Ousset PJ, Puel M (1997) Age related cognitive decline: a clinical entity? A longitudinal study of cerebral blood flow and memory performance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62: 601-608
- 19 Chugani HT, Phelps ME, Mazziotta JC (1987) Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol* 22: 487-497
- 20 Clauss, JJ (1998) Regional cerebral bloodflow and cerebrovascular risk factors in the elderly population. *Neurobiology of aging* 1: 57-64
- 21 Daniel DG, Mathew RJ, Wilson WH (1989) Sex roles and regional cerebral blood flow. *Psychiatry Res* 27(1): 55-64
- 22 Dastur DK (1985) Cerebral blood flow and metabolism in Normal human aging, pathological aging, and senile dementia. *J Cereb Blood Flow Metabol* 5(1): 1-9
- 23 Davis SM, Ackerman RH, Correia JA, Alpert NM, Chang J, Buonanno F, Kelley RE, Rosner B, Taveras JM (1983) Cerebral blood flow and cerebrovascular CO₂ reactivity in stroke-age normal controls. *Neurology* 33: 391-399
- 24 Deane CR, Markus HS (1997) Colour velocity flow measurement: in vitro validation and application to human carotid arteries. *Ultrasound Med Biol* 23(3): 447-452
- 25 Dekaban AS, Sadowsky D (1978) Changes in brain weights during the span of human life: relation of brain weights to body heights and body weights. *Ann Neurol* 4: 345-356
- 26 Delcker A, Diener HC (1992) Die verschiedenen Ultraschallmethoden zur Untersuchung der Arteria vertebralis - eine vergleichende Wertung. *Ultraschall Med* 13: 213-220
- 27 Donis J, Graf M, Sluga E (1988) Flussmessungen an den extrakraniellen Karotiden mit Hilfe der Duplex-Sonographie. Ergebnisse bei Normalpersonen. *Ultraschall Med* 9: 216-222
- 28 Doppler C (1842) Ueber das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels. Versuch einer das Bradley'sche Aberrations-Theorem als integrierenden Theil in sich schließenden allgemeineren Theorie. Borrosch & André, Prag
- 29 Dörfler P, Puls I, Schlierer M, Meurer, Becker G (2000) Measurement of cerebral blood flow volume by extracranial sonography. *J Cereb. Blood Flow Metab* 20:269-271
- 30 Dumoulin CL, Souza SP, Walker MF, Wagle W (1989) Three-dimensional phase contrast angiography. *Magn Reson Med* 9: 139-149
- 31 Edelmann RR, Mattle HP, Atkinson DJ, Hill T, Finn JP, Mayman C, Ronthal M, Hoogewound HM, Kleefeld J (1990) Cerebral blood flow assessment with dynamic contrast-enhanced T₂-weighted MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 176(1): 211-220
- 32 Enzmann DR, Ross MR, Marks MP, Pelc NJ (1994) Blood flow in major cerebral arteries measured by phase-contrast cine MR. *AJNR* 15: 123-129
- 33 Ernst T, Chang L, Itti L, Speck (1999) Correlation of regional cerebral blood flow from perfusion MRI and SPECT in normal subjects. *Magnetic Resonance Imaging* 17(3): 349-354

