

Aus der Klinik für Neurologie  
der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin

DISSERTATION

**Visuell evozierte Flussgeschwindigkeitsänderungen in  
der A. cerebri posterior bei Normalprobanden und  
Patienten mit Leitungsverzögerungen im  
Sehbahnbereich: eine Untersuchung mit der  
funktionellen transkraniellen Dopplersonographie**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin

von  
Susanne Guhr  
aus Magdeburg

Dekan: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

Gutachter:       1. PD Dr. J.M. Valdueza  
                      2. PD Dr. med. habil. M. Görtler  
                      3. PD Dr. Rolf R. Diehl

Datum der Promotion: 24.07.2002

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>3</b>
1.1	VERFAHREN ZUR BESTIMMUNG VON GEHIRNAKTIVITÄT UND GEHIRNDURCHBLUTUNG .....	3
1.2	DIE FUNKTIONELLE DOPPLERSONOGRAPHIE.....	4
1.2.1	<i>Die transkranielle Dopplersonographie.....</i>	<i>4</i>
1.2.2	<i>Evozierte Änderungen der Blutflussgeschwindigkeit .....</i>	<i>5</i>
1.3	EVOZIERTE POTENTIALE.....	9
1.3.1	<i>Allgemeines .....</i>	<i>9</i>
1.3.2	<i>Die Entwicklung der visuell evozierten Potentiale (VEP).....</i>	<i>10</i>
1.4	ZIELE DER ARBEIT .....	10
<b>2</b>	<b>PROBANDEN, MATERIAL UND METHODE.....</b>	<b>13</b>
2.1	DIE METHODE DES „VISUELL EVOZierten DOPPLERS“ .....	13
2.1.1	<i>Gerätekonfiguration.....</i>	<i>13</i>
2.1.2	<i>Versuchsaufbau.....</i>	<i>14</i>
2.1.3	<i>Identifikation der A. cerebri posterior .....</i>	<i>15</i>
2.1.4	<i>Voruntersuchung zur Stimulusart.....</i>	<i>16</i>
2.2	DIE METHODE DER VISUELL EVOZierten POTENTIALE (VEP).....	18
2.2.1	<i>Technische Voraussetzungen.....</i>	<i>18</i>
2.2.2	<i>Untersuchungsvorgang .....</i>	<i>18</i>
2.3	PROBANDEN .....	19
2.3.1	<i>Kontrollgruppe.....</i>	<i>19</i>
2.3.2	<i>Patientengruppe .....</i>	<i>20</i>
2.4	BESTIMMUNG DER MESSPARAMETER .....	21
2.5	STATISTISCHE TESTS .....	23
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>25</b>
3.1	KONTROLLGRUPPE .....	25
3.1.1	<i>Die Amplituden der Flussantworten und der visuell evozierten Potentiale .....</i>	<i>25</i>
3.1.2	<i>Die Latenzen der Flussantworten und der visuell evozierten Potentiale .....</i>	<i>29</i>
3.2	PATIENTENGRUPPE .....	32
3.2.1	<i>Die Amplituden der Flussantworten und der visuell evozierten Potentiale .....</i>	<i>32</i>
3.2.2	<i>Die Latenzen der Flussantworten und der visuell evozierten Potentiale .....</i>	<i>35</i>
3.3	STATISTISCHE ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN KONTROLL- UND PATIENTENGRUPPE.....	37
3.3.1	<i>Die Amplituden der Flussantworten und der visuell evozierten Potentiale .....</i>	<i>37</i>
3.3.2	<i>Die Latenzen der Flussantworten und der visuell evozierten Potentiale .....</i>	<i>37</i>
3.4	VERLÄUFE DER FLUSSANTWORTKURVEN .....	40

<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>46</b>
4.1	DIE AMPLITUDEN DER FLUSSANTWORTEN .....	46
4.1.1	<i>Vergleich mit anderen dopplersonographischen Studien zu visuell evozierten Flussänderungen .....</i>	<i>46</i>
4.1.1.1	Vergleich der Amplituden der Flussantworten .....	46
4.1.1.2	Andere Einflüsse auf das Ausmaß der Flussantworten .....	48
4.1.1.3	Seitendifferenzen .....	49
4.1.1.4	Flussantworten unter pathologischen Bedingungen .....	50
4.1.2	<i>Vergleich mit evozierten Funktionsänderungen anderer Methoden.....</i>	<i>51</i>
4.1.2.1	SPECT, PET und fMRT .....	51
4.1.2.2	EEG und visuell evozierte Potentiale.....	52
4.2	DIE LATENZEN DER FLUSSANTWORTEN .....	53
4.2.1	<i>Vergleich mit den Latenzwerten aus anderen dopplersonographischen Studien .....</i>	<i>54</i>
4.2.1.1	Latenzen der Flussantworten in der A. cerebri posterior .....	54
4.2.1.2	Latenzen der Flussantworten in der A. cerebri media.....	55
4.2.1.3	Latenzen der Flussantworten unter pathologischen Bedingungen .....	56
4.2.2	<i>Latenzen aus anderen Methoden.....</i>	<i>58</i>
4.3	FLUSSANTWORTVERLÄUFE.....	59
4.4	KOPPLUNGSMECHANISMEN ZWISCHEN NEURONALER AKTIVITÄT UND ZEREBRALER DURCHBLUTUNG.....	65
4.5	EINSATZMÖGLICHKEITEN DER VISUELL EVOZIERTEN FLUSSANTWORTEN IN DER KLINISCHEN DIAGNOSTIK .....	66
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>68</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>70</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Überblick über einige Verfahren zur Bestimmung von Gehirnaktivität und Gehirndurchblutung

Neuronale Aktivität, Hirnmetabolismus und Änderungen des zerebralen Blutflusses sind eng miteinander gekoppelt. Unter physiologischen Bedingungen besteht eine Korrelation zwischen Glucosestoffwechsel, O<sub>2</sub>-Verbrauch und regionalem zerebralen Blutfluss [(19), (79), (91)]. Erstmalig wurde über eine derartige mögliche Beziehung bereits 1928 von Fulton [(35)] berichtet. Er beschrieb über einem okzipital gelegenen arteriovenösem Angiom eines Patienten ein Strömungsgeräusch, das stärker wurde, kurz nachdem der Patient zu lesen begann. In den letzten Jahrzehnten sind mehrere Verfahren zur In-vivo-Messung von Stoffwechselaktivität und Blutflussänderungen entwickelt worden. Davon sind vor allem die <sup>133</sup>Xenon-inhalations und -injektions-techniken, die *Positronen-Emissions-Tomographie* (PET) und die *Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie* (SPECT) zu nennen. Mit szintigraphischen Verfahren wie den <sup>133</sup>Xe-Techniken und der SPECT sind regionale Änderungen der Durchblutung darstellbar. Dazu werden Radiopharmaka als Tracer (bei der SPECT neben <sup>133</sup>Xe beispielsweise auch Jodamphetamin) verwendet, die vom Hirngewebe aus dem Blut aufgenommen werden. Sie sind in ihrer Anreicherung im Gewebe durch den Blutfluss begrenzt, was bedeutet, dass die initiale Aktivitätsverteilung im Gehirn proportional zur regionalen Hirndurchblutung ist. Schließlich wird die Gamma-Strahlung dieser Radiopharmaka gemessen. Bei den <sup>133</sup>Xe -Techniken erhält man durch die stationäre Anordnung von Detektoren eine zweidimensionale Abbildung [(72), (83)], während bei der SPECT durch eine um den Kopf rotierende Gamma-Kamera eine dreidimensionale Darstellung [(14), (23)] erreicht wird. Bei der PET werden als Tracer Positronenemitter verwendet, deren Vernichtungsstrahlung gemessen wird. In Abhängigkeit von den Tracern wird entweder die Stoffwechselaktivität - aus der auch indirekt auf die regionale Durchblutung geschlossen werden kann - oder die Durchblutung direkt bestimmt. So kann z.B. bei Anwendung von FDG (Fluoro-2-Desoxy-d-Glucose) als Tracer der Glucoseverbrauch [(77), (78)] und bei Verwendung von H<sub>2</sub><sup>15</sup>O die regionale Durchblutung [(32), (49)] dargestellt werden.

In den letzten Jahren ist ein weiteres Verfahren zur Analyse zerebraler Funktionszustände hinzugekommen, die *funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie* (fMRT). Mit einer hohen räumlichen Auflösung erlaubt dieses die genaue Untersuchung umschriebener Hirnstrukturen unter Aktivierungsbedingungen. Auf das Ausmaß der Aktivierung kann anhand von Messungen des Blutvolumens, des Blutflusses und der Blutoxygenierung geschlossen werden [(10), (73), (74)].

Mit diesen szintigrafischen Verfahren und der fMRT wurden in vielen Studien unterschiedliche regionale Änderungen der Gehirnaktivität und des zerebralen Blutflusses untersucht. Unter anderem wurden visuelle Stimuli [(10), (20), (31), (32), (59), (77), (78)], verbale Aufgaben [(46), (83)], akustische Stimuli [(70)], räumliche Aufgaben [(59), (83)], motorische Aufgaben [(58)] und kognitive Aufgaben [(38), (82)] angewendet. Somit konnten aufgabenspezifische und hemisphärenspezifische Verteilungsmuster von Gehirnmetabolismus und Durchblutungsänderungen nachgewiesen werden.

Mit den genannten Verfahren – insbesondere mit der fMRT – lassen sich die Stoffwechsel- und Durchblutungsänderungen umschriebener aktivierter Hirnabschnitte bildlich darstellen, was ihnen den Vorteil einer guten räumlichen Auflösung verschafft. Nachteile sind jedoch der große apparative und personelle Aufwand und die Verwendung von Radionukliden als Tracer, welche wiederholte Messungen an ein und derselben Person wegen akkumulierender Strahlenexposition limitieren. Des Weiteren haben diese Methoden eine geringe zeitliche Auflösung, die bei den szintigrafischen Verfahren durch die Scanzeiten im Minutenbereich liegt und bei der fMRT im Bereich von einigen Sekunden. Zur Erfassung von schnellen Veränderungen der zerebralen Durchblutung bei wechselnden Hirnaktivitätszuständen, welche innerhalb von weniger als einer Sekunde ablaufen, sind sie deshalb nicht gut geeignet.

## **1.2 Die funktionelle Dopplersonographie**

### **1.2.1 Die transkranielle Dopplersonographie**

Die transkranielle Dopplersonographie der hirnversorgenden Arterien ist eine relativ junge Methode. Sie wurde 1982 von Aaslid et al. eingeführt [(1)]. Eine Aussage über die intrakraniellen Gefäße konnte dopplersonographisch bis dahin nur indirekt anhand

des Strömungsprofils der extrakraniellen Gefäße [(105)] bzw. invasiv über den intraoperativen Einsatz von Clip-Dopplersonden [(12), (33)] getroffen werden. Die von Aaslid eingeführte Technik bedient sich einer niedrigen Sendefrequenz von 2 MHz, die durch den Schädelknochen kaum abgeschwächt wird und somit die Beschallung und Beurteilung der intrakraniellen Gefäße durch die intakte Schädelkalotte ermöglicht. Die Methode hat sich schnell zu einem festen Bestandteil in der klinischen Routine entwickelt.

### **1.2.2 Evozierte Änderungen der Blutflussgeschwindigkeit**

Ebenfalls von Aaslid wurde 1987 die transkranielle Dopplersonographie als Verfahren zur Untersuchung von funktionellen Änderungen des zerebralen Blutflusses am Beispiel des lichtevozierten Strömungsgeschwindigkeitsanstiegs vorgestellt [(4)]. Im Gegensatz zu den o.g. Verfahren werden dabei nicht die absolute Flussrate, sondern Änderungen der Blutflussgeschwindigkeit gemessen. Daraus ergibt sich die Frage, ob die Flussgeschwindigkeitsänderung dem Blutvolumenfluss gleichzusetzen ist. Dazu muss der Gefäßdurchmesser mit in die Betrachtungen einbezogen werden. Volumenfluss und Flussgeschwindigkeit verhalten sich nach der Gleichung  $F = v \times A$  ( $F$  = Volumenfluss,  $v$  = Geschwindigkeit,  $A$  = Gefäßquerschnitt) direkt proportional, wenn von einer Konstanz des Gefäßquerschnittes  $A$  und somit auch von einer Konstanz des Gefäßdurchmessers ausgegangen wird. Es wird inzwischen angenommen, dass die Durchmesser der großen Hirngefäße im wesentlichen konstant bleiben, während sich die Durchmesser der kleinen Arteriolen verändern und somit den regionalen Blutfluss den Erfordernissen anpassen, d.h., bei Blutdruckschwankungen wird eine konstante Hirndurchblutung gewährleistet und bei neuronaler Aktivierung eine Mehrdurchblutung. Diese Annahme stützt sich insbesondere auf eine angiographische Studie von Huber und Handa aus dem Jahr 1967 [(43)] mit  $\text{CO}_2$ -Stimulation, unter deren Einfluss sich die Durchmesser der kleinen Arteriolen deutlich veränderten, während sich die der basalen Hirngefäße jedoch nur unwesentlich verringerten. Weitere Studien legten eine weitestgehende Konstanz der Diameter der Hirnbasisgefäße bei systemischen Blutdruckschwankungen nahe [(5), (67)]. In Vergleichsstudien wurden eine Beziehung zwischen dopplersonographisch gemessenen Flussgeschwindigkeiten und der regionalen Durchblutung (z.B. gemessen mit der  $^{133}\text{Xe}$ -SPECT) festgestellt. Bereits 1986 wiesen Bishop et al. [(11)] auf eine geringe Korrelation zwischen den

Absolutwerten der mit der Dopplersonographie gemessenen Geschwindigkeit und der regionalen Durchblutung, jedoch auf eine hohe Korrelation bei reaktiv induzierten Änderungen im Blutfluss und der Blutflussgeschwindigkeit hin. Sorteberg et al. beobachteten 1989 ebenfalls eine enge Korrelation zwischen der Flussgeschwindigkeit in den großen Hirngefäßen und dem regionalen Blutfluss in den entsprechenden Gefäßterritorien [(92)]. Änderungen der Flussgeschwindigkeiten lassen sich durch unterschiedliche Stimuli in den Gefäßen evozieren, welche dem jeweils topographisch zugehörigen Hirnareal vorgeschaltet sind und dieses versorgen. So sind bei kognitiven (verbalen, räumlichen) Stimuli Anstiege der Flussgeschwindigkeit in der A. cerebri media zu verzeichnen [(29)], während es bei Lichtstimulation zu einem deutlichen Anstieg der Flussgeschwindigkeit in der A. cerebri posterior kommt [(4)]. Diese aufgabenspezifischen reaktiven Geschwindigkeitsänderungen und die Tatsache, dass Blutdruck, Herzfrequenz und endexpiratorischer CO<sub>2</sub> während der Untersuchungen nur geringfügige Schwankungen aufweisen [(18), (37), (50)] sprechen dafür, dass diese Änderungen Ausdruck einer veränderten Perfusion sind und die transkraniale Dopplersonographie somit zumindest eine qualitative Aussage zur Hirndurchblutung zulässt.

Das technische Verfahren der funktionellen Dopplersonographie hat seit seiner Einführung Verbesserungen erfahren. Durch die Entwicklung von Methoden zur bilateralen simultanen Ableitung zweier Gefäße [(36), (80), (88)] wurde es auch mit der transkranialen Dopplersonographie möglich, Aussagen über den zeitlichen Ablauf und das unterschiedliche Ausmaß von Hemisphärendominanzen bei Aktivierung zu treffen. Mit dem Einsatz von Glättungsverfahren und Tiefenpassfilterung gelang es, die pulsatilen Anteile der Flussgeschwindigkeit, die sich aus der Aufzeichnung mehrerer Herzzyklen hintereinander ergeben, zu unterdrücken sowie die mittlere maximale Flussgeschwindigkeit zu berechnen und darzustellen, womit z.B. die Latenzen bei evozierten Flussgeschwindigkeitsänderungen genauer ermittelt werden konnten. Ferner wurde eine Averaging-Software entwickelt, mit der ein ereigniskorreliertes Averaging der Flussantworten ähnlich dem Averaging, wie es bei den evozierten Potentialen angewendet wird, möglich ist. Man erhält damit eine aus Zufallsschwankungen herausgehobene Darstellung einer stabilen evozierten Flussantwort mit Unterdrückung der Rauschanteile, anhand derer ziemlich genaue Aussagen über den zeitlichen Ablauf und das Ausmaß der Geschwindigkeitsänderungen getroffen werden können.

Bisher sind mit dem Dopplerverfahren verschiedene Untersuchungen zu Ausmaß und Geschwindigkeit von evozierten Blutflussänderungen an gesunden Probanden durchgeführt worden. Dafür wurden unterschiedliche visuelle Stimuli verwendet und in Abhängigkeit von der verwendeten Stimulusmodalität verschieden starke Änderungen der Flussgeschwindigkeit in der A. cerebri posterior nachgewiesen [(4), (18), (37), (71), (75), (86), (90), (93)]. Aber auch hemisphärenspezifische kognitive wie z.B. verbale, räumliche bzw. visuell-räumliche und motorische Stimuli wurden angewendet, um Änderungen in der Flussgeschwindigkeit der A. cerebri media zu evozieren [(15), (21), (29), (51), (54), (65), (80), (85), (88), (96), (102)]. Die visuell evozierten Geschwindigkeitsänderungen der A. cerebri posterior fielen dabei größer aus (10 – 40 %) als die kognitiv oder motorisch evozierten Geschwindigkeitsänderungen in der A. cerebri media, die in einem Bereich von 5 - 15 % liegen. Das ist darauf zurückzuführen, dass die A. cerebri posterior ein kleineres Gebiet versorgt, welches – im Gegensatz zum großen Versorgungsgebiet der A. cerebri media – einem einzigen funktionellen System zuzuordnen ist. Das Ausmaß der Geschwindigkeitsänderung in der A. cerebri media ist aber nicht nur von der Art des Stimulus (der sich in unterschiedlichen Anteilen aus verbalen, sensorischen, motorischen etc. Komponenten zusammensetzen kann) abhängig, sondern auch von der Hemisphäre, welche - wiederum in Abhängigkeit von der Händigkeit des Probanden - für die jeweiligen Modalitäten dominant ist. So bewirken Stimuli mit einer starken verbalen Komponente bei Rechtshändern größere Anstiege in der Geschwindigkeit der linken A. cerebri media, während überwiegend räumliche Aufgaben zu einem relativ höheren Anstieg in der rechten A. cerebri media führen. Somit sind Untersuchungen zu evozierten Geschwindigkeitsänderungen an der A. cerebri media gut geeignet, um auf Grund von relativen Seitendifferenzen der Geschwindigkeitsanstiege Aussagen über hemisphärenspezifische Aufgaben zuzulassen.

In Arbeiten von Tiecks et al. [(95)] und Heckmann et al. [(41)] wurden die Auswirkungen kalorischer vestibulärer Stimulation auf die Blutflussgeschwindigkeit untersucht. Diese führte zu einem geringen Anstieg der Flussgeschwindigkeit in der A. basilaris um 5,8 % (41) bzw. zu einem Abfall der Geschwindigkeit um 4,2 % in der A. cerebri posterior [(95)].