- 34 Ferrara LA, Mancini M, Iannuzzi R, Marotta T, Gaeta I, Pisanisi F, Postiglione A, Gulda L (1995) Carotid diameter and blood flow velocities in cerebral circulation in hypertensive patients. *Stroke* 26: 418-421
- 35 Fick A (1870) Über die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln. *Sitzungsbericht d. phys-med. Gesellschaft zu Würzburg* 16
- 36 Fitzgerald DE, O'Shaughnessy AM, Keaveny VT (1982) Pulsed Doppler: determination of blood velocity and volume flow in normal and diseased common carotid arteries in man. *Cardiovasc Res* 16: 220-224
- 37 Fortune JB, Bock D, Kupinski AM, Stratton HH, Shah DM, Feustel PJ (1992) Human cerebrovascular response to oxygen and carbon dioxide as determined by internal carotid artery duplex scanning. *J Trauma* 32: 618-627
- 38 Fox RA, Knuckey NW, Fleay RF, Stokes BAR, Van der Schaaf A, Surveyor I (1985) Regional cerebral blood flow utilizing the gamma camera and xenon inhalation: Reproducibility and clinical applications. *Stroke* 16(6): 1010-1015
- 39 Fox PT, Raichle ME (1984) Stimulus rate dependence of regional cerebral blood flow in human striate cortex, demonstrated by positron emission tomography. *J Neurophysiol* 51: 1109-1120
- 40 Frackowiak RSJ, Lenzi GL, Jones T, Heather JD (1980) Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using ^{15}O and positron emission tomography: theory, procedure, and normal values. *J Comput Assist Tomogr* 4: 727-736
- 41 Franklin DI, Schlegel W, Rushmer RF (1961) Blood flow measurement by Doppler frequency shift on backscattered ultrasound. *Science* 134: 564-565
- 42 Fujishiro K, Yoshimura S (1982) Haemodynamic changes in carotid blood flow with age. *Jikeikai Med J* 29: 125-138
- 43 Gill RW (1985) Measurement of blood flow by ultrasound: accuracy and sources of error. *Ultrasound Med Biol* 11: 625-641
- 44 Giller CA, Purdy P, Lindstrom WW (1990) Effects of inhaled stable xenon on cerebral blood flow velocity. *AJNR* 11: 177-182
- 45 Gosling RG, King DH (1974) Continuous wave ultrasound as an alternative and complement to X-rays in vascular examinations. In: Reneman RS (Hrsg.) *Cardiovascular applications of ultrasound*. North-Holland, Amsterdam, S.266-282
- 46 Gottstein U, Bernsmeier A, Sedlmeyer I (1963) Der Kohlenhydratstoffwechsel des menschlichen Gehirns. I. Untersuchungen mit substratspezifischen enzymatischen Methoden bei normaler Hirndurchblutung. *Klin Wochenschr* 41: 943-948
- 47 Gottstein U, Held K (1979) Effects of aging on cerebral circulation and metabolism in man. *Acta Neurol Scand* 60 (Suppl 72): 54-55
- 48 Gralewski Z (1981) Ultrasonografia dopplerowska tętnicy szyjnej wspólnej u osób w różnych grupach wieku. *Doppler ultrasonography of the common carotid artery in persons of different age*. *Neurol Neurochir Pol* 15(3): 253-258
- 49 Gur RC, Gur RE, Resnick SM, Skolnick BE, Alavi A, Reivich M (1987) The effect of anxiety on cortical cerebral blood flow and metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab* 7: 173-177

- 50 Gur RE, Gur RC (1990) Gender differences in regional cerebral blood flow. *Schizophr Bull* 16(2): 247-254
- 51 Gur RC, Mozley PD, Resnick SM, Gottlieb GL, Kohn M, Zimmermann R, Hermann G, Atlas S, Grossmann, R, Berretta D, Erwin R, Gur RE (1991) Gender differences in age effect on brain atrophy measured by magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 2845-28
- 52 Hagstadius S, Risberg J (1989) Regional cerebral blood flow characteristics and variations with age in resting normal subjects. *Brain Cogn* 10: 28-43
- 53 Hamada T, Takita M, Kawano H, Noh-tomi A, Okayama M (1993) Difference in blood flow volume of the carotid artery between vascular and non-vascular dementia detected by color duplex sonography. *J Neurology* 240: 191-194
- 54 Hannay J, Leli D, Falgout J, Katholy C, Halsey J (1983) rCBF for middle-aged males and females during right-left discrimination. *Cortex* 19:465-474
- 55 Hatazawa JA, Brooks RA, Di Chiro G, Bacharach SL (1987) Glucose metabolic rate versus brain size in humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 7 (suppl.): S301
- 56 Hoedt-Rasmussen K, Sveinsdottir E, Lassen NA (1966) Regional cerebral blood flow in man determined by intra-arterial injection of radioactive inert gas. *Circ Res* 18: 237-247
- 57 Hoskins PR (1990) Measurement of arterial blood flow by Doppler ultrasound. *Clin Phys Physiol Meas* 11: 1-26
- 58 Huang SC, Carson RE, Hofmann EJ, Carson J, Mac Donald N, Barrio JR, Phelps ME (1983) Quantitative measurement of local cerebral blood flow in humans by positron computed tomography and ¹⁵O-water. *J Cereb Blood Flow Metab* 3: 141-153
- 59 Huttenlocher PR (1979) Synaptic density in human frontal cortex - developmental changes and effects of aging. *Brain Res* 163: 195-205
- 60 Imai A, Meyer JS, Kobari M, Ichijo M, Shinohara T, Oravez WT (1988) CBF values decline while λ values increase during normal human aging measured by stable xenon-enhanced computed tomography. *Neuroradiology* 1988 30: 463-472
- 61 Johnson DW, Stringer WA, Marks MP, Yonas H, Good WF, Gur D (1991) Stable xenon CT cerebral blood flow imaging: rationale for and role in clinical decision making. *AJNR* 12: 201-213
- 62 Juul R, Slordahl SA, Torp H, Angelsen BA, Brubakk AO (1991) Flow estimation using ultrasound imaging (color M-mode) and computer postprocessing. *J Cereb Blood Flow Metab* 11: 879-882
- 63 Kashimada A, Machida K, Honda N, Mamiya T, Takahashi T, Kamano T, Osada H (1995) Measurement of cerebral blood flow with two-dimensional cine phase-contrast MR imaging: Evaluation of normal subjects and patients with vertigo
- 64 Keller HM, Meier WE, Anliker M, Kumpe DA (1976) Noninvasive measurement of velocity profiles and blood flow in the common carotid artery by pulsed Doppler ultrasound. *Stroke* 7: 370-377
- 65 Kety SS, Schmidt CF (1945) The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. *Am J Physiol* 143: 53-66

- 66 Kety SS (1956) Human cerebral blood flow and oxygen consumption as related to aging. *J Chron Dis* 3: 478-486
- 67 Kety SS, Schmidt CF (1948) The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure, and normal values. *J Clin Invest* 27: 476-483
- 68 Khang-Cheng H, Roessmann U, Straumfjord JV, Monroe G (1980) Analysis of brain weight. 1. Adult brain weight in relation to sex, race and age. *Arch Pathol Lab Med* 104: 635-639
- 69 Komatani A, Yamaguchi K, Kera M (1990) Cerebral blood flow and brain size in healthy subjects-- sensitivity to age and gender (Jpn). *No To Shinkei* 42: 889-893
- 70 Krausz Y, Bonne O, Gorfine M, Karger H, Lerer B, Chisin R (1998) Age-related changes in brain perfusion of normal subjects detected by ^{99m}Tc -HMPAO SPECT. *Neuroradiology* 40: 428-434
- 71 Ku DN, Giddens DP, Phillips DJ, Strandness DEJ (1985) Hemodynamics of the normal human carotid bifurcation: in vitro and in vivo studies. *Ultrasound Med Biol* 11: 13-26
- 72 Lassen NA (1985) Normal average value of cerebral blood flow in younger adults is 50 ml/100 g/min. *J Cereb Blood Flow Metab* 5: 347-349
- 73 Lassen NA, Ingvar DH (1961) The blood flow of the cerebral cortex determined by radioactive krypton-85. *Experientia* 17: 42-45
- 74 Lassen NA, Munck O (1955) The cerebral blood flow in man determined by the use of radioactive krypton. *Acta Physiol Scand* 33: 30-49
- 75 Lassen NA, Sveinsdottir E, Kanno I, Stokely EM, Rommer P (1978) A fast moving, single photon emission tomograph for regional cerebral blood flow studies in man. *J Comput Assist Tomogr* 2: 661-662
- 76 Leenders KL, Perani D, Lammertsma AA, Heather JD, Buckingham P, Healy MJ, Gibbs JM, Wise RJ, Hatazawa J, Herold S, Beaney RP, Brooks DJ, Spinks T, Rhodes C, Frackowiak RSJ, Jones T (1990) Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization. Normal values and effect of age. *Brain* 113: 27-47
- 77 Lenzi GL, Frackowiak RS, Jones T, Heather JD, Lammertsma AA, Rhodes CG, Pozzilli C (1981) CMRO₂ and CBF by the oxygen-15 inhalation technique. Results in normal volunteers and cerebrovascular patients. *Eur Neurol* 20(3): 285-290
- 78 Lennox WG, Gibbs EL (1932) The blood flow in the brain and the leg of man, and the changes induced by alterations of blood gases. *J Clin Invest* 11: 1155
- 79 Leopold PW, Shandall AA, Feustel P, Corson JD, Shah DM, Popp AJ, Fortune JB, Leather RP, Karmody AM (1987) Duplex scanning of the internal carotid artery: an assessment of cerebral blood flow. *Br J Surg* 74: 630-633
- 80 Leinsinger G, Piepgras A, Einhaupl K, Schmiedek P, Kirsch CM (1994) Normal values or cerebrovascular reserve capacity after stimulation with acetazolamide measured by xenon-133 single-photon emission CT. *AJNR* 15: 1327-1332
- 81 Madsen PL, Holm S, Herning M, Lassen NA (1993) Average blood flow and oxygen uptake in the human brain during resting wakefulness: a critical appraisal of the Kety-Schmidt technique. *J Cereb Blood Flow Metab* 13: 646-655