Studien zur Prüfung evozierter Flussänderungen unter pathologischen Bedingungen liegen bisher in geringerer Anzahl vor. Es wurden dabei die Einflüsse von ischämischen Infarkten [(51), (69), (90), (97) (103)], Migräne [(16), (94)], verschiedenen Raumforderungen bzw. Defektzuständen [(69)], Subarachnoidalblutung und apallischem Syndrom [(9)] sowie Epilepsie [(27)] auf die lichtevozierten Flussgeschwindigkeitsänderungen der A. cerebri posterior untersucht. Bis auf die Gruppe der Migränepatienten, die erhöhte Flussantworten im Vergleich zu den Normalprobanden aufwiesen, konnten dabei reduzierte bzw. fehlende Flussantworten festgestellt werden. An der A. cerebri media wurden evozierte Geschwindigkeitsänderungen unter motorischen und verbalen Aufgabenstellungen nach ischämischen Infarkten untersucht [(87), (89)]. Dabei fanden sich Abweichungen von der typischen hemisphärenspezifischen Geschwindigkeitszunahmen, weil die bei diesen Aufgaben sonst nicht dominante Seite stärker involviert wurde. Abweichungen von üblichen hemisphärenspezifischen Mustern wurden von Bruneau et al. auch bei autistischen Kindern unter akustischer Stimulation festgestellt [(13)]. Diese wiesen im Gegensatz zu normalen Kindern, welche eine linksseitige Zunahme der Flussgeschwindigkeit zeigten, Anstiege der Flussgeschwindigkeiten in beiden Hemisphären auf.

Die Vorteile der funktionellen Untersuchungen mit der Dopplersonographie liegen gegenüber den o.g. Verfahren (PET, SPECT, fMRT) in einer hohen zeitlichen Auflösung im Sekunden- bis Hundertstelsekundenbereich sowie einer beliebigen Wiederholbarkeit der Messungen an ein und derselben Person, da keine radioaktiven Substanzen verwendet werden und die Methode nicht invasiv ist. Ein weiterer Vorteil ist der geringe apparative und personelle Aufwand. Als Nachteile sind jedoch die Limitationen durch fehlende Knochenfenster sowie die fehlende bildliche Darstellung des Gefäßes und des Gefäßareals zu nennen, weil damit eine Analyse von Durchblutungsänderungen in umschriebenen kleineren Regionen nicht möglich ist, da diese die Flussgeschwindigkeit in den großen Gefäßen nicht in messbarem Ausmaß beeinflussen.

## **1.3 Evozierte Potentiale**

### **1.3.1 Allgemeines**

Eine andere, zeitlich hochauflösende Methode zur Funktionsprüfung des ZNS bzw. einzelner Sinnessysteme bieten die evozierten Potentiale. Evozierte Potentiale sind an der Schädeloberfläche durch Oberflächen- oder Nadelelektroden ableitbare Spannungsschwankungen der Großhirnrinde als Antwort auf elektrische oder sensorische Reizung peripherer Nerven und des visuellen Systems. Die physiologischen Grundlagen davon sind – stark vereinfacht dargestellt – Auslösung eines Aktionspotentials durch einen Reiz sowie dessen Fortleitung, Verschaltung und zentrale Verarbeitung. Durch adäquate Reizung (Lichtreiz am Auge, akustisches Signal am Ohr) oder durch elektrische Reizung wird das erregbare Nervensystem über das Schwellenpotential hinaus depolarisiert. Die Erregungfortleitung erfolgt saltatorisch an myelinisierten bzw. kontinuierlich an un- und demyelinisierten Nerven. Zentral folgt an den Synapsen die Verschaltung und Verarbeitung, wobei erregende und hemmende postsynaptische Potentiale eine entscheidende Rolle spielen. Denn diese und die vieldimensionale Ausbreitung der Signale in der Hirnrinde bestimmen die Entstehung der kortikal ableitbaren evozierten Potentiale. In der Praxis werden verschiedene Komponenten der Hirnpotentiale unterschieden und abgeleitet: Hirnstammpotentiale im akustischen, frühe kortikale Komponenten im sensiblen und späte Rindenpotentiale im visuellen System. Die Reizantworten haben eine sehr niedrige Amplitude, darum ist eine technische Signalaufbereitung in Form von Verstärkung, Filterung und Mittelung (Averaging) notwendig. Insbesondere das Averaging von 100 – 1000 Reizantworten erlaubt das Herausheben der Reizantwort aus der spontanen Hirnrindenaktivität. Die Bedeutung der evozierten Potentiale liegt vor allem in der Erkennung von Störungen im Reizleitungs- und Verarbeitungssystem. Diese äußern sich in einem verzögerten und desynchronisierten Ablauf der Erregungfortleitung, was zu Latenzverlängerungen und Amplitudenreduktionen führt. Aber auch die Anzahl der erregten Elemente spielt eine Rolle. So führt ein Ausfall von neuronalen Strukturen in erster Linie zu Form- und Amplitudenveränderungen, wobei diese unabhängig vom Ort der Schädigung auftreten können (z.B. Amplitudenreduktion im VEP bei chiasmakomprimierenden Tumoren oder nach ischämischen Infarkten im Posteriorstromgebiet). Insbesondere demyelinisierende Erkrankungen, aber auch degenerative und entzündliche

Veränderungen haben Latenzverzögerungen zur Folge [(48), (104)]. Obwohl sich bisher keine allgemeine verbindliche Reiz- und Ableittechnik durchgesetzt hat und jedes Labor deshalb seine Normalwerte selbst ermitteln muss, haben die evozierten Potentiale einen festen Platz in der klinischen Routine gefunden.

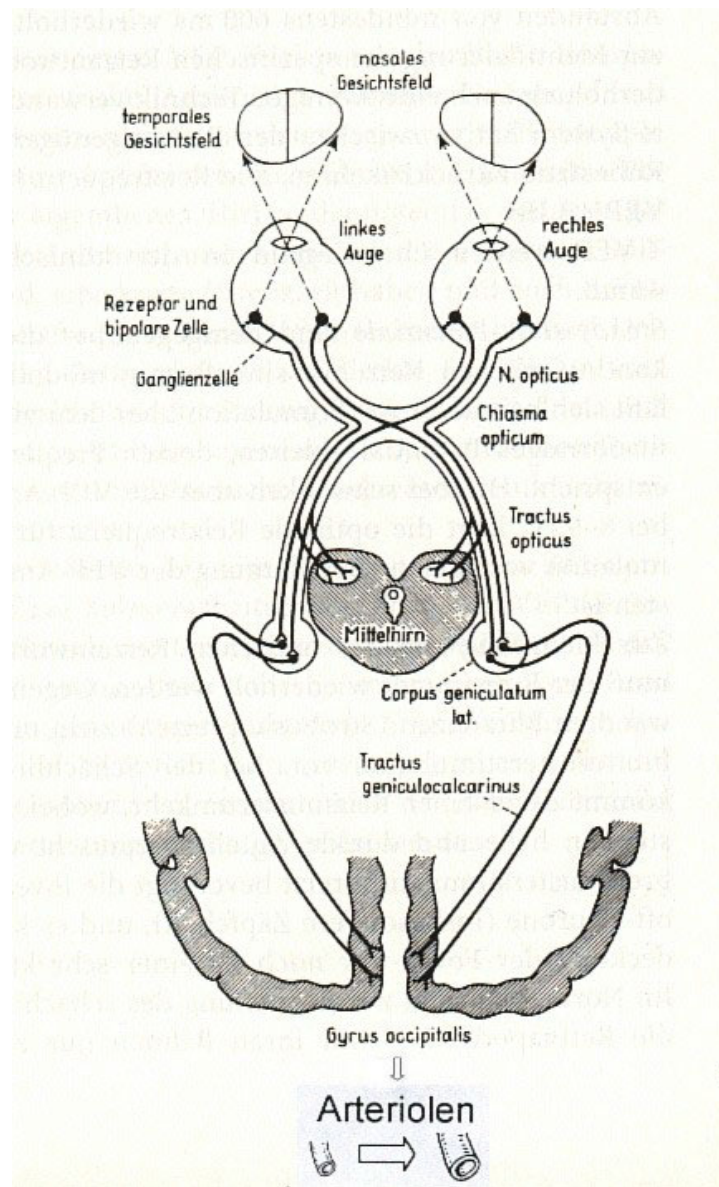
### **1.3.2 Die Entwicklung der visuell evozierten Potentiale (VEP)**

Visuell evozierte Potentiale sind Potentialschwankungen, die nach wiederholter adäquater Retinareizung über dem okzipitalen Kortex ableitbar sind. Adrian und Matthews fiel erstmalig in den 30er Jahren bei EEG-Untersuchungen auf, dass sich die Frequenz der EEG-Wellen bei Augenschluss änderte und dass bei Photostimulation okzipital Wellen auftraten, die mit der Frequenz der Photostimulation korrelierten [(6)]. Mit der von Dawson 1954 beschriebenen Averaging-Technik [(22)] wurde 1960 von Cobb und Dawson das erste blitzevozierte VEP abgeleitet [(17)]. Halliday et al. stellten 1972 das Muster-VEP vor und wiesen bei Patienten damit Entmarkungsprozesse im Nervus opticus nach, obwohl diese keine ophthalmologischen Ausfälle hatten [(39)]. In einer weiteren Studie hoben sie 1973 die Bedeutung dieser Methode in der Frühdiagnostik der Multiplen Sklerose hervor [(40)]. Die VEP haben sich seit dem zu einer wichtigen Säule in der Diagnostik der Multiplen Sklerose entwickelt.

## **1.4 Ziele der Arbeit**

Die Untersuchungsverfahren mit denen Flussgeschwindigkeitsänderungen evoziert und dopplersonographisch gemessen werden, sind in Bezug auf Versuchsaufbau, Messtechnik und Stimulusart bisher nicht allgemein standardisiert und haben sich in der klinischen Routine noch nicht etabliert. In früheren Vergleichen mit anderen Verfahren zur Bestimmung der Gehirnaktivität und -durchblutung hob sich die Dopplersonographie durch ihre gute zeitliche Auflösung hervor. Bisher ist dieses Verfahren, dessen Auflösung im Sekunden- bis Hundertstelsekundenbereich liegt, aber noch nicht einer anderen zeitlich hochauflösenden Methode wie den Evozierten Potentialen gegenüber gestellt worden, deren Domäne zweifellos in dem Nachweis von geringen Latenzverzögerungen im Millisekundenbereich liegt. In der vorliegenden Arbeit erfolgt diese Gegenüberstellung am Beispiel visuell evozierter Funktionsänderungen. In nachfolgender Abbildung 1 ist das visuelle System mit seinen Verarbeitungsstufen und der

Gefäßreaktion bei Aktivierung dargestellt.



**Abb. 1:** Darstellung der Sehbahn mit ihren Verarbeitungsstufen. Eine Aktivierung resultiert in einer Dilatation der Arteriolen (modifiziert nach Jörg 1997 (48)).

Nach Stimulation treten Funktionsänderungen auf, die sich zum einen in einer gesteigerten neuronalen Aktivität äußern, welche mit den visuell evozierten Potentialen ableitbar sind. Zum anderen äußern sie sich in einer Gefäßreaktion, die als Änderung der Blutflussgeschwindigkeit mit der funktionellen Dopplersonographie messbar ist. Für diese Methode verwenden wir – als Gegenstück zu den visuell evozierten Potentialen – den Begriff des „visuell evozierten Dopplers“ (VED).

Mit der vorliegenden Arbeit sollten folgende Ziele erreicht werden:

- Erstellung von Normwerten für die Methode des „visuell evozierten Dopplers“ (VED) mit dem von uns verwendeten Versuchsaufbau an einer Gruppe von Normalprobanden,
- Vergleich dieser Werte, insbesondere der Latenzen mit den Werten einer Gruppe von Patienten, die in vorherigen VEP-Untersuchungen Verlängerungen der Latenzzeiten aufwiesen,
- Rechts/Links-Seitenvergleich der Flussgeschwindigkeitsanstiege innerhalb jeder Gruppe,
- Prüfung der Einsatzmöglichkeiten dieser Methode in der klinischen Routine.

## **2 Probanden, Material und Methode**

### **2.1 Die Methode des „visuell evozierten Dopplers“**

#### **2.1.1 Gerätekonfiguration**

Die Untersuchungen erfolgten mit einem gepulsten Dopplergerät (Multidop, MDX 4, Firma DWL) und 2-MHz-Stiftsonden. Neben dem Routineprogramm zur Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeiten der intra- und extrakraniellen hirnversorgenden Arterien, ist darin eine Software (TCD 8-Software) mit verschiedenen Funktionen zur Prüfung der intrazerebralen Hämodynamik integriert. Diese beinhalten das Evoked-Flow-Programm, mit dem es möglich ist, einen visuellen Reiz zu generieren, die mittlere Blutflussgeschwindigkeit über einen bestimmten Zeitraum aufzuzeichnen und nach Beendigung der Aufzeichnung zu analysieren. Das Programm übernimmt hierbei Zeitsteuerung und Erstellung des Reizsignals. Eine dabei erzeugte Ausgangsspannung wird als analoges Ausgangssignal benutzt, um über eine angeschlossene externe Box die Lichtquelle einzuschalten. In unserem Fall war dies eine LED-Blitzbrille, die einen Lichtstimulus in Form von roten Flickerlicht erzeugt. Der Untersucher kann die Stimulierungszeit sowie die Frequenz und Intensität des Flickerlichtes selbst bestimmen.

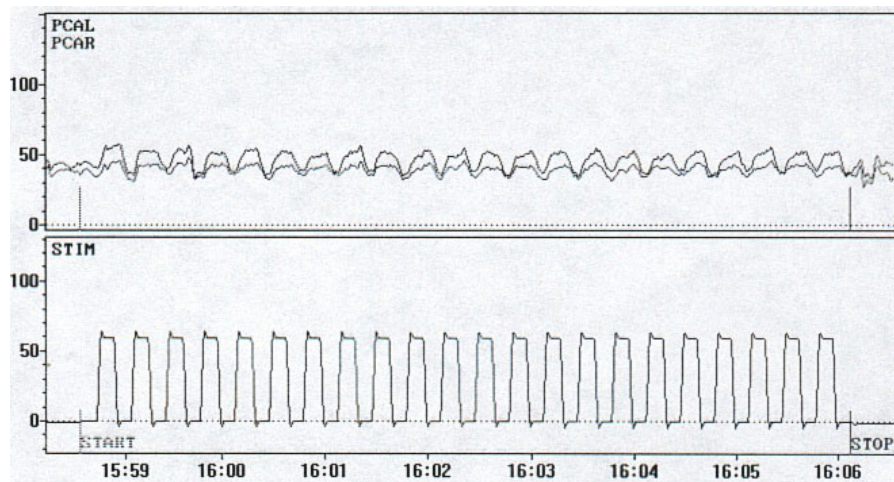
Aus den maximalen systolischen und diastolischen Flussgeschwindigkeiten der eingestellten Gefäße (dargestellt durch die Hüllkurven der Dopplerspektren) werden anhand eines in dem Gerätesystem integrierten standardisierten Algorithmus mittels Fast-Fourier Transformation die mittleren maximalen Blutflussgeschwindigkeiten berechnet, während der Untersuchung gleichzeitig aufgezeichnet und deren relative durchschnittliche Reaktion dargestellt. Die Daten werden gespeichert und können im Off-line-Modus analysiert werden. Eine Averaging-Technik ermöglicht es, die Flussantworten mehrerer Stimulus-Zyklen ereigniskorreliert zu mitteln. Durch eine integrierte „Trackballfunktion“ können dabei geeignete Intervalle ausgesucht und unbrauchbare (artefaktgestört, schwache Signale, etc.) ausgelassen werden. Die so erhaltene Kurve stellt den Mittelwert der Flussantworten mit der doppelten Standardabweichung wahlweise in Absolut- oder Prozentanzeige dar. Mittels Cursorfunktion können die Amplituden der Flussantwort sowie die Latenzen an ausgewählten Punkten bestimmt werden.

### 2.1.2 Versuchsaufbau

Alle Patienten und Probanden wurden auf dem Rücken liegend mit bis maximal 30 Grad angehobenem Oberkörper auf einer Untersuchungsliege gelagert, um einen Einfluss der Körperposition auf die Blutflussgeschwindigkeiten auszuschalten [(25)]. Die Lage wurde während der Untersuchung nicht gewechselt. Die Messungen erfolgten in einem ruhigen abgedunkelten Untersuchungsraum.

Zur Lichtstimulation benutzten wir eine LED-Blitzbrille, in der pro Auge 16 Lichtemittierende Dioden (LED) eingebaut sind, die rote Lichtblitze erzeugen. Beim Aufsetzen der Brille war zu beachten, dass sie an den Augen lichtundurchlässig abschloss. Die Probanden wurden aufgefordert, während der Zeit der Lichtreizung beide Augen offen zu halten.

Die Ableitung der beiden hinteren Gehirnarterien erfolgte mit zwei selbsthaltenden 2-MHz-Stiftsonden, die an einem Bügel befestigt sind. Dieser wurde am Nasenrücken und an beiden äußeren Gehörgängen fixiert. Nach Aufsuchen und Optimierung eines kräftigen Signals des P2-Abschnittes der A. cerebri posterior mit Darstellung einer störungsfreien Hüllkurve, wurden die beiden Dopplersonden mittels zweier Stellschrauben jeweils arretiert. Somit konnte eine simultane bilaterale Ableitung erfolgen. Da die Beschallungswinkel der beiden Sonden während des gesamten Untersuchungszeitraumes konstant blieben, sind die relativen Änderungen der Blutflussgeschwindigkeit als davon unabhängig zu betrachten. Auch die Parameter Tiefe, Messvolumen und Verstärkung blieben während des Untersuchungsvorganges gleich. Nach einer kurzen Ruhephase zeichneten wir beidseits gleichzeitig die Flussantworten bis maximal 30 Stimulus-Zyklen (ein Zyklus = Stimulus-“On“ + Stimulus-“Off“) auf. Ein Beispiel einer Aufzeichnung eines Untersuchungsvorganges ist in der Abbildung 2 dargestellt.



**Abb. 2:** Darstellung der mittleren maximalen Blutflussgeschwindigkeiten in beiden Aa. cerebri posteriores einer Aufzeichnung im oberen Teil der Abbildung. Im unteren Teil ist der Verlauf des Lichtstimulus dargestellt (on/off). Die X-Achse gibt den Zeitverlauf an, die Y-Achse stellt im oberen Teil das Maß der Flussgeschwindigkeit in cm/s dar. Man kann erkennen, dass es ereigniskorreliert zu einem Anstieg und nachfolgendem Abfall der Flussgeschwindigkeiten in beiden Gefäßen kommt.

In vorherigen Studien zur Lichtstimulation wurden die Parameter Blutdruck, Pulsfrequenz, Atemfrequenz und endexpiratorische CO<sub>2</sub>-Konzentration bestimmt. Dabei zeigte sich, dass während der Messungen keine wesentlichen Veränderungen der Werte dieser Parameter auftraten, so dass man davon ausgehen kann, dass sie die Ergebnisse nicht beeinflussen [(18), (93)]. Da wir einen ähnlichen Versuchsaufbau hatten, erwarteten wir ebenfalls keine Änderungen und Einflüsse diesbezüglich und verzichteten auf eine Bestimmung dieser Werte.

### 2.1.3 Identifikation der A. cerebri posterior

Zunächst wurde bei allen Probanden eine transkranielle dopplersonographische Untersuchung der Hirnbasisarterien durchgeführt. Damit stellten wir fest, ob ein ausreichendes Knochenfenster zur Verfügung stand und schlossen fassbare pathologische Gefäßveränderungen aus. Nach Anlegen des Bügels mit den daran befestigten Dopplersonden wurde über das hintere transtemporale Knochenfenster zunächst die A. cerebri media aufgesucht. Nach Drehen der Sonde nach dorsal sowie leicht nach kaudal wurde die A. cerebri posterior in ihrem P2-Abschnitt (Signal von der Sonde weg gerichtet) in einer Tiefe von 60-70 mm aufgesucht. Wir wählten den P2-Abschnitt, weil der Blutfluss in diesem Abschnitt direkt an die Aktivierung im

visuellen Kortex gebunden ist, während der Blutfluss im P1-Segment oft vom Fluss in der A. communicans posterior beeinflusst wird, die diesem Abschnitt nachgeschaltet ist und zum Teil über den Circulus arteriosus Willisii in die Blutversorgung der vorderen Hirnabschnitte eingebunden ist. Außerdem können von dem Abschnitt kleinere Äste abgehen, deren Versorgungsgebiet nicht in visuelle Prozesse involviert ist und die damit auch den Anstieg der Blutflussgeschwindigkeit bei visueller Stimulation negativ beeinflussen. Zu den Kriterien zur Identifikation der A. cerebri posterior zählen: Beschallungswinkel, Untersuchungstiefe, geringere Strömungsgeschwindigkeit gegenüber der A. cerebri media, Strömungsrichtung (Dopplersignal von der Sonde weg gerichtet), Kompressions- bzw. Oszillationstests der A. carotis communis und der A. vertebralis. Zur Gefäßidentifikation und auch zu den Normwerten liegen bereits viele Studien mehrerer Autoren vor [(2), (7), (26), (81), (84), (107)]. Ein weiteres wichtiges Unterscheidungsmerkmal ist der starke Anstieg der Strömungsgeschwindigkeit in der A. cerebri posterior im Gegensatz zur A. cerebri media nach visueller Stimulation [(2), (107)]. Valdueza et al. beschrieben, dass es in den meisten Fällen möglich ist, gleichzeitig ein Signal von dem P2-Abschnitt der A. cerebri posterior und von der V. basalis Rosenthal zu erhalten, da diese in dem Abschnitt parallel verlaufen [(98), (99)]. Somit kann auch die Darstellung des Venensignals als Identifikationskriterium dienen. Insbesondere zogen wir die beiden zuletzt genannten Merkmale als verlässliche Kriterien zur Identifikation des P2-Abschnitts der A. cerebri posterior heran. Zeigte sich nach Lichtstimulation kein ausreichender Anstieg der Strömungsgeschwindigkeit, gingen wir von einem anderen Gefäß als der A. cerebri posterior aus. In zehn Fällen gelang es uns nicht den P2-Abschnitt der A. cerebri posterior beidseitig einzustellen, was beispielsweise an einem für die Vorrichtung zu steilen Winkel bei gleichzeitig kleinem Knochenfenster lag. In diesen Fällen wählten wir die A. cerebri media als Gefäß, um die dortige Flussantwort zu ermitteln und mit der im P2-Abschnitt zu vergleichen.

#### **2.1.4 Voruntersuchung zur Stimulusart**

In bisherigen Studien zu visuell evozierten Blutflussänderungen sind unterschiedliche Stimuli getestet worden. Dabei hat sich gezeigt, dass das Ausmaß der Blutflussgeschwindigkeitsänderungen auch von der Stimulusart abhängig ist. Kontrastreiche, farbige Bilder bewirken einen stärkeren Anstieg der Strömungsgeschwindigkeit als ein

einfacher Lichtreiz [(18), (75), (103)]. Beim Betrachten komplexerer Bilder oder Filme spielt jedoch auch die zusätzliche Aktivierung extrastriataler assoziativer visueller kortikaler Areale eine Rolle [(77), (78), (83)]. Diese können teilweise außerhalb des Versorgungsgebietes der A. cerebri posterior liegen. Des Weiteren hat bei komplexen Reizen die Perzeptionsart (z.B. Blickfixation oder Suchbewegungen) und das Interesse des Betrachters Einfluss auf Adaptationsphänomene, welche wiederum die visuelle Reaktivität beeinflussen. So findet man bei einem einfachen Lichtreiz oder bei Blickfixation auf einen bestimmten Punkt eine geringere Anzahl an Augenbewegungen als beim Betrachten eines komplexen Bildes und damit einhergehend einen geringeren Anstieg in der Strömungsgeschwindigkeit [(18)]. Mit zunehmender Komplexität zeigen sich außerdem weniger ausgeprägte Adaptationsphänomene, was sich in einem im Vergleich zu einfachen Reizen geringeren Abfall der Blutflussgeschwindigkeit während der Stimulusphase äußert [(18), (75)]. Ebenso scheinen Interesse, Aufmerksamkeit und Motivation eine Rolle für das Ausmaß der neuronalen Aktivierung und der Durchblutungsänderungen zu spielen. Das wurde bereits in PET-Studien von Risberg et al. [(83)] und in TCD-Studien an der A. cerebri media von Droste et al. [(29)] beschrieben. Aber auch bei Durchblutungsänderungen im Versorgungsgebiet der A. cerebri posterior treten solche Abhängigkeiten auf, wie Untersuchungen von Wittich [(109)] zeigen, der bei komplexen Bildern mit Suchaufgabe raschere und höhere Anstiege der Strömungsgeschwindigkeiten fand als beim freien Betrachten derselben Bilder. Faktoren wie Aufmerksamkeit, Interesse und Motivation sind jedoch kaum normierbar, was bedeutet, dass Stimuli, die dieses erfordern, keine wiederholbaren Untersuchungsbedingungen bieten. Uns erschien deshalb ein durch Zeit, Frequenz und Intensität definierter passiver (keine Konzentration und Aufmerksamkeit erfordernder) Lichtstimulus am geeignetsten. Ebenso ist der Blutflussgeschwindigkeitsanstieg von der Frequenz bei Flickerlichtstimulation oder Schachbrettmusterumkehr und der Dauer des Stimulus abhängig [(37), (75)]. Wir führten deshalb zu Beginn eine Pilotstudie an einer kleinen Zahl Probanden durch, um den Stimulus mit der größtmöglichen Flussantwort herauszufinden. Orientierend an den Angaben der Literatur testeten wir dazu Frequenzen von 5, 10, 15 und 20 Hz jeweils in Kombination mit verschiedenen Stimuluszeiten. Stimulus-, „On“-Zeiten und Stimulus-, „Off“-Zeiten waren dabei gleich lang und betragen je 10, 15, und 20 s. Für die Lichtintensität wählten wir die größtmögliche, von den Probanden tolerierte Stufe. Die beste Flussantwort ergab die

Kombination einer „On“- und „Off“-Zeit von je 10 s bei einer Frequenz von 15 Hz. Bezüglich der Frequenzen waren Gomez et al. zu einem ähnlichen Ergebnis [(37)] gekommen. Sie testeten verschiedene Frequenzen bei einer konstanten Stimulationszeit über je 5 min und ermittelten die größtmögliche Flussantwort in einem Frequenzbereich von 10-20 Hz. Wir verwendeten diese von uns ermittelte Kombination mit einer konstanten Lichtintensität für alle weiteren Messungen.

## **2.2 Die Methode der visuell evozierten Potentiale (VEP)**

### **2.2.1 Technische Voraussetzungen**

Die visuell evozierten Potentiale wurden alle in unserem neurophysiologischen Labor abgeleitet. Die Ableitung entsprach dem allgemeinüblichen Standard für VEP-Untersuchungen. Die technische Grundlage der Untersuchungen bildeten die in der Klinikroutine üblichen Geräte wie Verstärker, Mittelwertbildner (Averager), ein Wiedergabemonitor, ein Registriersystem sowie mehrere Kanäle. Für die Stimulation wurde ein Fernsehmonitor, der einen Schachbrettmusterreiz darbietet, verwendet. Dabei kommt es zu einer Reizmusterumkehr, wobei helle und dunkle Areale in frequenzabhängigen, regelmäßigen Abständen vertauscht werden. Diese Stimulationsart wurde durch Halliday et al. 1972 als für die Ableitung der visuell evozierten Potentiale am besten geeignet eingeführt [(39)] und hat sich darin bewährt, da festgestellt wurde, dass die Latenzen und Amplituden dabei die geringste Varianz zeigen [(28)].

### **2.2.2 Untersuchungsvorgang**

Während der Untersuchung saß der Patient entspannt in einem Stuhl, 1 m vom Monitor entfernt. Die äußeren Bedingungen wurden möglichst konstant gehalten, insbesondere die Hintergrundsleuchtdichte und der Kontrast der Karos zueinander, da sie Einfluss auf die Werte der Latenzen und Amplituden haben [(28), (48)].

Die Größe des Gesamtfeldes betrug 25 x 19 cm, die Kästchengröße 16 x 16 mm. Die Stimulationsfrequenz, d.h. die Musterumkehr mit dem Austausch der weißen und schwarzen Flächen betrug 1,1 Hz. Diese Art der Stimulation erfordert eine gute Mitarbeit des Patienten, denn er ist aufgefordert, während der ganzen Untersuchung konzentriert auf den roten Fixationspunkt im Zentrum des Bildschirms zu schauen. Die

Ableitung erfolgte unipolar mit Nadelelektroden, die subkutan platziert wurden. Die differente Elektrode wurde 3-5 cm oberhalb der Protuberantia occipitalis in der Mittellinie angelegt (Oz), die indifferente an der Stirn in einem Abstand von 30% der Nasion-Inion-Entfernung (Fz). Eine Erdungsmanschette wurde am Handgelenk befestigt. Die Aufsummierungszahl lag bei 30 -100 Reizen, die Analysezeit betrug 300 ms. Die gewonnenen Potentiale wurden mit 1 $\mu$ V verstärkt.

Trotz allgemeiner Standards gibt es von Labor zu Labor Unterschiede im Untersuchungsablauf. Deshalb hat jedes Labor eigene Normwerte, da trotz standardisierter Reiz- und Ableitbedingungen diese labortypischen Eigenschaften nicht auszuschalten sind (Raumbeleuchtung, Abstände vom Schachbrett, unterschiedliche Quadrantengrößen usw.). Im Labor der neurologischen Klinik der Charité (Standort Mitte) reicht der Normbereich für die Latenz der P100 bis 112 ms. Die Amplituden werden wie in der Literatur angegeben behandelt. Sie gelten als pathologisch, wenn die Seitendifferenz > 50 % beträgt [(28), (63)].

## **2.3 Probanden**

Alle an dem Versuch beteiligten Probanden erklärten nach vollständiger Erläuterung der Methode ihr Einverständnis zur Untersuchung und weiteren Auswertung ihrer Daten.

### **2.3.1 Kontrollgruppe**

Wir untersuchten eine Gruppe von 20 Probanden im durchschnittlichen Alter von  $35 \pm 11$  Jahren. Wir nahmen keine weitere Aufteilung in Altersgruppen vor, da vorherige Studien gezeigt hatten, dass eine Altersabhängigkeit sowohl der mittleren Flussgeschwindigkeiten [(42), (81), (84)] als auch der reaktiven Blutflussantworten [(75)] erst ab einem Alter von >60 Jahren signifikant wird. Von den 20 Probanden waren 15 weiblich und 5 männlich. Acht der Probanden waren ohne Zeichen einer Erkrankung der Sehbahn bzw. des Zentralen Nervensystems und hatten noch nie eine VEP-Untersuchung erhalten. Wir gingen davon aus, dass bei ihnen keine Störungen der Überleitungszeit vorlagen. Die übrigen Probanden hatten eine VEP-Untersuchung bekommen, sieben von ihnen unter dem Verdacht auf eine Encephalomyelitis disseminata bzw. andere entzündliche ZNS-Erkrankungen, die übrigen fünf unter dem Verdacht auf ein funktionelles Syndrom. Die Untersuchungen waren nicht älter als

15 Tage. Die Latenz P100 lag bei allen Probanden beidseits im Normbereich, die Amplituden wiesen keine pathologischen Seitendifferenzen auf. Bei allen gab es anamnestisch keine Hinweise auf eine zerebrovaskuläre Erkrankung, Herzerkrankungen und Gesichtsfeldausfälle.

An 13 Probanden untersuchen wir die A. cerebri posterior in ihrem P2-Segment beidseitig. Bei den übrigen sieben gelang diese Einstellung nur auf einer Seite. In diesen Fällen stellten wir die kontralaterale A. cerebri media ein.

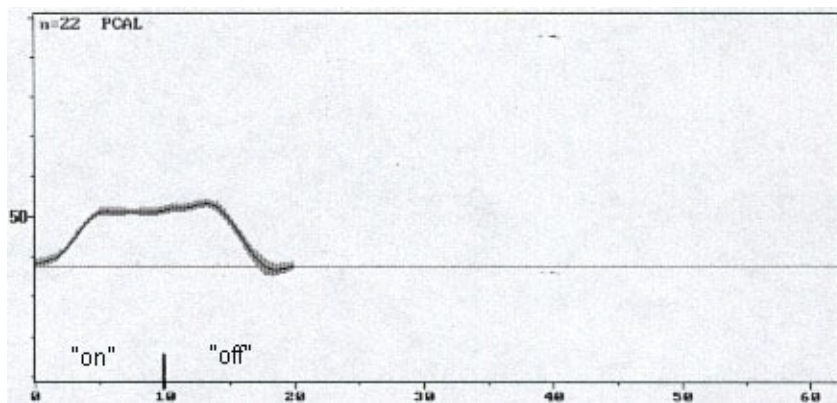
### **2.3.2 Patientengruppe**

Wir untersuchten 16 Patienten im Alter von durchschnittlich  $38 \pm 11$  Jahren. Auch hier führten wir keine weitere Aufteilung in Altersgruppen durch. Zehn der Probanden waren weiblich und sechs männlich. Sieben der Patienten hatten eine bekannte gesicherte Encephalomyelitis disseminata (durch Klinik, MRT, Liquor und VEP), bei sieben bestand der Verdacht auf eine Encephalomyelitis disseminata (Klinik, VEP), eine Patientin hatte ein unklares zerebelläres Syndrom, bei einem Patienten bestand der Verdacht auf eine Neuroborreliose. Alle hatten eine VEP-Untersuchung bekommen, in der sie ein- oder beidseitig verlängerte P100 aufwiesen. Einseitige Verlängerungen bestanden bei sechs Patienten. Pathologische Seitenunterschiede der Amplituden lagen nicht vor. Alle Patienten hatten ebenfalls keine Hinweise auf zerebrovaskuläre oder kardiologische Erkrankungen, Gesichtsfeldausfälle lagen ebenfalls nicht vor. Sechs der Untersuchungen lagen länger als einen Monat und weniger als sechs Monate zurück, eine war neun Monate alt. Die übrigen waren weniger als einen Monat alt. In Studien sind bezüglich des zeitlichen Verlaufes von Latenzverlängerungen nach Abklingen einer Neuritis optici unterschiedliche Angaben gemacht worden. Diener [(28)] berichtet von Latenzverkürzungen bei einem geringen Prozentsatz und nur selten bis in den Normbereich nach 1,5 Monaten. Jones [(47)] berichtet ebenfalls von Verkürzungen, aber signifikant erst nach einem Zeitraum von durchschnittlich einem Jahr (> sechs Monate bis zwei Jahren). Halliday et al. schreiben dagegen von unveränderten Latenzverlängerungen bzw. Zunahme von diesen [(40)]. Wir gingen daher davon aus, dass die Latenzverlängerung der P100, die bei allen Patienten nachweisbar war, immer noch vorlag.

Wir untersuchten beide Aa. cerebri posteriores in ihren P2-Segmenten bei 13 Patienten. In drei Fällen stellten wir kontralateral die A. cerebri media ein.

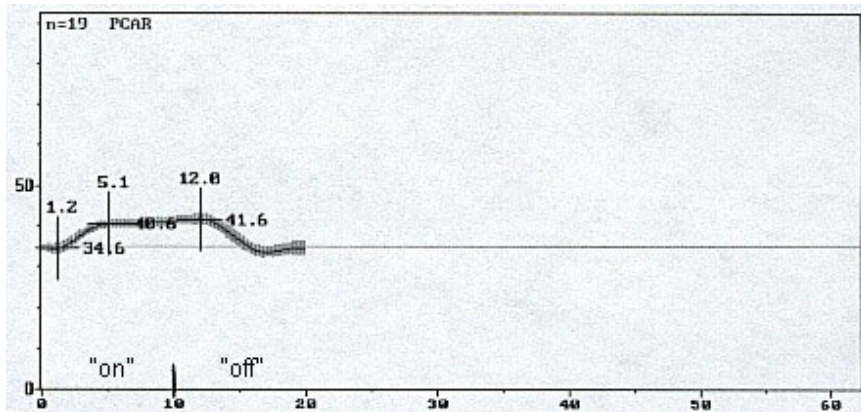
## 2.4 Bestimmung der Messparameter

Mit dem Programm ist es durch die spezielle Averaging-Technik möglich, die Flussgeschwindigkeitsantworten mehrerer Stimuluszyklen zu mitteln. Zeitlicher Referenzpunkt für die Aufsummierung ist der Stimulusbeginn („on“). Durch diese Summierung verbessert sich zum einen das Verhältnis von evozierten zu zufälligen (puls- und atmungsabhängigen etc.) Geschwindigkeitsänderungen, zum anderen können artefaktgestörte Intervalle von vornherein herausgenommen werden. Als Resultat erhält man eine Darstellung der mittleren Flussgeschwindigkeitsänderung über einen Stimuluszyklus von 20 s (10 s „on“ / 10 s „off“) mit der doppelten Standardabweichung. Die so erhaltene Kurve kann in den Absolutwerten der Geschwindigkeit (cm/s) oder in Prozentangaben dargestellt werden. In Abbildung 3 ist eine solche Kurve in Absolutangaben dargestellt. Die doppelte Standardabweichung, die als graues Band die mittlere Flussgeschwindigkeit (dünne Linie) umrahmt, sollte idealerweise – wie in dem gewählten Beispiel – möglichst gering ausfallen.

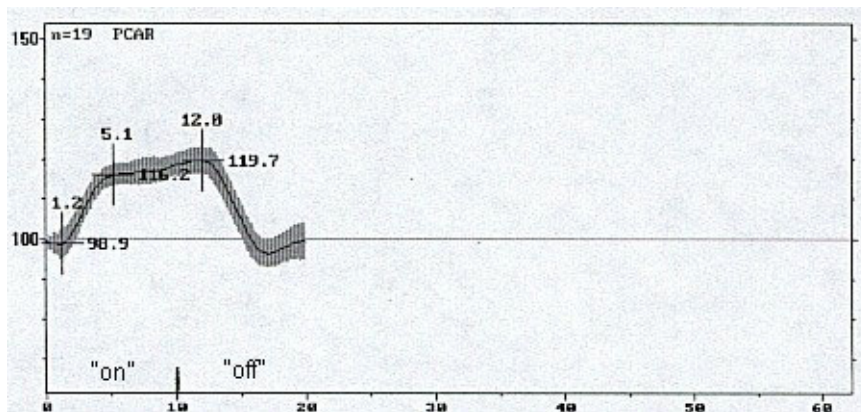


**Abb. 3:** Beispiel einer gemittelten Flussantwortkurve über einen Stimuluszyklus von 20 s (X-Achse = Zeit in s). Die ersten 10 s = Stimulus „on“, die folgenden 10 s = Stimulus „off“. Die Reaktion der Flußgeschwindigkeit ist in cm/s angegeben (Y-Achse). Die dünne waagerechte Linie in der Mitte stellt die Ruhegeschwindigkeit dar (= Baseline). Links oben ist angegeben, um welches Gefäß es sich handelt (PCAL = linke A. cerebri posterior) und wieviel Intervalle gemittelt wurden (n = 22).