- 82 Macchi C, Catini C (1994) Internal carotid artery: relationship among arterial caliper, haematokrit and cerebral vascular resistance, investigation in eighty healthy men by echodoppler. *J Anat Embryol* 99(2): 103-108
- 83 Marchal G, Rioux P, Petit Taboue MC, Sette G, Traverso JM, Le Poec C, Courtheoux P, Derlon JM, Baron JC (1992) Regional cerebral oxygen consumption, blood flow, and blood volume in healthy human aging. *Arch Neurol* 49: 1013-1020
- 84 Marks MP, Pelc NJ, Ross MR, Enzmann DR (1992) Determination of cerebral blood flow with a phase-contrast cine MR imaging technique: evaluation of normal subjects and patients with arteriovenous malformations. *Radiology* 182: 467-476
- 85 Marosi L, Ehringer H (1984) Die extrakranielle Arteria carotis im hochauflösenden Ultraschallechtzeit-Darstellungssystem: Morphologische Befunde bei gesunden Erwachsenen. *Ultraschall Med* 5: 174-181
- 86 Martin AJ, Friston KJ, Colebatch JG, Frackowiak RSJ (1991) Decreases in regional cerebral blood flow with normal aging. *J Cereb Blood Flow Metab* 11(4): 684-689
- 87 Mathew RJ, Wilson WH, Tant SR (1986) Determinants of resting regional cerebral blood flow in normal subjects. *Biol Psychiatry* 21: 907-914
- 88 Matsuda H, Maeda T, Yamada M, Gui LX, Tonami N, Hisada K (1984) Age-matched normal values and topographic maps for regional cerebral blood flow measurements by Xe-133 inhalation. *Stroke* 15: 336-342
- 89 Matthew E, Andreason P, Carson RE, Herscovitch P, Pettigrew K, Cohen R, King C, Johanson CE, Paul SM (1993) Reproducibility of resting cerebral blood flow measurements with H₂¹⁵O positron emission tomography in humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 13: 748-754
- 90 Maximilian VA, Prohovnik I, Risberg J, Hakansson K (1978) Regional blood flow changes in the left cerebral hemisphere during word pair learning and recall. *Brain Lang* 6: 22-31
- 91 Mazoyer BM, Raynaud C, Tzourio N, Verrey B, Chiron C, Bussy E, Dulac O, Lassen N, Bourguignon M, Syrota A (1988) Error analysis of regional cerebral blood flow (rCBF) measured in children by SPECT with ¹³³Xe. *J Nucl Med* 29: 869-870
- 92 McAlpine CJ, Rowan JO, Matheson MS, Patterson J (1981) Cerebral blood flow and intelligence rating in persons over 90 years old. *Age Ageing* 10(4): 257-253
- 93 McHenry LC, Jr., Merory J, Bass E, Stump DA, Williams R, Witcofski R, Howard G, Toole JF (1978) Xenon-133 inhalation method for regional cerebral blood flow measurements: normal values and test-retest results. *Stroke* 9: 396-399
- 94 McLeod FD (1967) A directional Doppler flowmeter. 7th Int Conf on Medical and Biological Engineering, Stockholm. 213
- 95 Melamed E, Lavy S, Bentin S, Cooper G, Rinot Y (1980) Reduction in regional cerebral blood flow during normal aging in man. *Stroke* 11: 31-35
- 96 Melgaard B, Henriksen L, Ahlgren P, Danielsen UT, Sorensen H, Paulson OB (1990) Regional cerebral blood flow in chronic alcoholics measured by single photon emission computerized tomography. *Acta Neurol Scand* 82: 87-93