Im Durchschnitt werteten wir 10 Stimuluszyklen aus. Mit Hilfe des Cursors bestimmten wir die Latenzen und die Flussgeschwindigkeiten an ausgewählten Punkten. Als Beginn der Antwort auf die visuelle Stimulation sahen wir den Beginn des Anstieges der Flussgeschwindigkeit an und bestimmten bei allen Kurven die Zeit bis zu diesem Punkt ( $t_{Lat}$ ). Des weiteren ermittelten wir die Latenz bis zum ersten Peak ( $t_{max1}$ ) und bis zu einem zweiten Peak ( $t_{max2}$ ), welcher nach Beendigung des Lichtstimulus den Beginn des schnellen Abfalls der Flussgeschwindigkeit angibt. Da aber andere Flussantwortverläufe als erwartet auftraten, welche mit einem Abfall der Geschwindigkeit begannen, gaben wir in diesen Fällen zusätzlich die Zeit bis zum Beginn des Geschwindigkeitsrückgangs an ( $t_{Lat}^*$ ). Außerdem bestimmten wir die mittlere Ruhegeschwindigkeit ( $v_{Ruhe}$ ), die durch das Programm als Baseline dargestellt wurde. In den Fällen, die erwartungsgemäß mit einem Anstieg der Flussgeschwindigkeit begannen, entsprach sie der Geschwindigkeit an dem Messpunkt für  $t_{Lat}$ . Bei den anderen Verläufen war das an dem Messpunkt  $t_{Lat}^*$ . An demselben Messpunkt wie den der Latenz  $t_{max1}$  bestimmten wir die mittlere maximale Flussantwort als Reaktion auf das Anschalten des Lichtstimulus ( $v_{max1}$  = erstes Maximum der Flussantwort). An dem Messpunkt für  $t_{max2}$  ermittelten wir den Wert für  $v_{max2}$  (= zweites Maximum der Flussantwort), welcher die Reaktion auf das Ausschalten des Lichtreizes darstellt. Beide Werte ( $v_{max1}$  und  $v_{max2}$ ) bestimmten wir sowohl in Absolutwerten als auch in Prozentangaben, wobei wir zur Auswertung in erster Linie die Prozentangaben verwendeten, da an ihnen das Ausmaß der Flussantwort deutlicher als bei den Absolutwerten zu erkennen ist. In den nachfolgenden Abbildungen 4 und 5 sind diese Messpunkte an einem Beispiel einer Flussantwortkurve in Absolut- und Prozentangaben dargestellt. Es sind jeweils dieselben Messpunkte gewählt und es wird deutlich, dass in der prozentualen Darstellung das Ausmaß der Geschwindigkeitsänderung besser zu erkennen ist.



**Abb. 4:** Ein Beispiel einer gemittelten Flussantwortkurve, dargestellt in Absolutwerten (cm/s = Y-Achse). Es sind drei Messpunkte angegeben. Die Werte über dem Fadenkreuz geben die Zeiten an (in s), die Werte rechts neben dem Fadenkreuz entsprechen der Flußgeschwindigkeit (in cm/s). Am ersten Punkt sind somit  $t_{Lat}$  und  $v_{Ruhe}$  angegeben, am zweiten  $t_{max1}$  und  $v_{max1}$  und am dritten  $t_{max2}$  und  $v_{max2}$ .



**Abb. 5:** Darstellung der gemittelten Flussantwort aus Abb. 4 in Prozentangaben.

## 2.5 Statistische Tests

Die statistische Bearbeitung erfolgte mit dem PC-Programm SPSS 4. Zur Analyse von Latenzunterschieden zwischen den beiden Gruppen verwendeten wir den nicht-parametrischen U-Test von Mann-Whitney für zwei unverbundene Stichproben. Um die Anstiege der Flussgeschwindigkeiten zwischen beiden Gruppen zu vergleichen, benutzen wir die Varianzanalyse. Die Prüfung auf Seitenunterschiede in den Flussantworten der A. cerebri posterior innerhalb einer Gruppe erfolgte mit dem Wilcoxon-Test für zwei verbundene Stichproben. Zum Vergleich der Geschwindigkeiten der Flussantworten in Bezug auf die Ruhegeschwindigkeiten sowie zum Vergleich der

Flussantworten der unterschiedlichen Gefäße innerhalb einer Gruppe verwendeten wir ebenfalls den Wilcoxon-Test für zwei verbundene Stichproben. Bei allen Tests wurde eine maximale Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,05$  als Grenze festgelegt. Eine Korrelationsanalyse führten wir zwischen den Amplituden der VEP und denen der Flussantworten durch. Der Korrelationskoeffizient wurde als signifikant von 0 verschieden angesehen, wenn  $p < 0,05$  lag.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Kontrollgruppe

#### 3.1.1 Die Amplituden der Flussantworten und der visuell evozierten Potentiale

Die Kontrollgruppe bestand aus Patienten, die in einer VEP-Untersuchung Normwerte hatten und keine sonstigen zerebrovaskulären Veränderungen aufwiesen sowie aus Normalprobanden, die keine VEP-Untersuchung bekommen hatten und bei denen keine neurologischen oder ophthalmologischen Erkrankungen bekannt waren. Wie im Methodenteil beschrieben (Kap. 2.4 und Abb. 4 und 5) bestimmten wir beidseitig das Ausmaß (= die Amplitude) der Flussantworten beim Erreichen des ersten Maximums ( $v_{\max 1}$ ) und des zweiten Maximums ( $v_{\max 2}$ ), welches den Beginn des schnellen Abfalls der Flussgeschwindigkeit darstellt, in Absolut- und in Prozentwerten in Bezug auf die Ruhegeschwindigkeit ( $v_{\text{Ruhe}}$ ). Die Ruhegeschwindigkeit wurde automatisch durch die im Gerätesystem integrierte Software ermittelt und als Baseline dargestellt. Wir erhielten insgesamt 33 gemittelte Flussantworten vom P2-Abschnitt der A. cerebri posterior, davon 16 rechts und 17 links. Wir ermittelten 33 Werte für  $v_{\text{Ruhe}}$  und für  $v_{\max 1}$  (rechts  $n=16$ , links  $n=17$ ).  $v_{\max 2}$  stellte sich nicht in allen Flussantworten dar, wir erhielten deshalb insgesamt nur 30 Werte (rechts  $n=14$ , links  $n=16$ ). Die Ruhegeschwindigkeit betrug im Mittel  $39,3 \text{ cm/s} \pm 8,5$ , auf der rechten Seite  $40,1 \text{ cm/s} \pm 9,7$  und auf der linken Seite  $38,5 \text{ cm/s} \pm 7,4$ . Nach Lichtstimulation stieg die Blutflussgeschwindigkeit auf der rechten Seite um durchschnittlich  $14,7 \% \pm 4,8$  an und auf der linken Seite um  $16,8 \% \pm 7,6$  ( $v_{\max 1}$ ). Die Mittelwerte für  $v_{\max 2}$  in Prozent lagen rechts bei  $17 \% \pm 6,8$  und links bei  $18,2 \% \pm 9,3$ . Für  $v_{\max 1}$  und  $v_{\max 2}$  ergaben sich zusammengefasst aus beiden Seiten Anstiege von  $15,8 \% \pm 6,3$  bzw.  $17,7 \% \pm 8,1$ .

Aus den VEP-Untersuchungen zogen wir die Werte der Amplituden P100N145 zur Auswertung hinzu. Wir wählten diese Amplitude, da sich im Vergleich zur Amplitude N75P100 der Gipfel N145 in der Regel deutlicher abbildet und sie eindeutiger zu identifizieren ist [(48), (63)]. Die Amplitudenwerte betragen rechts  $5,1 \mu\text{V} \pm 1,6$  und links  $5,2 \mu\text{V} \pm 1,3$ . Sie waren nicht pathologisch verändert, es gab auch keine pathologischen Seitendifferenzen von  $> 50 \%$ . In Tabelle 1 sind die Werte der Ruhegeschwindigkeiten sowie  $v_{\max 1}$  und  $v_{\max 2}$  der Flussantworten der

A.cerebri posterior (P2) zusammen mit den VEP-Amplitudenwerten im Einzelnen dargestellt.

	<b>v<sub>Ruhe</sub> (cm/s)</b>		<b>v<sub>max1</sub> (%)</b>		<b>v<sub>max2</sub> (%)</b>		<b>Amplitude P100N145 (µV)</b>	
	Re	Li	Re	Li	Re	Li	Re	Li
1	37,8	47,7	14,9	9,5	17,8	8		
2	49	43,5	10,4	24,4	14,2	28		
3	58,4	49,9	8,6	5	12,8	7,2	6,035	4,79
4	34,9	32	14,9	15,5	19	19,4	4,715	7,05
5	28,9	43,2	8,5	11,4	6,9	7,5	7,6	4,89
6	49,9	51,8	19,8	21,6			2,89	2,84
7	32,3	31	9	15,5		20,6		
8	39,7	33,9	12,6	17,4	9,7	18,1	3,88	4,24
9	37,4	38,2	23,5	23,5	26	25,4	2,94	4,84
10	33,9	37,1	22,2	37,9	29,2	43	5,88	5,13
11	34,8	35,1	15,8	18,4	21,3	24,2	4,765	7,445
12	27,9	26,5	14,2	19	13,9	17,4	6,51	6,095
13	32	35,8	19,4	11,7	17,1	8,8		5,15
14	53,8	xx	11,7	xx	9,4	xx		
15	54,1	xx	14,9	xx	26,4	xx	6,685	3,565
16	36,3	xx	14,6	xx	14,6	xx		
17	xx	36,1	xx	17,1	xx	19,4		
18	xx	41,6	xx	9,1	xx	16,2		
19	xx	43,2	xx	18,1	xx	17,1		
20	xx	28,3	xx	11	xx	11	4,085	6,19
<b>Mittelw</b>	<b>40,1</b>	<b>38,5</b>	<b>14,7</b>	<b>16,8</b>	<b>17</b>	<b>18,2</b>	<b>5,1</b>	<b>5,2</b>
<b>SD</b>	<b>9,7</b>	<b>7,4</b>	<b>4,6</b>	<b>7,6</b>	<b>6,8</b>	<b>9,3</b>	<b>1,6</b>	<b>1,3</b>
<b>Mittelw (re +li)</b>	<b>39,3</b>		<b>15,8</b>		<b>17,7</b>		<b>5,1</b>	
<b>SD</b>	<b>8,5</b>		<b>6,3</b>		<b>8,1</b>		<b>1,5</b>	

**Tab. 1:** Ergebnisse der Kontrollgruppe: es sind die Ruheflussgeschwindigkeiten (cm/s) und die Amplituden der Flußantworten zusammen mit den Werten der Amplitude P100N145 (µV) aufgeführt. xx bedeutet, daß die A. cerebri media abgeleitet wurde.

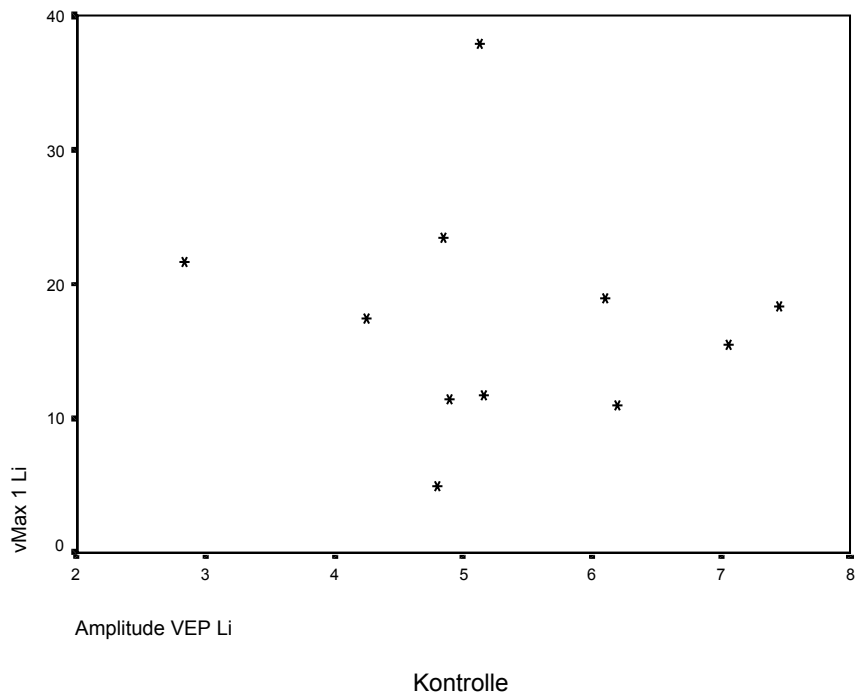
Weder in Ruhe noch unter Stimulation gab es signifikante Seitenunterschiede zwischen rechter und linker A. cerebri posterior ( $p = 0,86$  für  $v_{Ruhe}$ ,  $p = 0,21$  für  $v_{max1}$ ,  $p = 0,45$  für  $v_{max2}$ ). Das bedeutet auch, dass es keine Seite gab, die immer höher Flussantworten in Bezug auf die Gegenseite aufwies. Wir berechneten für  $v_{Ruhe}$ ,  $v_{max1}$  und  $v_{max2}$  die absoluten Seitendifferenzen. Für  $v_{max1}$  ergab sich ein absoluter Seitenunterschied von  $5,4 \% \pm 4,7$  im Durchschnitt, wobei es aber große interindividuelle Unterschiede gab. Der absolute Seitenunterschied für die Ruhegeschwindigkeiten betrug im Mittel  $4,6 \text{ cm/s} \pm 4,2$  und der prozentuale Unterschied  $13 \% \pm 13,1$ . Da bei den Ruhewerten

der Winkel, mit dem das Gefäß beschallt wurde, nicht bekannt ist, dieser aber einen Einfluss auf die Werte hat, sind diese kritisch zu betrachten und sollen keine weitere Rolle spielen. Der absolute Seitenunterschied für  $v_{\max 2}$  betrug  $6,2 \% \pm 5$  mit ebenfalls recht großen interindividuellen Unterschieden. Die Werte sind in Tabelle 2 im Einzelnen dargestellt.

		Seitendifferenzen			
		$v_{\text{Ruhe}}$ (cm/s)	(%)	$v_{\max 1}$ (%)	$v_{\max 2}$ (%)
1		9,9	26,2	5,4	9,8
2		5,5	12,6	14	13,8
3		8,5	17	3,6	5,6
4		2,9	9,1	0,6	0,4
5		14,3	49,5	2,9	0,6
6		1,9	3,8	1,8	
7		1,3	4,2	6,5	
8		5,8	17,1	4,8	8,4
9		0,8	2,1	0	0,6
10		3,2	9,4	15,7	13,8
11		0,3	0,9	2,6	2,9
12		1,4	5,3	4,8	3,5
13		3,8	11,9	7,7	8,3
<b>Mittelw</b>		<b>4,6</b>	<b>13</b>	<b>5,4</b>	<b>6,2</b>
<b>SD</b>		<b>4,2</b>	<b>13,1</b>	<b>4,7</b>	<b>5</b>

**Tab. 2:** Rechts-/Links-Seitendifferenzen für  $v_{\text{Ruhe}}$ ,  $v_{\max 1}$  und  $v_{\max 2}$  in der Kontrollgruppe.

Insgesamt ergab sich eine große Variationsbreite der Flussantworten, wie sie auch bei den Amplituden der visuell evozierten Potentiale zu finden ist. Es zeigten sich aber keine statistisch signifikanten Zusammenhänge, d.h., eine große Amplitude in VEP korrelierte nicht mit einer starken Flussantwort, wie die folgende Grafik am Beispiel der linken Amplituden P100N145 der VEP und der linksseitigen Amplituden der Flussantworten verdeutlicht ( $r = -0,13$ ,  $p = 0,71$ ). Auch für die Korrelationsanalyse verwendeten wir die Amplitude P100N145, da sie der stabilere Teil der sekundären Antwortkomponente ist, welche durch höhere kortikale Verarbeitungsstufen hervorgerufen wird. Sie repräsentiert eine verstärkte neuronale Aktivierung und kann damit als verantwortlich für die messbare Durchblutungssteigerung angesehen werden, da diese erst nach Aktivierung einer größeren Anzahl von Neuronen deutlich wird.



**Abb. 6:** Das Scatterdiagramm zeigt das Verhältnis der linken Amplitude der VEP (X-Achse) und der linksseitigen Flußantworten (Y-Achse) der Kontrollgruppe. Die große Streuung der Punkte verdeutlicht, daß keine Korrelation zwischen den beiden Parametern besteht.

Ferner wurde in einigen Fällen einseitig auch die Geschwindigkeit und der Anstieg nach Lichtstimulation an der A. cerebri media ausgemessen (n = 7). Die Ruheschwindigkeit betrug  $46 \text{ cm/s} \pm 16,1$ . Da der Antwortverlauf nicht so charakteristisch wie im P2-Segment der A. cerebri posterior war, bestimmten wir das Ausmaß der Flussantwort nur an dem Punkt, an welchem eine Antwortreaktion zu erkennen war. Dabei ergaben sich Flussgeschwindigkeitsänderungen im Mittel von  $2,6 \% \pm 4,8$ . Die Werte sind in Tabelle 3 dargestellt.

	<b>v<sub>Ruhe</sub> (cm/s)</b>	<b>v<sub>max</sub> (%)</b>
1	68,5	10,4
2	42,1	0,8
3	30,4	5,3
4	32,4	-5,3
5	66,8	3
6	49	3
7	32,9	1,1
<b>Mittelw</b>	<b>46</b>	<b>2,6</b>
<b>SD</b>	<b>16,1</b>	<b>4,8</b>

**Tab. 3:** Ruhegeschwindigkeiten (cm/s) und evozierte Anstiege (%) in der A. cerebri media der Kontrollgruppe.

Die Flussgeschwindigkeitsänderungen in der A. cerebri media waren nicht signifikant ( $p > 0,05$ ). Im Vergleich dazu war der Anstieg der Flussgeschwindigkeit im P2-Abschnitt der A. cerebri posterior signifikant höher ( $p = 0,015$ ).

### 3.1.2 Die Latenzen der Flussantworten und der visuell evozierten Potentiale

Wie im Methodenteil (Kap. 2.4., Abb. 4 und 5) beschrieben, bestimmten wir beidseitig die Latenz bis zum Beginn des Anstiegs der Flussgeschwindigkeit ( $t_{\text{Lat}}$ ), die Latenz bis zum Erreichen des ersten Maximums der Flussgeschwindigkeit ( $t_{\text{max}1}$ ) und die Latenz bis zum Erreichen des zweiten Maximums ( $t_{\text{max}2}$ ) an den Flussantworten im P2-Segment der A. cerebri posterior. Wir erhielten 33 Werte für  $t_{\text{Lat}}$  und für  $t_{\text{max}1}$  (rechts/ links  $n = 16/ 17$ ) und nur 30 Werte für  $t_{\text{max}2}$  (rechts/ links  $n = 14/ 16$ ), da sich dieser Punkt nicht in allen Flussantwortverläufen darstellte. Die Mittelwerte für  $t_{\text{Lat}}$  lagen insgesamt bei  $1,43 \text{ s} \pm 0,6$ . Die Mittelwerte für  $t_{\text{max}1}$  betragen  $5,6 \text{ s} \pm 1,6$  und für  $t_{\text{max}2}$   $12,86 \text{ s} \pm 0,7$ .

$t_{\text{max}2}$  gibt die Zeit von Stimulusbeginn bis zum Beginn des Abfalls der Flussgeschwindigkeit an. Subtrahiert man die 10 Sekunden der Stimulationsphase erhält man die Zeit, nach der die Flussgeschwindigkeit nach Stimulusende wieder abzufallen beginnt. Für die Kontrollgruppe liegt diese demzufolge bei  $2,86 \text{ s} \pm 0,7$ . Tabelle 4 stellt die ausgemessenen Einzelwerte und die Mittelwerte mit den Standardabweichungen dar. Ebenso sind die Latenzen P100 dargestellt, sie sind nicht pathologisch verändert (rechts  $99,54 \text{ ms} \pm 2,9$ , links  $97,33 \text{ ms} \pm 2,4$ ).