- 97 Meyer JI, Khalil RM, Obuchowski NA, Baus LK (1997) Common carotid artery: variability of Doppler US velocity measurements. *Radiology* 204(2): 339-341
- 98 Meyer JS, Ishihara N, Deshmukh VD, Naritomi H, Sakai F, Hsu MC, Pollack P (1978) Improved method for noninvasive measurement of regional cerebral blood flow by ¹³³Xenon inhalation. Part 1: Description of method and normal values obtained in healthy volunteers. *Stroke* 9 (3): 195-205
- 99 Möller WD, Woschendorf K (1978) The dependence of cerebral blood flow on age. *Eur Neurol* 17: 276-279
- 100 Müller M, Schimrigk (1994) A comparative assessment of cerebral haemodynamics in the basilar artery and carotid territory by transcranial doppler sonography in normal subjects. *Ultrasound in Med Biol* 20(8): 677-687
- 101 Müller HR, Radue EW, Buser M, Spencer MP, eds. *Ultrasonic diagnosis of cerebrovascular disease*. Dordrecht Boston Manchester: Martinus Nijhoff Publishers, 1987:87-102.
- 102 Müller HR, Radue EW, Palotti C, Gratzl O (1984) Common carotid artery CW doppler flow measurement in neurovascular surgery. In: Kurjak A, Kossoff G (Hrsg.) *Recent Advances in Ultrasound Diagnosis*. Elsevier, Amsterdam, S. 17-36
- 103 Müller HR, Radue EW, Saia A, Pallotti C (1983) Doppler ultrasonic measurement of carotid blood flow [letter]. *Ultrasound Med Biol* 9: L91-L95
- 104 Muizelaar JP, Fatouros PP, Schröder ML, (1997) A new method for quantitative regional cerebral blood volume measurement using computed tomography. *Stroke* 28: 1998-2005
- 105 Nagatomo I, Nomaguchi M, Matsumoto K (1999) Relationship between common carotid artery flow and age in nursing home residents. *J Int Med Res* 20(1): 1-11
- 106 Naritomi H, Meyer JS, Sakai F, Yamaguchi F, Shaw T (1979) Effects of advancing age on regional cerebral blood flow. Studies in normal subjects and subjects with risk factors for atherothrombotic stroke. *Arch Neurol* 36: 410-416
- 107 Nylin G, Hedlund S, Regnström O (1961) Studies of the cerebral circulation with labeled erythrocytes in healthy man. *Circ Res* 9: 664-674
- 108 Obata T, Shiseido F, Koga M, Ikehira H, Kimura F, Yoshida K (1997) Measurement of cerebral blood flow using phase-contrast MRI. *Nippon Rhinsho* 55(7): 1752-1756
- 109 Pakkenberg H, Voigt J (1964) Brain weight of the Danes. A forensic material. *Acta anat* 56: 297-307
- 110 Pantano P, Baron JC, Lebrun-Grandié P, Duquesnoy N, Bousser MG, Comar D (1984) Regional cerebral blood flow and oxygen consumption in human aging. *Stroke* 15: 635-641
- 111 Penotti M, Farina M, Sironi L, Barletta L, Gabrielli L, Vignaldi M (1996) Cerebral artery blood flow in relation to age and menopausal status. *Obstet Gynecol* 88: 106-109
- 112 Pfadenhauer K, Müller H (1995) Farbkodierte Duplexsonographie der Arteria vertebralis: Normalbefunde und pathologische Befunde bei Obstruktionen an der Arteria vertebralis und den übrigen hirnversorgenden Arterien. *Ultraschall in Med.* 16: 228-233