	<b>t<sub>Lat</sub> (s)</b>		<b>t<sub>max1</sub> (s)</b>		<b>t<sub>max2</sub> (s)</b>		<b>VEP P100 (ms)</b>	
	Re	Li	Re	Li	Re	Li	Re	Li
1	0,2	1	5,6	4,3	12,4	13,1		
2	2,3	1,6	5	5,3	12,3	12,4		
3	1,2	1,1	4	4,3	14,3	14,6	101	97
4	1,8	1,7	5,2	5,4	12,7	12,7	101	95
5	1,9	1,5	6,5	6	13	13,3	102	98
6	0,8	1,1	11	10,2			95	94
7	2,1	1,7	8,7	4,7		12,7		
8	2,1	2,3	5,3	5,4	13,1	12,7	102	98
9	1,8	1,9	4,7	4,8	12,9	12,9	101	101
10	0,6	0,4	5,2	5	13,5	13,2	99	99
11	1,3	1,4	4,9	4,6	12,1	12,1	96	96
12	1,4	1,3	4,4	4,5	12,3	12,7	95,5	94
13	0,9	1	5,9	6	12,3	12,6	97	96
14	0,2	xx	4,4	xx	12,6	xx		
15	1,8	xx	4,3	xx	12,6	xx	102	100
16	1,5	xx	5,4	xx	13	xx		
17	xx	2,3	xx	6,4	xx	13,6		
18	xx	1,3	xx	4,5	xx	11,9		
19	xx	1,8	xx	5,6	xx	12		
20	xx	2	xx	7,3	xx	14,2	103	100
<b>Mittelw</b>	<b>1,37</b>	<b>1,49</b>	<b>5,66</b>	<b>5,55</b>	<b>12,79</b>	<b>12,92</b>	<b>99,54</b>	<b>97,33</b>
<b>SD</b>	<b>0,7</b>	<b>0,5</b>	<b>1,8</b>	<b>1,5</b>	<b>0,6</b>	<b>0,7</b>	<b>2,9</b>	<b>2,4</b>
<b>Mittelw (gesamt)</b>								
	<b>1,43</b>		<b>5,60</b>		<b>12,86</b>		<b>98,44</b>	
<b>SD</b>	<b>0,6</b>		<b>1,6</b>		<b>0,7</b>		<b>2,8</b>	

**Tab. 4:** Latenzwerte der Flussantworten (s) und der P100 (ms) der Kontrollgruppe. xx in den Feldern bedeutet, dass die A. cerebri media abgeleitet wurde.

An den Antworten in der A. cerebri media bestimmten wir keine Latenzen.

Es stellten sich unterschiedliche Verläufe der Flussantwortkurven (Kap. 3.4) dar und es zeigte sich, dass der Kurventyp mit „initialem undershoot“  $t_{Lat}$  beeinflusste. Denn dabei fiel die Flussgeschwindigkeit zunächst ab und der Beginn des Anstieges der Geschwindigkeit, der gleichzeitig den tiefsten Punkt des Abfalles darstellt, verschob sich. Wir berechneten deshalb die Mittelwerte für  $t_{Lat}$  zusätzlich getrennt nach Fällen mit und ohne „undershoot“. Bei 19 von 33 (= 57,6 %) Flussantwortkurven zeichnete sich in dieser Gruppe nach Beginn der Lichtstimulation ein derartiger Abfall der Geschwindigkeit ab. Bei diesen betrug der Mittelwert für  $t_{Lat}$   $1,72 \text{ s} \pm 0,4$ . In den anderen Fällen mit erwartungsgemäßer sofortiger Geschwindigkeitszunahme (14 von 33 = 42,4 %) ergab sich für  $t_{Lat}$  ein Mittelwert von  $1,0 \text{ s} \pm 0,6$ . Würde man bei den

Verläufen mit „initialem undershoot“ den Beginn des Abfalls der Flussgeschwindigkeit als eigentlichen Beginn der Flussantwort ansehen und nicht den Beginn des Anstieges der Flussgeschwindigkeit, wäre die Latenz geringer. Die Werte lägen in diesen Fällen bei  $0,35 \text{ s} \pm 0,1 \text{ s}$  ( $t_{\text{Lat}}^*$ ), wie wir zusätzlich ausmaßen und wie Tabelle 5 verdeutlicht.

	$t_{\text{Lat}}^* \text{ (s)}$	
	Re	Li
1	0,2	0,3
2	0,2	0,2
3	0,5	0,5
4	0,3	0,5
5	0,4	0,2
6	0,4	0,5
7	0,4	0,4
8	xx	0,3
9	0,4	0,4
10	xx	0,3
11	0,3	xx
<b>Mittelw</b>	<b>0,34</b>	<b>0,36</b>
<b>SD</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>
<b>Mittelw (ges)</b>	<b>0,35</b>	
<b>SD</b>	<b>0,1</b>	

**Tab. 5:** Werte der Latenzen aus der Kontrollgruppe in den Verläufen mit "initialem undershoot" bis zum Beginn des Abfalls der Flussgeschwindigkeit.

Fasst man diesen Wert  $t_{\text{Lat}}^*$  mit dem Wert  $t_{\text{Lat}}$  der Verläufe ohne „initiales undershoot“ zusammen, um die Latenz von Stimulusbeginn bis zum Auftreten einer Flussantwort – unabhängig von der Richtung der Reaktion – zu ermitteln, so erhält man als Reaktionszeit  $0,64 \text{ s} \pm 0,5$ . Da wir aber als Antwort der Flussgeschwindigkeit auf die Lichtstimulation eine Zunahme dieser voraussetzten, verwendeten wir die Werte von  $t_{\text{Lat}}$ , also die Zeitspanne bis zum Beginn des Anstieges der Flussgeschwindigkeit, zur weiteren Auswertung.

Auch bei den Werten von  $t_{\text{max}1}$  hatten ein Kurvenverlauf Einfluss. Es gab drei Flussantworten vom Verlaufstyp 4, die einen abweichenden zeitlichen Verlauf aufwiesen. Fallen diese heraus, ergibt sich für  $t_{\text{max}1}$  ein etwas geringerer Gesamtwert von  $5,22 \text{ s} \pm 0,8$ .

## 3.2 Patientengruppe

### 3.2.1 Die Amplituden der Flussantworten und der visuell evozierten Potentiale

Wir leiteten 29 mal das P2-Segment der A. cerebri posterior ab (rechts/ links n = 15/ 14) und bestimmten ebenso wie in der Kontrollgruppe beidseitig jeweils die Werte für  $v_{\text{Ruhe}}$ ,  $v_{\text{max1}}$  und  $v_{\text{max2}}$  (jeweils n = 29, rechts n = 15, links n = 14). Dabei betragen die durchschnittlichen Ruhewerte insgesamt  $33,2 \text{ cm/s} \pm 8,9$ , auf der rechten Seite  $33 \text{ cm/s} \pm 10$  und auf der linken Seite  $33,6 \text{ cm/s} \pm 8$ . Der reaktive prozentuale Anstieg nach Lichtstimulation lag rechtsseitig bei  $16,3 \% \pm 9,8$ , linksseitig bei  $15,5 \% \pm 5,6$  und insgesamt bei  $15,9 \% \pm 8$ . Die Mittelwerte für  $v_{\text{max2}}$  betragen  $18,1\% \pm 10,3$ , mit  $18,9 \% \pm 11,1$  auf der rechten Seite und  $17,2 \% \pm 9,6$  auf der linken Seite. Auch hier waren die Amplituden P100N145 nicht pathologisch verändert (rechts  $7,3 \mu\text{V} \pm 4,9$ , links  $7,6 \pm 4,2$ ), es traten keine Seitendifferenzen  $> 50 \%$  auf. In Tabelle 6 sind die Einzelwerte zusammen mit den Amplitudenwerten der visuell evozierten Potentiale dargestellt.

	$v_{\text{Ruhe}} \text{ (cm/s)}$		$v_{\text{max1}} \text{ (%)}$		$v_{\text{max2}} \text{ (%)}$		Amplitude P100N145 ( $\mu\text{V}$ )	
	Re	Li	Re	Li	Re	Li	Re	Li
1	34,2	43,5	13	11	10,1	7,8		
2	18,6	31,4	45,3	25,5	47,8	29,9	21,74	18,78
3	30,9	33	15,8	14,9	14,6	15,5	7	6,27
4	29,7	43,9	11,4	11,6	16,8	17,4	3,485	5,465
5	40,7	34,5	7,8	11,3	6,9	11,3	3,775	7,86
6	35,8	47,4	16,5	15,5	15,4	14,2	9,525	8,38
7	34,2	26,5	13,3	13	10,7	9,8	4,525	4,445
8	28,8	34,9	13	19,8	15,5	21,2	4,345	10,26
9	43,8	29,4	15,8	19,7	23,8	29,9	8,07	6,56
10	21,8	18	29,3	25,1	38,9	39,4	5,495	6,405
11	39	30,6	11	17	18,7	11,8	13,25	12,73
12	29,4	40,3	18,1	10,4	20,6	12,7	8,02	5,835
13	22,1	26,6	10,1	6,2	15,8	6,2	2,205	2,785
14	58,4	xx	5	xx	8,3	xx	7,66	
15	26,8	xx	19,4	xx	19,4	xx	6,01	8,275
16	xx	29,8	xx	16,5	xx	13	4,37	2,29
<b>Mittelw</b>	<b>33</b>	<b>33,6</b>	<b>16,3</b>	<b>15,5</b>	<b>18,9</b>	<b>17,2</b>	<b>7,3</b>	<b>7,6</b>
<b>SD</b>	<b>10</b>	<b>8</b>	<b>9,8</b>	<b>5,6</b>	<b>11,1</b>	<b>9,6</b>	<b>4,9</b>	<b>4,2</b>
<b>Mittelw (re+li)</b>	<b>33,2</b>		<b>15,9</b>		<b>18,1</b>		<b>7,4</b>	
<b>SD</b>	<b>8,9</b>		<b>8</b>		<b>10,3</b>		<b>4,5</b>	

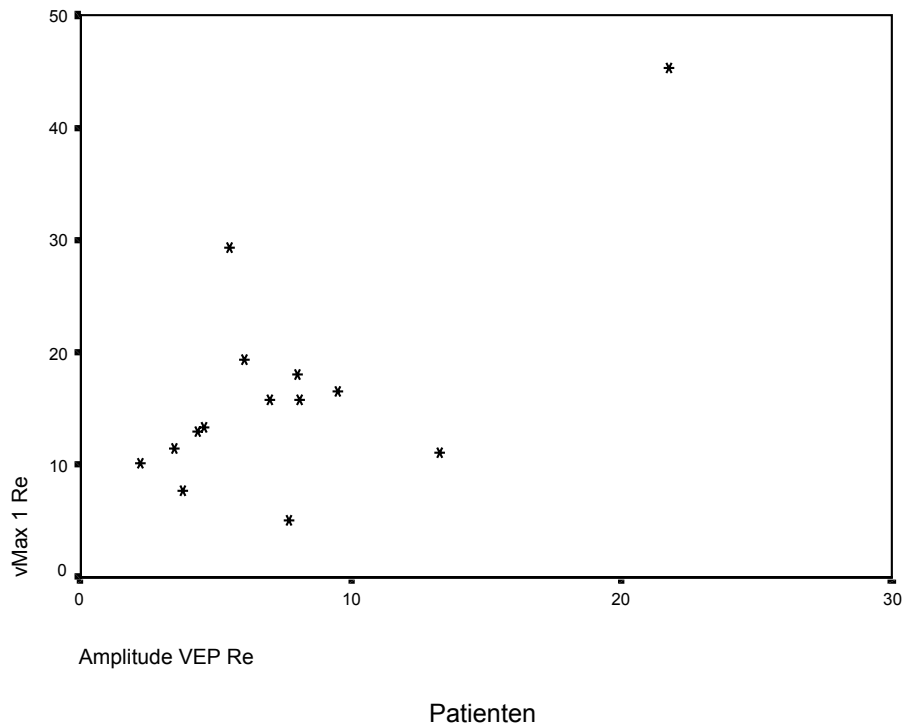
**Tab. 6:** Ergebnisse der Patientengruppe: es sind die Ruheflussgeschwindigkeiten (cm/s) und die Amplituden der Flussantworten (%) zusammen mit den Werten der Amplitude P100N145 ( $\mu\text{V}$ ) aufgeführt. xx bedeutet, daß die A. cerebri media abgeleitet wurde.

Sowohl bei den Ruhewerten als auch bei den Stimulationswerten gab es keine signifikanten Rechts/Links-Seitenunterschiede ( $p = 0,38$  für  $v_{\text{Ruhe}}$ ,  $p = 0,49$  für  $v_{\text{max}1}$ ,  $p = 0,29$  für  $v_{\text{max}2}$ ). Wir berechneten hier ebenfalls die absoluten Seitendifferenzen bzw. auch die prozentualen für  $v_{\text{Ruhe}}$ . Diese betragen bei dem Anstieg  $v_{\text{max}1}$   $4,6 \% \pm 5,2$ , bei  $v_{\text{max}2}$   $5 \% \pm 5$  und bei  $v_{\text{Ruhe}}$   $8,6 \text{ cm/s} \pm 4$ , bzw.  $31,3 \% \pm 16,2$ . Auch hier gilt, dass es jeweils recht große interindividuelle Unterschiede gab und dass die Differenzwerte der Ruhegeschwindigkeiten unter dem Gesichtspunkt der Winkelabhängigkeit der Einzelwerte zu betrachten sind. Die Werte der einzelnen Seitendifferenzen sind in nachfolgender Tabelle aufgeführt.

	Seitendifferenzen			
	$v_{\text{Ruhe}}(\text{cm/s})$	(%)	$v_{\text{max}1} (\%)$	$v_{\text{max}2} (\%)$
1	9,3	27,2	2	2,3
2	12,8	68,8	19,8	17,99
3	2,1	6,8	0,9	0,9
4	14,2	47,8	0,2	0,6
5	6,2	18	3,5	4,4
6	11,6	32,4	1	1,2
7	7,7	29,1	0,3	0,9
8	6,1	21,2	6,8	5,7
9	14,4	49	3,9	6,1
10	3,8	21,1	4,2	0,5
11	8,4	27,5	6	6,9
12	10,9	37,1	7,7	7,9
13	4,5	20,4	3,9	9,6
<b>Mittelw</b>	<b>8,6</b>	<b>31,3</b>	<b>4,6</b>	<b>5</b>
<b>SD</b>	<b>4,2</b>	<b>16,2</b>	<b>5,2</b>	<b>5</b>

**Tab. 7:** Rechts-/Links-Seitendifferenzen für  $v_{\text{Ruhe}}$ ,  $v_{\text{max}1}$  und  $v_{\text{max}2}$  in der Patientengruppe.

Auch in dieser Gruppe gab es eine große Variationsbreite in den Amplituden der Flussantworten. Hier zeigte sich ebenfalls keine signifikante Korrelation zu den Amplituden der VEP. Die folgende Graphik verdeutlicht dieses am Beispiel der rechtsseitigen Amplituden P100N145 der visuell evozierten Potentiale und der Amplituden der evozierten Flussantworten ( $r = 0,44$ ,  $p = 0,11$ ).



**Abb. 7:** Das Scatterdiagramm verdeutlicht am Beispiel der rechten Amplitude der VEP und der rechtsseitigen Amplitude der Flussantwort der Patientengruppe, dass zwischen den beiden Parametern keine Korrelation besteht.

Des weiteren leiteten wir in dieser Gruppe in 3 Fällen die A. cerebri media einseitig ab. Der Anstieg betrug in diesem Gefäß durchschnittlich  $4,4 \% \pm 5,7$ . Die Werte sind in der Tabelle 8 zusammengestellt.

	$v_{\text{Ruhe}}$ (cm/s)	$v_{\text{max}}$ (%)
1	55,3	-2,2
2	34,5	7,5
3	36,8	7,8
<b>Mittelw</b>	<b>42,2</b>	<b>4,4</b>
<b>SD</b>	<b>11,4</b>	<b>5,7</b>

**Tab. 8:** Ruhengeschwindigkeiten (cm/s) und evozierte Anstiege (%) in der A. cerebri media der Patientengruppe.

Die evozierten Flussantworten in der A. cerebri media fielen damit deutlich kleiner aus als im P2-Abschnitt der A. cerebri posterior. Eine statistische Analyse war wegen der geringen Fallzahlen ( $n = 3$ ) nicht möglich und somit kann keine Aussage bezüglich der Signifikanz der Unterschiede getroffen werden.

### 3.2.2 Die Latenzen der Flussantworten und der visuell evozierten Potentiale

Die Personen in dieser Gruppe hatten alle eine VEP-Untersuchung bekommen, in der sie ein- bzw. beidseitige Verlängerungen der Latenz der P100 aufwiesen. Auch hier bestimmten wir an den Flussantworten im P2-Segment der A. cerebri posterior die Werte für die Latenzen  $t_{\text{Lat}}$ ,  $t_{\text{max}1}$  und  $t_{\text{max}2}$  jeweils 13 mal (rechts/ links  $n = 15/ 14$ ). Die Mittelwerte betragen für  $t_{\text{Lat}}$   $0,95 \text{ s} \pm 0,8$ , für  $t_{\text{max}1}$   $5,22 \text{ s} \pm 0,8$ . und für  $t_{\text{max}2}$   $12,62 \text{ s} \pm 1,1$ . Aus  $t_{\text{max}2}$  ergibt sich demzufolge, dass der Abfall der Flussgeschwindigkeit  $2,62 \text{ s} \pm 1,1$  nach Stimulusende begann. In Tabelle 9 sind die einzelnen Latenzwerte zusammen mit den Latenzen der P100 der visuell evozierten Potentiale dargestellt. Letztere sind formal auch als Mittelwerte zusammengefasst (rechts  $124,44 \text{ ms} \pm 16,7$ , links  $128,81 \text{ ms} \pm 17,4$ ), wobei diese keine weitere Rolle spielen sollen, da in ihnen auf beiden Seiten sowohl verlängerte als auch nicht verlängerte Latenzwerte enthalten sind. Dennoch kann man erkennen, dass sie deutlich pathologisch verändert sind.

	$t_{\text{Lat}}$ (s)		$t_{\text{max}1}$ (s)		$t_{\text{max}2}$ (s)		VEP P100 (ms)	
	Re	Li	Re	Li	Re	Li	Re	Li
1	1.1	0.4	4.8	5	13	13.1	99	149
2	0.2	0.1	5.5	5.5	14.3	14.5	100	115
3	2.1	2.1	5.3	5.5	13.1	13	109	129
4	1.4	1.3	5.9	5.4	13.3	13.5	110	116
5	1.4	1.4	5.2	4.7	12.8	12.7	118	132
6	0.4	0.6	4.3	4.2	11.1	10.8	140	137
7	0.2	1.4	4.4	4.2	12.8	13.2	124	140
8	0.2	1.8	5.6	5.5	10.8	10.6	152	142
9	0.1	0.2	6.6	6.3	12.5	12.4	153	159
10	0.1	0.1	5.2	5.2	12.3	11.5	117	114
11	1.9	2.1	4.9	5.5	10.9	15.7	118	119
12	0.1	1.3	6.4	6.1	12.4	12.1	140	149
13	0.1	0.3	3.7	3.6	13.7	14	138	99
14	2.4	xx	5.9	xx	13.3	xx	132	138
15	1.9	xx	5.2	xx	12.8	xx	117	121
16	xx	2	xx	6	xx	12.9	124	102
<b>Mittelw</b>	<b>0,91</b>	<b>1,00</b>	<b>5,26</b>	<b>5,17</b>	<b>12,61</b>	<b>12,64</b>	<b>124,44</b>	<b>128,81</b>
<b>SD</b>	<b>0,9</b>	<b>0,7</b>	<b>0,8</b>	<b>0,8</b>	<b>1</b>	<b>1,2</b>	<b>16,7</b>	<b>17,4</b>
<b>Mittelw (ges)</b>								
	<b>0,95</b>		<b>5,22</b>		<b>12,62</b>		<b>126,63</b>	
<b>SD</b>	<b>0,8</b>		<b>0,8</b>		<b>1,1</b>		<b>16,9</b>	

**Tab. 9:** Latenzwerte der Flussantworten (s) und der P100 (ms) der Patientengruppe. xx in den Feldern bedeutet, dass die A. cerebri media abgeleitet wurde.