- 113 Podreka I, Baumgartner C, Suess E, Müller C, Brücke T, Lang W, Holzner F, Steiner M, Deecke L (1989) Quantification of regional cerebral blood flow with IMP-SPECT. Reproducibility and clinical relevance of flow values. *Stroke* 20: 183-191
- 114 Pourcelot L (1979) Applications cliniques de l'examen Doppler transcutané. In: Peronneau P (Hrsg.) *Velocimétrie Ultrasonore Doppler*. INSERM, Paris, S.213
- 115 Prohovnik I, Hakansson K, Risberg J (1980) Observations on the functional significance of regional cerebral blood flow in "resting" normal subjects. *Neuropsychologia* 18: 203-217
- 116 Rees JE, Bull JWD, du Boulay GH, Marshall J, Ross Russel RW, Symon L (1971) The comparative analysis of isotope clearance curves in normal and ischemic brain. *Stroke* 2: 444-451
- 117 Rempp KA, Brix G, Wenz F, Becker CR, Gückel F, Lorenz WJ (1994) Quantifikation of regional cerebral blood flow and volume with dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 193(3): 637-641
- 118 Reneman RS, van Merode T, Hick P, Hoeks APG (1985) Flow velocity pattern in and distensibility of the carotid artery bulb in subjects of various ages. *Circulation* 71: 500-509
- 119 Ribeiro L, Kuwabara H, Meyer E, Fujita H, Marrett S, Evans A, Gjedde A (1993) Cerebral blood flow and metabolism during nonspecific bilateral visual stimulation in normal subjects. *Ann Nucl Med* 7 (Suppl): S122-S123
- 120 Rodriguez G, Warkentin S, Risberg J, Rosadini G (1988) Sex differences in regional cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab* 8: 783-789
- 121 Rootwelt K, Dybevoold S, Nyberg Hansen R, Russell D (1986) Measurement of cerebral blood flow with ¹³³Xe inhalation and dynamic single photon emission computer tomography. Normal values. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 184: 97-105
- 122 Samijo SK, Willigers JM, Barkhuysen R, Kitslaar PJ, Reneman RS, Brands PJ, Hoeks AP. Wall shear stress in the human common carotid artery as function of age and gender. *Cardiovasc Res* 1998; 39:515-522.
- 123 Satumoru S (1957) Ultrasonic Doppler method for the inspection of cardiac function. *J Acoust Soc Am* 29: 1181-1185
- 124 Schmidt-Trucksass A, Grathwohl D, Schmid A, Boragk R, Upmeier C, Keul J, Huonker M (1999) Structural, functional, and hemodynamic changes of the common carotid artery with age in male subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19(4): 1091-1097
- 125 Schöning M, Buchholz R, Walter J (1993) Comparative study of transcranial color duplex sonography and transcranial Doppler sonography in adults. *J Neurosurg* 78: 776-784
- 126 Schöning M, Walter J (1992) Evaluation of the vertebrobasilar-posterior system by transcranial color duplex sonography in adults. *Stroke* 23: 1280-1286
- 127 Schöning M, Staab M, Walter J, Niemann G (1993) Transcranial color duplex sonography in childhood and adolescence. Age dependence of flow velocities and waveform parameters. *Stroke* 24: 1305-1309
- 128 Schöning M, Scheel P (1994) Doppler ultrasound measurement of cerebral blood flow. Response. *Stroke* 25: 1525