Auch hier bestimmten wir keine Latenzen an den Antworten der *A. cerebri media*.

In dieser Gruppe wiesen 12 von 29 Flussantworten (= 41,4 %) ein „initiales undershoot“ auf. Auch hier berechneten wir  $t_{Lat}$  zusätzlich gesondert nach diesen Flussantwortverläufen. Der Mittelwert für  $t_{Lat}$  lag bei den Verläufen mit „undershoot“, bei denen die Flussantwort mit einem Abfall der Flussgeschwindigkeit begann, bei  $1,73 \text{ s} \pm 0,5$ . In den übrigen Fällen ohne „undershoot“, bei denen die Flussantwort gleich mit einem Anstieg der Flussgeschwindigkeit anfang, lag  $t_{Lat}$  im Mittel bei  $0,45 \text{ s} \pm 0,5$ . Auch hier bestimmten wir zusätzlich die Latenz bis zum Beginn des Abfalls der Flussgeschwindigkeit. Dabei ermittelten wir einen Werte  $t_{Lat}^*$  von  $0,33 \text{ s} \pm 0,1$ . Dieses ist in Tabelle 10 dargestellt.

	$t_{Lat}^* \text{ (s)}$	
	Re	Li
1	0,3	0,2
2	xx	0,5
3	0,3	0,2
4	0,3	0,3
5	0,3	0,4
6	0,5	xx
7	0,3	0,3
<b>Mittelw</b>	<b>0,33</b>	<b>0,32</b>
<b>SD</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>
<b>Mittelw (ges)</b>	<b>0,33</b>	
<b>SD</b>	<b>0,1</b>	

**Tab. 10:** Werte der Latenzen aus der Patientengruppe in den Verläufen mit "initialem" undershoot bis zum Beginn des Abfalls der Flussgeschwindigkeit.

Werden  $t_{Lat}^*$  aus den Flussantworten mit „initialem undershoot“ und  $t_{Lat}$  aus den Verläufen ohne das „undershoot“ zu Beginn zusammengefasst, so ergibt sich eine Reaktionszeit von  $0,42 \text{ s} \pm 0,4$ , die die Zeitspanne von Stimulusbeginn bis zum Auftreten einer Antwort der Flussgeschwindigkeit – unabhängig dabei wieder von der Richtung dieser Reaktion – repräsentiert.

### **3.3 Statistische Zusammenhänge zwischen Kontroll- und Patientengruppe**

#### **3.3.1 Die Amplituden der Flussantworten und der visuell evozierten Potentiale**

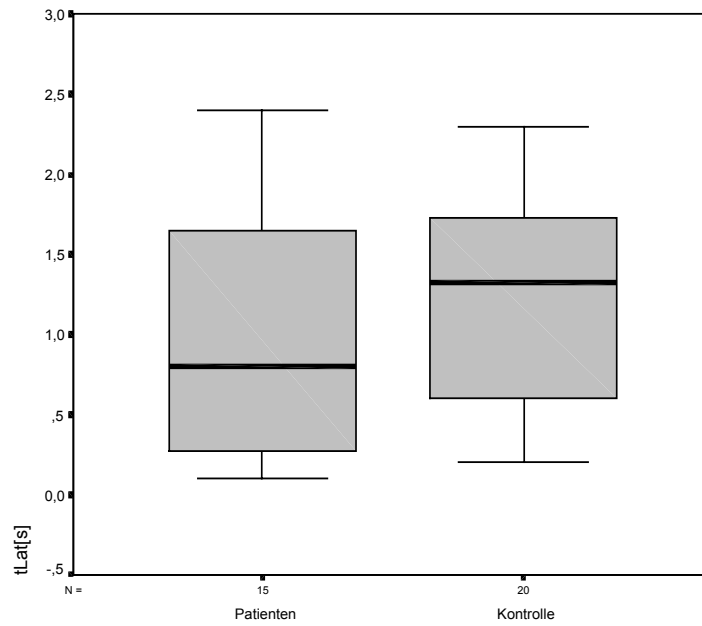
Zwischen der Kontrollgruppe und der Patientengruppe gab es keine signifikanten Unterschiede in den Ruheflussgeschwindigkeiten ( $p > 0,05$ ). Bei den Werten der Amplituden der Flussantworten gab es nach der Varianzanalyse ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ( $p > 0,05$ ).

Die Amplituden der visuell evozierten Potentiale waren sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Patientengruppe als nicht pathologisch verändert bewertet worden.

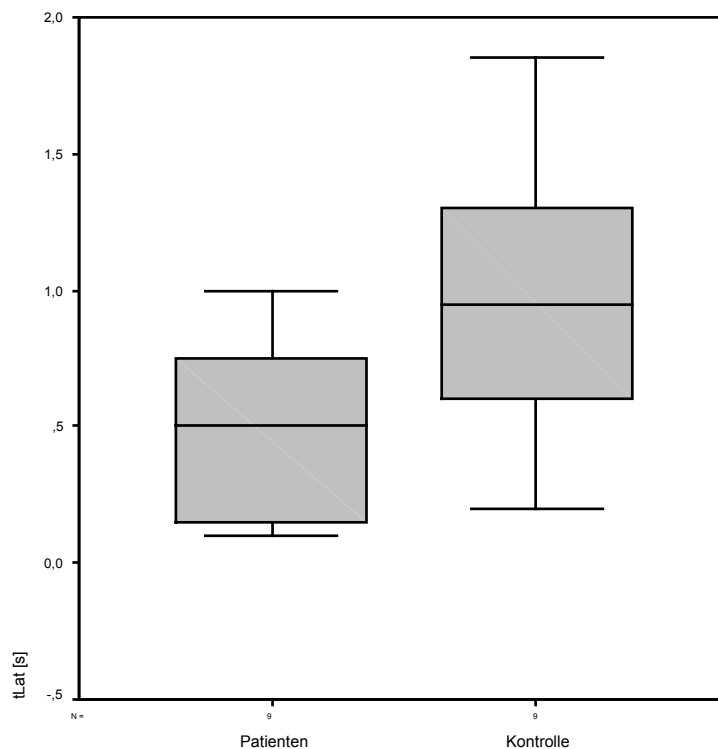
#### **3.3.2 Die Latenzen der Flussantworten und der visuell evozierten Potentiale**

Grundlage für die Aufteilung in die beiden Gruppen waren die Werte der Latenzen P100 der visuell evozierten Potentiale. Diese gelten nach unseren Ableitbedingungen ab 112 ms als pathologisch verlängert. In der Patientengruppe hatten alle Probanden eine pathologische ein- bzw. beidseitige Verlängerung  $> 112$ ms.

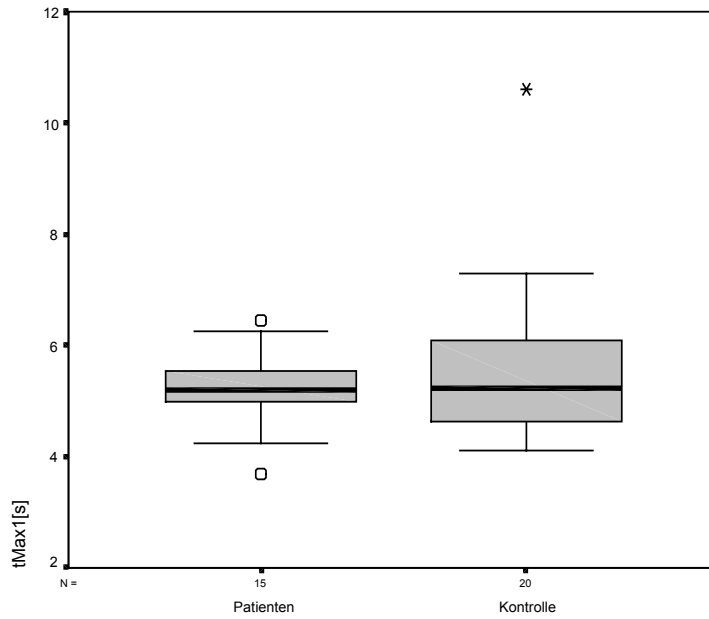
Bei den Latenzen der Flussantworten fanden sich sowohl bei den Werten für  $t_{Lat}$ , als auch bei den Werten für  $t_{max1}$  und  $t_{max2}$  keine signifikanten Unterschiede zwischen den Probanden der Kontrollgruppe ohne Latenzverlängerung in den visuell evozierten Potentialen und den Patienten mit Verlängerung (für  $t_{Lat}$   $p = 0,6$ , für  $t_{max1}$   $p = 0,89$ , für  $t_{max2}$   $p = 0,32$ ). Im Fall von  $t_{Lat}$  gilt dieses, wenn alle Werte, unabhängig, ob es sich um einen Verlaufstyp mit oder ohne „initialem undershoot“ handelt, verarbeitet werden. Werden jedoch nur die Latenzen der Verläufe mit „regulärem“ Anstieg der Flussgeschwindigkeit ohne das „initiale undershoot“ betrachtet, zeigt sich zwischen Kontroll- und Patientengruppe ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,03$ ), wobei die Werte der Patientengruppe kleiner als die der Kontrollgruppe ausfallen. Die Zusammenhänge sind in den folgenden Abbildungen 8 – 11 verdeutlicht.



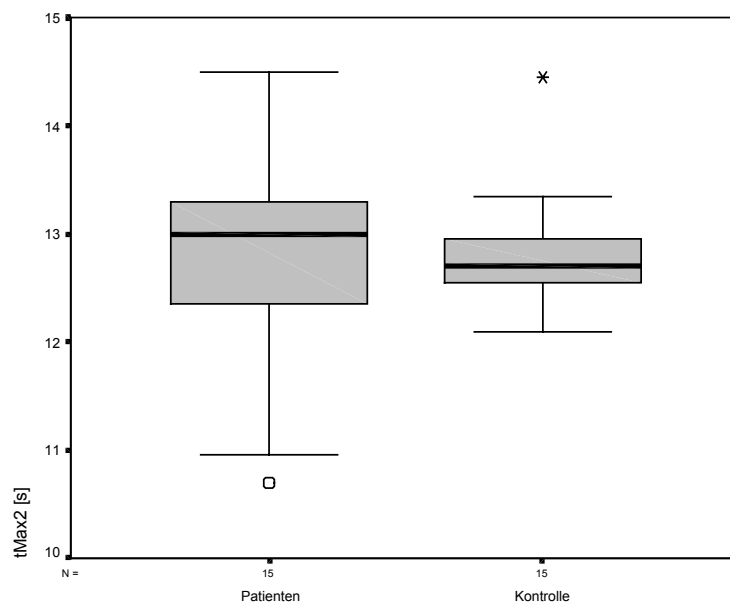
**Abb. 8:** Boxplotdiagramm für  $t_{Lat}$ . Die linken Balken repräsentierten die Patientengruppe, die rechten die Kontrollgruppe. Es sind alle Werte unabhängig vom Kurventyp verarbeitet. Da in der Kontrollgruppe mehr Fälle mit „initialem undershoot“ waren, ergibt sich ein höherer Mittelwert für  $t_{Lat}$  als in der Patientengruppe.



**Abb. 9:** Boxplotdiagramm für die Werte von  $t_{Lat}$  ohne die Verläufe, welche ein "initiales undershoot" aufwiesen.



**Abb. 10:** Boxplotdiagramm für  $t_{\max 1}$ . Die linken Balken stehen wieder für die Patientengruppe, die rechten für die Kontrollgruppe. Die Sternchen bzw. kleinen Quadrate stehen für Ausreißerwerte.

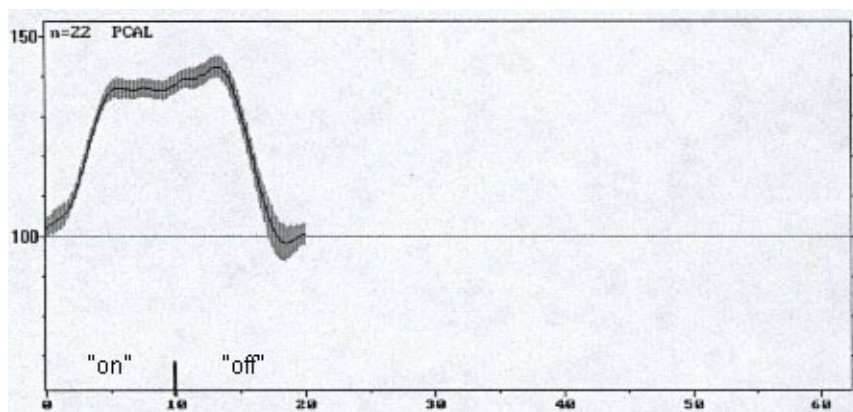


**Abb. 11:** Boxplotdiagramm für die Werte von  $t_{\max 2}$  (inklusive Ausreißerwerte). Links sind wieder die Patientendaten dargestellt, rechts die Daten der Kontrollgruppe.

### 3.4 Verläufe der Flussantwortkurven

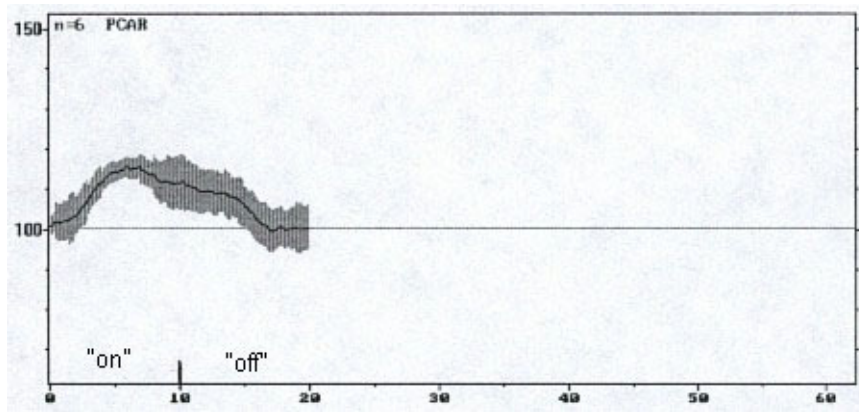
Insgesamt erhielten wir 62 gemittelte Flussantworten aus dem P2-Abschnitt der A. cerebri posterior. Die Profile der evozierten Flussantwortkurven waren nicht einheitlich, sondern es stellten sich unterschiedliche Verläufe dar. Jedoch kann man für alle Verläufe (bis auf Typ 4, siehe unten) einen im wesentlichen konstanten zeitlichen Ablauf festhalten: nach Stimulusbeginn stieg die Flussgeschwindigkeit nach einer Latenz schnell auf einen Maximalwert an. Nach Stimulationsende kam es nicht sofort, sondern erst nach einer Latenz zu einem schnellen Rückgang der Flussgeschwindigkeit. Die Höhe der Amplituden der Flussantworten variierte dagegen stärker. Bezüglich der Höhe von  $v_{\max 1}$  und  $v_{\max 2}$  unterschieden wir die Flussantworten in vier Verlaufstypen.

Am häufigsten (54,8 %,  $n = 34$ ) trat der Verlaufstyp 1 auf (Abb. 12). Für ihn war charakteristisch, dass  $v_{\max 1} < v_{\max 2}$  war, d.h., die Blutflussgeschwindigkeit stieg nach Stimulusende nochmals auf Werte, die im Durchschnitt  $4,9 \% \pm 3,1$  über denen von  $v_{\max 1}$  lagen, an (sogenanntes „off-Phänomen“).



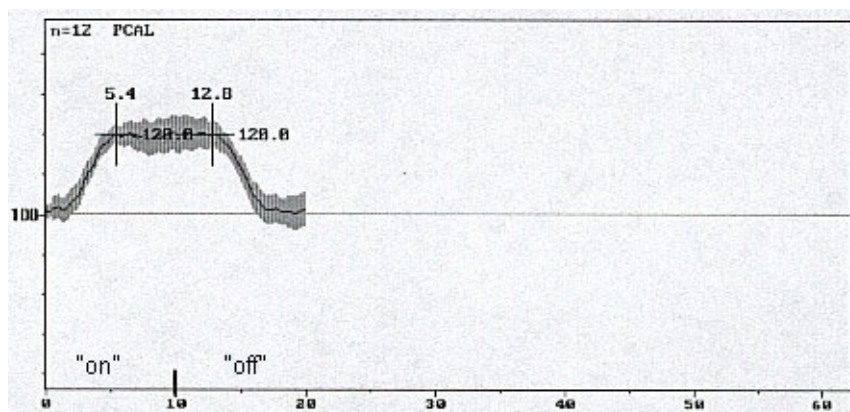
**Abb. 12:** Diese Abbildung zeigt den häufigsten Verlaufstyp 1 einer Flussantwortkurve mit dem sogenannten „off-Phänomen“ nach Beendigung des Lichtstimulus nach 10 s (Y-Achse). Die Flussantwort ist in Prozent dargestellt (X-Achse).

In 18 Fällen (= 29 %) trat eine Flussantwort vom Verlaufstyp 2 auf, bei der  $v_{\max 1} > v_{\max 2}$  war (Abb. 13). Das bedeutet, dass nach dem Erreichen des initialen Maximums ( $v_{\max 1}$ ) die Flussgeschwindigkeit um durchschnittlich  $2,4 \% \pm 1,2$  bis auf  $v_{\max 2}$  abfiel.



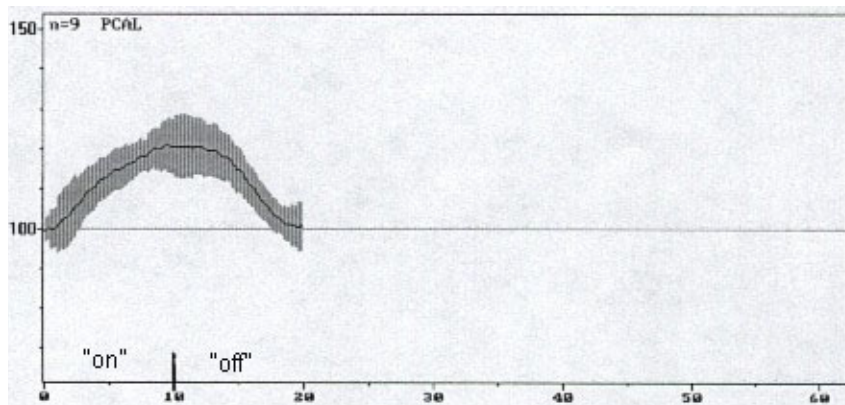
**Abb. 13:** Hier ist der Typ 2 einer evozierten Flussantwortkurve (in Prozentangabe) dargestellt.