- 129 Schönig M, Walter J, Scheel P (1994) Estimation of cerebral blood flow through color duplex sonography of the carotid and vertebral arteries in healthy adults. *Stroke* 25: 17-22
- 130 Schönig M, Scheel P (1996) Color duplex measurement of cerebral blood flow volume: Intra- and interobserver reproducibility and habituation to serial measurements in normal subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* 16: 523-531
- 131 Schönig M, Hartig B (1996) Age dependence of total cerebral blood flow volume from childhood to adulthood. *J Cereb Blood Flow Metab* 16: 827-833
- 132 Schönig M, Hartig B (1998) The development of hemodynamics in the extracranial carotid and vertebral arteries. *Ultrasound in Med Biol* 5: 655-662
- 133 Schreiber WG, Gückel F, Stritzke P, Schmiedek P, Schwartz A, Brix G (1998) Cerebral blood flow and cerebrovascular reserve capacity: estimation by dynamic magnetic resonance imaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 18(10): 1143-1156
- 134 Segawa H (1985) Tomographic cerebral blood flow measurement using xenon inhalation and serial CT scanning: normal values and its validity. *Neurosurg Rev* 8: 27-33
- 135 Shaw T, Meyer JS, Meyer JS, Mortel K (1979) Effects of normal aging, sex and risk factors for stroke on regional blood flow (rCBF) in normal volunteers. *Acta Neurol Scand (Suppl 72)* :462-463
- 136 Shaw TG, Mortel KF, Meyer JS, Rogers RL, Hardenberg J, Cutaia MM (1984) Cerebral blood flow changes in benign aging and cerebrovascular disease. *Neurology* 34: 855-862
- 137 Shenkin HA, Novak P, Goluboff B, Soffe AM, Bortin L (1953) The effects of aging, arteriosclerosis, and hypertension upon the cerebral circulation. *J Clin Invest* 32: 459-465
- 138 Shirahata N, Henriksen L, Vorstrup S, Holm S, Lauritzen M, Paulson OB, Lassen NA (1985) Regional cerebral blood flow assessed by ¹³³Xe inhalation and emission tomography: normal values. *J Comput Assist Tomogr* 9: 861-866
- 139 Simon H, Niederkorn K, Horner S, Duft M, Schröckenfuchs M (1994) Einfluss der Halsdrehung auf das vertebrobasiläre System. *HNO* 42: 614-618
- 140 Smith HJ (1984) Quantitative Doppler flowmetry. I. Construction and testing of a duplex scanning system. *Acta Radiol Diagnosis* 25: 305-312
- 141 Sokoloff L, Wechsler RL, Mangold R, Balls K, Kety SS (1953) Cerebral blood flow and oxygen consumption in hyperthyroidism before and after treatment. *J Clin Invest* 32: 459
- 142 Stapff M, Zoller WG (1989) Physikalische und biologische Wirkungen des Ultraschalls unter diagnostischen Bedingungen - eine Übersicht. *Digit Bilddiag* 9: 83-88
- 143 Steiger HJ, Aaslid R, Stooss R (1993) Dynamic computed tomographic imaging of regional cerebral blood flow and blood volume. A clinical pilot study. *Stroke* 24: 591-597
- 144 Swank RL, Roth JG, Woody DC Jr (1983) Cerebral blood flow and red cell delivery in normal subjects and in multiple sclerosis. *Neurol Res* 5(1): 37-59
- 145 Tachibana H, Meyer JS, Okayasu H, Kandula P (1984) Changing topographic patterns of human cerebral blood flow with age measured by xenon CT. *AJR* 142: 1027-1034

- 146 Takata H, Nagata K, Hirata Y, Satoh Y, Watahiki Y, Sugawara J, Yohoyama E, Kondoh Y, Shishido F, Inugami A et al (1992) Age-related decline of cerebral oxygen metabolism in normal population detected with positron emission tomography. *Neurol Resarch* 14(2 Suppl): 128-131
- 147 Terry RD, De Teresa R, Hansen LA (1978) Neocortical cell counts in normal human adult aging. *Ann Neurol* 21: 530-539
- 148 Touboul PJ, Bousser MG, LaPlane D, Castaigne P (1986) Duplex scanning of normal vertebral arteries. *Stroke* 17: 921-923
- 149 Trattinig S, Hübsch P, Schuster H, Pölzleitner D (1990) Color-coded Doppler imaging of normal vertebral arteries. *Stroke* 21: 1222-1225
- 150 Tsuchiya T, Yasaka M, Yamaguchi T, Kimura K, Omae T. Imaging of the basal cerebral arteries and measurement of blood velocity in adults by using transcranial real-time colorflow Doppler sonography. *AJNR* 1991; 12:497-502.
- 151 Uematsu S, Yang A, Preziosi TJ, Kouba R, Toung TJ (1983) Measurement of carotid blood flow in man and its clinical application. *Stroke* 14: 256-266
- 152 Waldemar G, Hasselbalch SG, Andersen AR, Delecluse F, Petersen P, Johnsen A, Paulson OB (1991) ^{99m}Tc -d,l-HMPAO and SPECT of the brain in normal aging. *J Cereb Blood Flow Metab* 11: 508-521
- 153 Warach S, Gur RC, Gur RE, Skolnick BE, Obrist WD, Reivich M (1987) The reproducibility of the ^{133}Xe inhalation technique in resting studies: task order and sex related effects in healthy young adults. *J Cereb Blood Flow Metab* 7: 702-708
- 154 Warach S, Gur RC, Gur RE, Skolnick BE, Obrist WD, Reivich M (1992) Decreases in frontal and parietal lobe regional cerebral blood flow related to habituation. *J Cereb Blood Flow Metab* 12: 546-553
- 155 Weskott HP, Holsing K. US-based evaluation of hemodynamic parameters in the common carotid artery: A nomogram trial. *Radiology* 1997; 205:353-359.
- 156 Yamaguchi T, Kanno I, Uemura K, Shishido F, Inugami A, Ogawa T, Murakami M, Suzuki K (1986) Reduction in regional cerebral metabolic rate of oxygen during human aging. *Stroke* 6: 1220-1228
- 157 Yanagihara T, Wahner HW (1984) Cerebral blood flow measurement in cerebrovascular occlusive diseases. *Stroke* 15: 816-822
- 158 Zbornikova V, Lassvik C (1986) Duplex scanning in presumably normal persons of different ages. *Ultrasound Med Biol* 12: 371-378