In 11,3 % der Fälle ( $n = 7$ ) stellte sich der Verlaufstyp 3 einer evozierten Flussantwort dar (Abb. 14). Bei diesem war  $v_{\max 1} = v_{\max 2}$ .



**Abb. 14:** Beispiel einer evozierten Flussantwort vom Typ 3. Zur Verdeutlichung, dass  $v_{\max 1} = v_{\max 2}$  sind die auch Messwerte dargestellt.  $v_{\max 1}$  und  $v_{\max 2}$  betragen beide 20% (Werte rechts neben dem Fadenkreuz) und sind nach einer Zeit von 5,4 s bzw. 12,8 s (Werte über dem Fadenkreuz) erreicht worden.

In 3 Fällen (4,8 %) erhielten wir eine Flussantwort vom Verlaufstyp 4, die sich auch im zeitlichen Verlauf etwas von den anderen Flussantworten unterschied. Der Geschwindigkeitsanstieg zu Beginn erfolgte etwas langsamer bis nach einer Latenz von 8-10 s das Maximum  $v_{\max 1}$  erreicht war. Die Flussgeschwindigkeit stabilisierte sich nur kurz und fiel nach Abschalten des Lichtreizes langsam wieder ab. Ein zweiter Punkt, im Sinne eines  $v_{\max 2}$  wurde dabei nicht deutlich (Abb. 15).



**Abb. 15:** Typ 4 einer Flussantwortkurve, Angabe des Ausmaßes der Geschwindigkeitsänderung in Prozent (Y-Achse). Nähere Erläuterungen siehe Text.

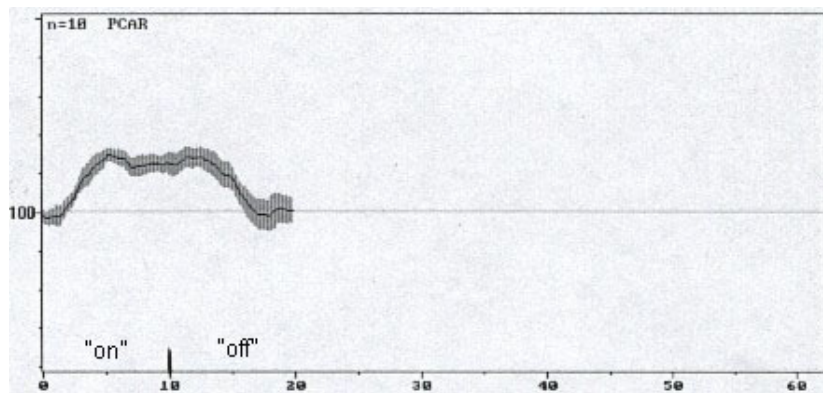
Bis auf den Verlaufstyp 4, waren alle Formen der Flussantwortkurven sowohl in der Probanden- als auch in der Patientengruppe zu finden. Bis auf einige Ausnahmen (Kontrollgruppe  $n = 3$ , Patientengruppe  $n = 4$ ) traten an ein und derselben Person rechts und links der gleiche Antwortverlauf in der A. cerebri posterior auf. In Tabelle 11 ist aufgeführt, wie viel Antwortkurven insgesamt vorkamen und wie deren Verteilung insgesamt und bezogen auf die Kontroll- und Patientengruppe ist.

Flussantwortkurven	Anzahl insgesamt	Anzahl in Kontrollgruppe	Anzahl in Patientengruppe
Typ 1	34 (54,8 %)	18 (54,5 %)	16 (55,2 %)
Typ 2	18 (29 %)	8 (24,2 %)	10 (34,5 %)
Typ 3	7 (11,3 %)	4 (12,1 %)	3 (10,3 %)
Typ 4	3 (4,8 %)	3 (9,1 %)	0
<b>Flussantworten der A. cerebri posterior</b>	<b>62 (100 %)</b>	<b>33 (100 %)</b>	<b>29 (100 %)</b>

**Tab. 11:** Zusammenstellung der absoluten und prozentualen Verteilung der Verlaufstypen der Flussantwortkurven insgesamt und bezogen auf die Kontroll- und Patientengruppe.

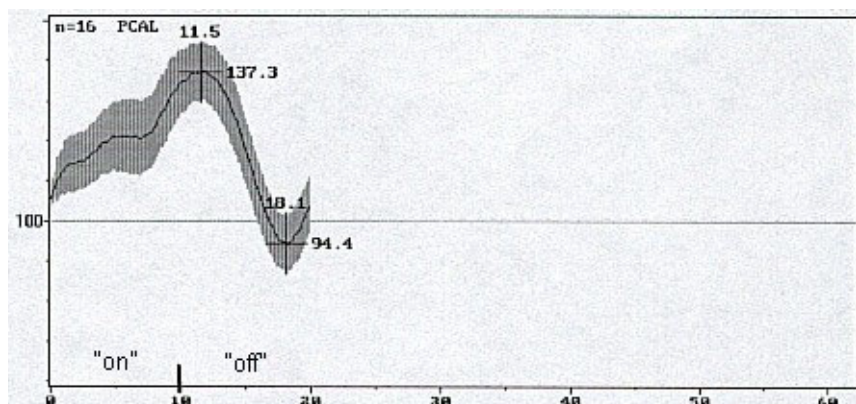
Des weiteren fanden wir andere Charakteristika in den Verläufen, welche überschneidend in allen der vier beschriebenen Antwortverläufen und in beiden Gruppen auftraten. In den meisten Flussantworten (71 %,  $n = 44$ ) gab es einen überschießenden Anstieg der Flussgeschwindigkeit („overshoot“), d.h., nach Erreichen

des initialen Maximums gab es einen leichten, aber raschen Abfall der Geschwindigkeit (Abb. 16). Danach blieb das Niveau der Geschwindigkeit konstant (bzw. fiel langsam ab = Verlaufstyp 2). Diese „overshoot“ war aber meistens nur sehr gering ausgeprägt.



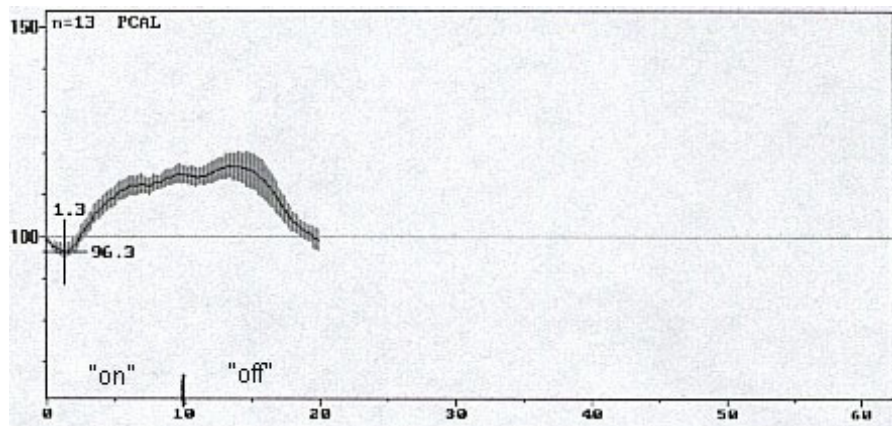
**Abb. 16:** Flussantwortkurve (Typ 3,  $v_{\max 1} = v_{\max 2}$ ) mit einem "overshoot" als maximale Flussantwort zu Beginn. Meistens trat es jedoch nicht so deutlich ausgeprägt wie in dieser Darstellung auf.

In 48,4 % ( $n = 30$ ) fiel die Flussgeschwindigkeit nach Ende der Lichtstimulation auf Werte unter den Ausgangswert im Sinne eines „späten undershoot“-Phänomens ab und stieg dann wieder auf den Ruhewert (Abb. 17).



**Abb. 17:** Typ 1 einer evozierten Flussantwortkurve mit einem „späten undershoot“. Als Messpunkte sind  $v_{\max 2}$  und der tiefste Punkt des "undershoot" gewählt. Die Werte über dem Fadenkreuz entsprechen wieder den Werten an diesem Punkt (in s), die Werte rechts daneben stellen die Abweichung in Prozent vom Ruhewert dar.

In 31 Fällen (50 %) begann die Flussantwort nicht mit einem Anstieg, sondern mit einem Abfall der Flussgeschwindigkeit unter die Werte der Ruhegeschwindigkeit (Abb. 18). Dieses bezeichneten wir als „initiales undershoot“. Es war in der Kontrollgruppe etwas häufiger zu finden (57,6 % gegenüber 41,4 % in der Patientengruppe).



**Abb. 18:** Darstellung einer Flussantwortkurve vom Typ 1 mit "initialem undershoot". Nach 1,3 s (Wert über dem Fadenkreuz) ist die Flussgeschwindigkeit um 3,7% unter den Ruhewert (= 100 %) abgefallen. Der hier gekennzeichnete Messpunkt stellt den tiefsten Punkt des Abfalls dar und gleichzeitig den Beginn des Anstieges der Flussgeschwindigkeit.

Diese Merkmale traten sowohl einzeln als auch zusammen in den verschiedenen Kurvenverläufen auf und waren unterschiedlich deutlich ausgeprägt. So konnte z.B. in einer Flussantwortkurve sowohl ein „initiales“ wie auch ein „spätes undershoot“ vorkommen. Wenn ein solches Merkmal auftrat, war es beidseitig anzutreffen, wobei die Ausprägung jedoch unterschiedlich stark sein konnte. Prinzipiell kann auch das „off-Phänomen“, welches einen nochmaligen Anstieg der Flussgeschwindigkeit nach Stimulusende beschreibt, zu den Charakteristika gezählt werden, da es nicht nur im Verlaufstyp 1, sondern in einigen Fällen ebenfalls in den Verlaufstypen 2 und 3 (Abb. 14) anzutreffen war. Es war in diesen Fällen jedoch nicht so stark ausgeprägt, dass es über die Werte von  $v_{\max 1}$  stieg und somit unsere Einteilung nach dem Verhältnis von  $v_{\max 1}$  und  $v_{\max 2}$  zueinander nicht beeinflusste. Deshalb behandelten wir diese Einzelverläufe nicht gesondert. Abschließend sind in Tabelle 12 die zuletzt beschriebenen Phänomene nach ihrer Häufigkeit insgesamt und in den Gruppen zusammengefasst aufgelistet.

<b>Merkmal</b>	<b>gesamt</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Patientengruppe</b>
„overshoot“	44 (71 %)	19 (57,6 %)	25 (86,2 %)
„off-Phänomen“	38 (61,3 %)	20 (60,6 %)	18 (62,1 %)
„initiales undershoot“	31 (50 %)	19 (57,6 %)	12 (41,4 %)
„spätes undershoot“	30 (48,8 %)	17 (51,5 %)	13 (44,8 %)
<b>Flussantworten der A. cerebri posterior</b>	<b>62 (100 %)</b>	<b>33 (100 %)</b>	<b>29 (100 %)</b>

**Tab. 12:** Zusammenfassung der Merkmale, die in allen Kurvenverläufen der Flussantworten auftraten und ihre Häufigkeit (in Absolut- und Prozentangaben) insgesamt und in den beiden Gruppen.

Anhand dieser Zahlen wird nochmals deutlich, dass die Flussantwortverläufe insgesamt sehr unterschiedlich ausfallen. Es kann somit festgehalten werden, dass die Antwortreaktion auf einen visuellen Reiz nicht einheitlich abläuft, sondern einem ganz individuellen Reaktionsmuster folgt, was eine klare Einteilung schwierig gestaltet.

## 4 Diskussion

Die funktionelle Dopplersonographie hat sich zu einer wichtigen nicht invasiven Methode in der Untersuchung der zerebralen Hämodynamik entwickelt, aus der Rückschlüsse über den zeitlichen Verlauf der neurovaskulären Kopplung gezogen werden können. Da wegen unterschiedlicher Mess- und Stimulustechniken keine allgemeine Standardisierung erfolgt ist, galt es in vorliegender Arbeit an eine Gruppe von Normalprobanden Normwerte für unser Labor zu ermitteln. Des weiteren sollte die Sensitivität des „evozierten Dopplers“ in der zeitlichen Auflösung getestet werden. Im folgenden sollen unsere Ergebnisse mit denen anderer TCD-Studien und anderen Methoden verglichen und diskutiert werden, wobei auf mögliche Mechanismen der neurovaskulären Kopplung eingegangen werden soll.

### 4.1 Die Amplituden der Flussantworten

Die visuelle Lichtstimulation evozierte einen deutlichen Anstieg der mittleren Strömungsgeschwindigkeit von  $15,8 \% \pm 6,3$  im P2-Segment der A. cerebri posterior, aber nicht in der A. cerebri media ( $2,6 \% \pm 4,8$ ). Dabei betrug der reaktive Anstieg rechtsseitig  $14,7 \% \pm 4,6$  und linksseitig  $16,8 \% \pm 7,6$ .

#### 4.1.1 Vergleich mit anderen dopplersonographischen Studien zu visuell evozierten Flussänderungen

##### 4.1.1.1 Vergleich der Amplituden der Flussantworten

In anderen dopplersonographischen Studien zu visuell evozierten Änderungen der Blutflussgeschwindigkeit wurden unterschiedliche Stimulusarten und -zeiten verwendet. Da ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des Anstiegs und der Stimulusart besteht, sind die Ergebnisse nur bedingt miteinander vergleichbar. Am ehesten sind unsere Werte mit denen von Sturzenegger et al. zu vergleichen, da sie einen ähnlichen Versuchsaufbau wie wir verwendeten (LED-Blitzbrille, Frequenz: 18 Hz, Stimulus „on“ und „off“ jeweils 10 s, bilaterale simultane Ableitung, Offline-Averaging-Programm der Firma DWL), bei etwa gleicher Alterszusammensetzung der Probandengruppen [(93)]. Sie ermittelten reaktive Anstiege der Flussgeschwindigkeit um  $17 \% \pm 4,4$  rechtsseitig

und um  $15,5 \% \pm 2,3$  linksseitig. In diesem Größenbereich liegen auch unsere Werte. In Tabelle 13 sind aus den uns vorliegenden Studien die Ergebnisse, die aus Normalkollektiven gewonnen wurden, zusammen mit den jeweils verwendeten Stimulusmodalitäten zusammengefasst.

Autor	Stimulusart	Stimulusdauer („on“ / „off“)	Werte des Anstiegs (%) mit SD
Aaslid 1987 [(4)]	weißes Licht	20 s / 20 s	$16,4 \pm 1,5$
Conrad und Klingelhöfer 1989 [(18)]	Weißer Bildschirm Schachbrett 2 Hz Schachbrett 10 Hz Einfaches Bild Komplexes Bild	Je 50 s / 50 s (anschließend Ruhephase von 100 s)	~ 9 ~ 25 $30,9 \pm 7,2$ $14,5 \pm 2,6$ $38,8 \pm 6,5$
Gomez et al. 1990 [(37)]	stroboskopisches Licht: 5 Hz 10 Hz 20 Hz 30 Hz 60 Hz	5 min / 15 min	13 $21,5 \pm 5$ $19 \pm 5$ 13 ~ 8
Sitzer et al. 1992 [(90)]	Diffuses Licht Schachbrett Film	40 s / 40 s bzw. 60 s / 60 s	16,3 21 30,1
Thie et al. 1992 [(94)]	Stroboskopisches Licht (30 Hz)	Keine Angabe	9,9 10,2
v. Maravich et al. 1992 (103)/ Kessler et al. 1993 [(52)]	Einf. Lichtstimulus (an /aus) Komplexe Szene Visuelle Vorstellung	25 s 25 s 40 s	$19,5 - 25,2$ $25,5 - 30,6$ kein Effekt
Niehaus 1994 [(69)]	Flickerlicht 10 Hz	60 s / 60 s	$13,8 \pm 4$
Urban et al. 1995 [(97)]	Stroboskopisches Licht (konstant ansteigend 1-20)	10 s	$30,6 \pm 9,7$
Sturzenegger et al. 1996 [(93)]	Zimmerlicht Weißer Bildschirm LED-Brille (Augen offen)	10 s / 10 s	Re: $16 \pm 3$ Li: $15,5 \pm 6,8$ Re: $11,2 \pm 3,7$ Li: $10,1 \pm 2,9$ Re: $17 \pm 4,4$ Li: $15,5 \pm 2,3$
Becker et al. 1996 [(9)]	Lichtbrille 10 Hz	30 s / 30 s	$14 \pm 5,3$ (P1-Segment)
Diehl et al. 1998 [(27)]	Photostimulator 16 Hz	30 s	$20,4 \pm 9,5$
Panczel et al. 1999 [(75)]	Weißes Licht Schachbrett Farbiger Videofilm	20 s / 20 s	$24,3 \pm 10,3$ $28,5 \pm 13,5$ $43,4 \pm 10,7$
Eigene Ergebnisse	LED-Blitzbrille 15 Hz	10 s / 10 s	$15,8 \pm 6,3$

**Tab. 13:** Ergebnisse der verschiedenen Studien zu visuell evozierten Flussgeschwindigkeitsänderungen, zusammen mit den jeweils verwendeten Stimulusarten.

Anhand der unterschiedlichen Ergebniswerte wird deutlich, dass die Flussantwort sowohl von der Komplexität als auch von der Frequenz der visuellen Stimulation abhängig ist, weil dabei die Subsysteme für das Erkennen und Wahrnehmen von Kontrasten, Bewegungen etc. in unterschiedlicher Weise aktiviert werden. Für das Ausmaß der Aktivierung spielen dabei auch Faktoren wie die Perzeptionsart (und dabei die Anzahl der Augenbewegungen) und die Aufmerksamkeit des Betrachters eine Rolle. Mit der LED-Blitzbrille werden somit nicht die höchstmöglichen Anstiege erzielt. Dennoch bevorzugen wir diese als Stimulus, da sie wiederholbare Untersuchungsbedingungen bietet und kaum Mitarbeit (im Sinne von Aufmerksamkeit und Konzentration) vom Probanden erfordert und passiv das visuelle System reizt.

#### *4.1.1.2 Andere Einflüsse auf das Ausmaß der Flussantworten*

Das Ausmaß der Flussantworten ist aber auch von der Größe des stimulierten Retinafeldes abhängig, da die Rezeptordichte der Retina zur Peripherie hin abnimmt und ihre zentralen Anteile zudem größer im visuellen Kortex repräsentiert werden. Das wurde von Wittich in Studien unter isopterenkorrelierten Retinastimulation und unter Halbfeldstimulation festgestellt [(108), (109)]. Die Flussgeschwindigkeiten nahmen im Verhältnis zur Größenänderung des stimulierten Retinafeldes deutlich weniger zu. Unter Halbfeldstimulation zeigte sich beidseits in der A. cerebri posterior ein Anstieg der Flussgeschwindigkeit, dabei war der kontralaterale Anstieg größer als der ipsilaterale. Da wir nur Vollfeldstimulation verwendeten, spielte diese Einflussgröße in unserer Studie keine Rolle.

Des Weiteren ist eine Altersabhängigkeit der reaktiven Flussantworten bekannt. Ab einem Alter von > 60 Jahren nimmt das Ausmaß signifikant ab, was möglicherweise an einer verminderten Elastizität der Gefäße liegt und/oder an altersbedingten Veränderungen der Kopplungsmechanismen zwischen Neuronen und Gefäßen [(69), (75)]. In vorliegender Studie wiesen die Probanden der Kontrollgruppe und die der Patientengruppe in etwa eine gleiche Altersverteilung auf, so dass davon die Ergebnisse in beiden Gruppen in gleichem Ausmaß beeinflusst werden.