7. Abkürzungsverzeichnis

BA	basilar artery, A. basilaris
CBF	cerebral blood flow, Hirndurchblutung
CBFV	cerebral blood flow volume, zerebraler Volumenfluss
CCA	common carotid artery, A. carotis communis
CW-Doppler	continuous wave Doppler
d	Gefäßdurchmesser
ECA	external carotid artery, A. carotis externa
FV	intravasales Flussvolumen
ICA	internal carotid artery, A. carotis interna
MW	Mittelwert
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PI	pulsatility index, Pulsatilitäts- Index; $P=(V_s-V_{ed}/TAMX)$
PW-Doppler	pulsed-wave Doppler, gepulster Doppler
RI	resistance index, $RI=(V_s-V_{ed}/V_s)$
SD	standard deviation, Standardabweichung
SPECT	single photon emission computed tomography
TAMX	time averaged maximum velocity, mittlere Maximalgeschwindigkeit
TAV	time averaged velocity, mittlere-gewichtete Flussgeschwindigkeit
VA	vertebral artery, A. vertebralis
V_{ed}	enddiastolic velocity, maximale enddiastolische Geschwindigkeit
V_s	systolic peak velocity, maximale systolische Geschwindigkeit

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. med. Martin Schöning für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, die Bereitstellung bzw. dem Zugang zu einer großen Fülle wissenschaftlichen Materials sowie seiner engagierten Förderung dieser Studie.

Dies gilt insbesondere auch für meinen Betreuer Dr. med. Peter Scheel, der einen Großteil der die Untersuchungen durchgeführt hat und beim Auswerten der Ergebnisse behilflich war. Beide standen auch während des schriftlichen Teiles der Arbeit stets mit Rat zur Seite.

Meiner Familie, vor allem meiner Frau Heike, bin ich für ihre Geduld zu großem Dank verpflichtet.

Auch möchte ich mich sehr bei C. Meißner für die Unterstützung bei der Planung des statistischen Teiles der Arbeit bedanken.

Schließlich danke ich allen Probanden für ihre Bereitschaft zur Teilnahme an der Untersuchung.

Lebenslauf

18.04.1971	Geboren in Stuttgart
1977-1990	Besuch der Freien Waldorfschule am Engelberg
1990	Abitur
1990-1992	Zivildienst an der Filderklinik/Filderstadt.
1992	Eheschließung mit Heike Beyer-Ruge
1992-1993	Arbeit als Pflegehelfer in der Filderklinik
1993-1994	Erziehung der 1993 geborenen Tochter Annika
1994	Beginn des Medizinstudiums in Tübingen
1995	Geburt der zweiten Tochter Felicia
4/1996	Physikum
4/1997	1. Staatsexamen
11/1997	Beginn der vorliegenden Arbeit
1998	Studentisches Tutoriat an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Tübingen
5/2000	2. Staatsexamen
4/2000-5/2001	Praktisches Jahr in Tübingen mit Wahlfach Pädiatrie
10/5/2001	3. Staatsexamen
Seit 7/2001	Arzt im Praktikum an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin an der Universität Tübingen