Die Amplituden der Flussantworten sind aber auch von der Größe des dem Gefäß nachgeschalteten Versorgungsgebietes abhängig. Die Größe der Territorien, die von einem Gefäß versorgt werden, weisen interindividuell eine große Variabilität auf [(100),

(101)]. Das bedeutet, dass die Ausdehnung des visuellen Kortex und des Versorgungsgebietes der A. cerebri posterior nicht immer genau übereinstimmen. Auf Grund dieser anatomischen Variabilität können Änderungen der Strömungsgeschwindigkeit trotz gleicher Stimulationsbedingungen unterschiedlich stark ausfallen. Das äußert sich letztendlich in der relativ weiten Streuung der Werte, wie sie sich in unseren Ergebnissen und zum Teil auch in den Ergebnissen anderer Autoren (Tab. 13) findet.

#### *4.1.1.3 Seitendifferenzen*

In unserer Studie fanden sich weder in der Kontrollgruppe noch in der Patientengruppe signifikante Rechts/Links-Seitendifferenzen der reaktiven Geschwindigkeitsanstiege. Die absoluten Seitenunterschiede der Anstiege der Flussgeschwindigkeiten nach Lichtstimulation betragen  $5,4 \% \pm 4,7$  in der Kontrollgruppe und  $4,6 \% \pm 5,2$  in der Patientengruppe. Differenzen wären zu erwarten gewesen, da wir rotes Flickerlicht verwendeten und eine farbenabhängige Lateralisation nach rechts besonders für rote, gelbe und blaue Farben in einer Studie von Njemanze et al beschrieben wurde [(71)]. In diesen Untersuchungen sollten eine kleine Anzahl von Probanden farbige Farbtafeln für die Dauer von zwei Minuten fixieren. Möglicherweise spielten diese unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen eine Rolle, da die Stimulation kontinuierlich über zwei Minuten lief. Man könnte daraus vermuten, dass die Herausbildung von Seitendifferenzen und damit die Herausbildung spezifischer kortikaler Aktivierungsmuster abhängig vom Stimulationszeitraum ist, da auch in Studien zu evozierten Flussänderungen in der A. cerebri media die Seitendifferenzen ihre maximale Ausprägung nicht sofort, sondern erst nach einer Zeit von ca. 11 s erreicht hatten [(54)]. In anderen Studien zu visueller Stimulation sind dagegen keine Seitenunterschiede festgestellt worden. Wittich beschrieb zwar bei Vollfeldstimulation (Stimulus: komplexes Bild) eine stärkere reaktive Zunahme der Geschwindigkeit auf der rechten Seite, der Unterschied war jedoch nicht signifikant [(109)]. Übereinstimmend mit unseren Untersuchungsergebnissen hatten auch Aaslid [(4)], Sitzer et al. [(90)], Urban et al. [(97)], Sturzenegger et al. [(93)] und Panczel et al. [(75)] keine signifikanten Seitendifferenzen gefunden.

#### 4.1.1.4 Flussantworten unter pathologischen Bedingungen

Pathologische vaskuläre und zerebrale Veränderungen können sich auf das Ausmaß der Vasoreaktivität auswirken. In unserer Patientengruppe (Anstieg um  $15,9 \% \pm 8,6$ ) fanden wir keine signifikanten Unterschiede zu den Werten der Kontrollgruppe ( $15,8 \pm 6,3$ ). Das liegt in erster Linie daran, dass in der Patientengruppe keine vaskulären Erkrankungen vorlagen. In vielen Fällen lagen zwar zerebrale Veränderungen im Sinne von MS-typischen Herden vor, diese sind jedoch im Marklager lokalisiert und außerdem zu klein und umschrieben, um sich auf die neurovaskuläre Kopplung so auszuwirken, dass sie das Ausmaß der Geschwindigkeitsänderung beeinflussen.

In Studien zu visuell evozierten Flussänderungen bei ischämischen Defekten zeigte sich in Abhängigkeit von der Größe des Infarktareals eine verminderte bzw. nicht vorhandene Reaktivität [(52), (90), (97), (103)]. So wiesen Patienten mit einer homonymen Hemianopsie auf der betroffenen Seite keinen [(52), (103)] bzw. einen stark verminderten Anstieg der Flussgeschwindigkeit im Vergleich zu den Normalprobanden [(90), (97)] auf. Patienten mit einer Quadrantenanopsie zeigten auf der betroffenen Seite ebenfalls eine reduzierte Flussantwort, jedoch nicht in dem Ausmaß wie die Patienten mit homonymer Hemianopsie [(90), (97), (103)]. Auch hier wurde eine Abhängigkeit von der Komplexität des Stimulus beschrieben. Patienten mit Quadrantenanopsie zeigten bei Stimulation mit einfachen und farbigen visuellen Stimuli einen verminderten Anstieg der Flussgeschwindigkeit, bei Stimulation mit komplexen Bildszenen wiesen sie jedoch gleiche Anstiegswerte wie im Normalkollektiv auf [(103)]. Aus diesen Ergebnissen wurde postuliert, dass evozierte Flussgeschwindigkeitsänderungen in ihrem Ausmaß von der Anzahl funktionell intakter Neuronen abhängig sein müssen und somit von der Größe des infarzierten Areals bzw. von Ausmaß des vorhandenen unbeschädigten Kortex. Niehaus stellte anhand eines Lateralisationsindex, welcher ein Maß für Rechts/Links-Seitenunterschiede ist, höhere Flussgeschwindigkeitsanstiege mit zunehmendem Infarktalter fest, d.h., bei länger zurückliegenden Infarkten näherten sich die Anstiege der Flussgeschwindigkeit wieder denen der nichtbetroffenen Seite an [(69)]. Auch bei verschiedenen Raumforderungen und Defektzuständen im Bereich der Sehbahn bzw. des okzipitalen Kortex zeigten sich deutlich geringere Geschwindigkeitsanstiege im Vergleich zu den Normalprobanden [(69)].

Becker et al. wiesen an Patienten, welche eine Subarachnoidalblutung erlitten hatten, geringere Flussantworten ( $4,8 \% \pm 3,5$ ) in den ersten fünf Tagen nach dem Ereignis nach [(9)]. Das Normalkollektiv hatte im Vergleich deutlich höhere Flussantworten ( $14,2 \%$ ). Auch hier nahmen die reaktiven Flussgeschwindigkeitsänderungen wieder zu, je länger das Ereignis zurück lag. An Patienten mit einem apallischen Syndrom und an Patienten unter Vollnarkose konnten sie keinen Anstieg der Flussgeschwindigkeit unter Lichtstimulation nachweisen [(9)]. Aus diesen Ergebnissen heraus ist festzustellen, dass die visuell evozierten Flussantworten bei den jeweiligen Defektzuständen z.T. deutlich verringert waren, diese Veränderungen aber sehr unspezifisch sind, d.h., dass man aus den Werten nicht auf die konkrete Ursache schließen kann. In anderen Studien zu visuell evozierten Flussänderungen fanden sich z.B. in einer Gruppe von Migränepatienten, die sich im freien Intervall befanden, insgesamt höhere Flussantworten ( $17,4 \%$ ) als in der Kontrollgruppe ( $9,9 \%$ ). Das Ergebnis wurde als insgesamt erhöhte Vasoreaktivität bei diesen Patienten gewertet, allerdings wurde ein weites Überschneiden mit dem Wertebereich der Kontrollgruppe festgestellt [(94)]. Bei Patienten mit fokaler Epilepsie fanden sich insgesamt niedrigere Antworten ( $16 \% \pm 10,8$ ) als in der Kontrollgruppe ( $20,4 \% \pm 9,5$ ), woraus man schloss, dass bei diesen Patienten möglicherweise eine Störung der neurovaskulären Übertragung vorliegt [(27)].

#### **4.1.2 Vergleich mit evozierten Funktionsänderungen anderer Methoden**

##### *4.1.2.1 SPECT, PET und fMRT*

Auch in Untersuchungen mit diesen Verfahren wurde eine Abhängigkeit der visuell evozierten Durchblutungs- bzw. Stoffwechseländerungen von der Komplexität des Stimulus [(77), (78)] und von der Stimulationsfrequenz [(31), (58)] festgestellt. Dabei steigt die Stoffwechselaktivität bzw. die Durchblutung mit zunehmender Bildkomplexität an, was auf eine stärkere Aktivierung assoziativer visueller Areale zurückzuführen ist. Die Stimulationsfrequenz, die die höchste Änderung evoziert, lag vergleichbar zu den dopplersonographischen Studien bei  $7 - 8$  Hz. So ermittelten Fox und Raichle in einer PET-Studie unter Schachbrettmusterstimulation ( $7,8$  Hz) einen Anstieg der regionalen Durchblutung im striatalen Kortex um  $28 - 35 \%$  [(31)]. Kawasaki et al. stellten ebenfalls in einer PET-Studie unter Flickerlichtstimulation

(8 Hz) eine Zunahme der regionalen Durchblutung um 30,5 % im primären visuellen Kortex und um 6,5 % im assoziativen Kortex fest. Demgegenüber stieg unter Stimulation mit einem Videofilm die Durchblutung im primären Kortex um 34,5 % an und im Assoziationskortex um 27,5 % [(49)]. In einer fMRT-Studie von Belliveau et al. wurde nach Flickerlichtstimulation (8 Hz) ein Anstieg des regionalen Blutvolumens im primären visuellen Kortex um  $32 \% \pm 10$  ermittelt [(10)]. Hemisphärendifferenzen wurden unter visueller Stimulation nicht beschrieben [(10), (77), (78)]. Ein direkter Vergleich der absoluten Werte mit den Anstiegswerten aus dopplersonographischen Studien erscheint aber nicht sinnvoll, da mit der Dopplersonographie Geschwindigkeitsänderungen gemessen werden, welche zwar proportional zu den Änderungen des Volumenflusses sind, diese jedoch nur relativ wiedergeben. Außerdem werden die Veränderungen im gesamten Versorgungsgebietes eines Hauptgefäßes erfasst, dessen Ausdehnung aber nicht bekannt ist. Dagegen werden mit den anderen Methoden absolute Änderungen der regionalen Flussrate bestimmt, wobei die Werte nicht aus dem gesamten aktivierten Areal ermittelt werden, sondern z. T. nur aus umschriebenen Regionen (den sogenannten „regions of interest“) entnommen werden, was eine Vergleichbarkeit ebenfalls einschränkt.

#### *4.1.2.2 EEG und visuell evozierte Potentiale*

Neuronale Aktivierung und Durchblutungsänderungen sind miteinander gekoppelt und voneinander abhängig. Die neuronale Aktivierung äußert sich in elektrischen Potentialschwankungen, die ableitbar sind. In einer Studie von Diehl et al. wurde ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der reaktiven Flussantworten und der EEG-Synchronisation festgestellt [(27)]. Probanden mit guter EEG-Synchronisation zeigten nach visueller Stimulation höhere reaktive Anstiege der Flussgeschwindigkeit ( $19,7 \% \pm 10$ ) als Probanden mit schlechter Synchronisation ( $14,4 \% \pm 10,5$ ). Diese Unterschiede fanden sich sowohl in der Kontrollgruppe ( $20,8 \pm 9,6$  vs.  $17,4 \% \pm 9,3$ ) als auch in einer Patientengruppe, bestehend aus Epilepsiepatienten ( $18,7 \% \pm 10,5$  vs.  $13,5 \% \pm 10,8$ ). Signifikante Unterschiede lagen jedoch nur bei den Patienten vor.

Bei der Ableitung der visuell evozierten Potentiale geben die Amplituden das Ausmaß der neuronalen Aktivierung wieder. In unserer Studie konnten wir keine Korrelation zwischen den Amplituden der VEP und den Amplituden der Flussänderung, als Maß der

Durchblutungsänderung, nachweisen. Das liegt zum einen an der weiten Streuung der Werte in beiden Untersuchungen, denn die Amplituden in den visuell evozierten Potentialen weisen eine große intra- und interindividuelle Schwankungsbreite auf, da sie durch Faktoren wie Vigilanz und Aufmerksamkeit stark beeinflusst werden, während die anatomische Variabilität in der Gefäßversorgung für die Amplituden im „visuell evozierten Doppler“ eine Rolle spielt. Zum anderen können mit den VEP kleinste Veränderungen der neuronalen Aktivierung erfasst werden, während sich kleine lokale Durchblutungsänderungen noch nicht in dem Maße auf die Strömungsgeschwindigkeit in den großen Hirngefäßen auswirken, als dass sie mit der Dopplersonographie erfasst werden könnten. Eingeschränkt wird die Vergleichbarkeit auch durch die unterschiedlichen verwendeten Stimulusarten. Die visuelle Reizung in den visuell evozierten Potentialen erfolgte durch einem Schachbrettmuster, weil damit im Vergleich zur Blitzbrille stabiler Antworten erzielt werden und im „visuell evozierten Doppler“ dagegen durch die LED-Blitzbrille, da dabei Faktoren wie Motivation und Aufmerksamkeit eine geringere Rolle spielen.

Phelps et al. verglichen in einer Studie das Ausmaß der Änderung im Glucosemetabolismus mit den Amplituden visuell evozierter Potentiale unter gleichen Stimulationsbedingungen [(78)]. Sie konnten ebenfalls keine Korrelation zwischen beiden Parametern nachweisen.

## **4.2 Die Latenzen der Flussantworten**

Der reaktive Anstieg der Flussgeschwindigkeit nach Stimulusbeginn begann in der Kontrollgruppe nach  $1,43 \text{ s} \pm 0,6$ . Die große Streuung dieser Werte ist durch die unterschiedlichen Flussantworttypen zu erklären. In einigen Fällen begann die Flussantwort mit einem Abfall der Flussgeschwindigkeit, dadurch verzögerte sich der eigentliche Beginn des Anstiegs. Wir teilten deshalb die Latenzen nach Flussantworttypen auf und erhielten für die Flussantworten ohne „initiales undershoot“ Latenzwerte von  $1 \text{ s} \pm 0,6$  und Werte von  $1,72 \text{ s} \pm 0,4$  für die Flussantworten mit „initialem undershoot“. In letzteren Fällen maßen wir zusätzlich die Latenz bis zum Beginn des Geschwindigkeitsrückganges aus ( $t_{\text{Lat}}^*$ ). Dabei erhielten wir Werte von  $0,35 \text{ s} \pm 0,1$ . Unter der Überlegung, dass der Beginn der Flussgeschwindigkeitsänderung unabhängig von der Richtung dieser Änderung den Beginn einer Flussantwort darstellt,

fassten wir  $t_{Lat}$  der Verläufe ohne „initiales undershoot“ und  $t_{Lat}^*$  der Verläufe mit „initialem undershoot“ zusammen und erhielten einen Wert von  $0,64 \text{ s} \pm 0,5$ . Nach  $5,56 \text{ s} \pm 1,6$  wurde die maximale Flussantwort erreicht. Auch bei den Latenzen der Maxima spielt der Flussantwortverlauf eine Rolle, da bei dem Verlaufstyp 4 (Abb. 15) die initialen Maxima später erreicht werden als bei den anderen. Lässt man diese heraus, ergibt sich ein Wert von  $5,22 \text{ s}$  mit einer geringeren Standardabweichung ( $\pm 0,8$ ). Nach Beendigung der Lichtstimulation fiel die Geschwindigkeit nach  $2,86 \text{ s} \pm 0,7$  ab.

## **4.2.1 Vergleich mit den Latenzwerten aus anderen dopplersonographischen Studien**

### *4.2.1.1 Latenzen der Flussantworten in der A. cerebri posterior*

Nur in wenigen Studien zu visuell evozierten Flussantworten erfolgte eine genaue Angabe von Latenzwerten. Eine Bestimmung der Zeit bis zum Beginn der reaktiven Flussantworten nahmen Aaslid [(4)], Klingelhöfer et al. [(53)], Wittich [(109)] und Becker et al. [(9)] vor. Die von Aaslid ermittelten Latenzwerte bis zum Beginn des reaktiven Anstieges betragen  $1 \text{ s}$ . Von Klingelhöfer et al. und von Wittich wurden die Latenzen bis zum Beginn des reaktiven Anstiegs der Flussgeschwindigkeit mit einem von ihnen selbst entwickelten, zeitlich hochauflösenden Verfahren einer pulsgetriggerten Stimulation bestimmt, da in der Diastole der Gefäßwiderstand reduziert ist und es damit zu höheren reaktiven Zunahmen kommt, die messtechnisch besser zu erfassen sind [(53), (109)]. Die diastolischen Reaktionszeiten lagen bei  $743,5 \text{ ms} \pm 171,8$  und die systolischen Reaktionszeiten bei  $961,6 \text{ ms} \pm 185,8$ , d.h., insgesamt bewegten sich die Werte in einem Bereich von  $509 - 1279 \text{ ms}$  [(109)]. Die von Becker et al. in einer Gruppe von Normalprobanden ermittelten Zeiten betragen  $1,8 \text{ s}$  [(9)]. Die Latenzwerte von Anfang der Stimulation bis zum Beginn des reaktiven Geschwindigkeitsanstieges, die wir ermittelten, liegen somit in etwa im selben Bereich. Auch wenn die Latenzen der Flussantwortverläufe mit einem „initialem undershoot“ in dem Bereich der Werte anderer Studien liegen, sollten zum Vergleich in erster Linie die Latenzen der Verläufe ohne ein „initiales undershoot“ zu Beginn herangezogen werden, da ein solches von den anderen Autoren nicht beschrieben wurde. Legt man die Zeit von  $0,64 \text{ s} \pm 0,5$  als Latenz bis zum Auftreten einer Reaktion in der Flussgeschwindigkeit – unabhängig dabei von der Richtung dieser Antwort – zu Grunde, wäre sie auch noch

vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien. Eine Zeit von  $0,35 \text{ s} \pm 0,1$ , wie sie sich als Latenz bis zum Beginn des Abfalls der Flussgeschwindigkeit darstellt, ist dagegen deutlich kürzer und spricht gegen eine Flussantwortreaktion auf einen definierten Reiz wie den der visuellen Stimulation, da sie unter Einbeziehung der zeitlichen Auflösung der Dopplersonographie und des Zeitverbrauchs der neuronalen Aktivierung bis zur Gefäßreaktion zu kurz erscheint. Eher könnte diese Zeit eine Reaktion darstellen, die an anderer Stelle, früher begonnen hat und sich auf die Flussantwortreaktion im visuellen Areal in dieser Art auswirkt.

Aaslid [(4)] und Conrad und Klingelhöfer [(18)] bestimmten die Zeit bis zum Erreichen von 90% der maximalen Flussantwort. Bei Aaslid betrug diese 4,6 s und bei Conrad und Klingelhöfer  $4,2 \pm 1,7 \text{ s}$ . Da unsere Werte 100 % des erreichten Maximums repräsentieren, sind die von uns ermittelten Zeiten etwas länger ( $5,6 \text{ s} \pm 1,6 \text{ s}$ ). Von Sitzer et al. wurde die Zeit bis zur maximalen Flussantwort mit 6,2 s angegeben [(90)]. Nach Beendigung der Stimulation fiel in unserer Studie die Flussgeschwindigkeit nach einer Latenz von  $2,86 \text{ s} \pm 0,7$  ab. Aaslid ermittelte eine Zeit von  $4 \text{ s} \pm 0,5$ , nach der die Geschwindigkeit auf 50 % abgefallen war. Wittich gibt die Latenz bis zum Beginn des Abfalls der Flussgeschwindigkeit nach dem Ende des Stimulus mit ca. 4 s an, Becker et al. führen 4,8 s an. Es ist denkbar, dass die Stimulusmodalität für diese „Offset“-Latenz eine Rolle spielt und das somit komplexere Stimuli [(109)] bzw. eine längere Stimulationsdauer [(9)] zu länger bestehenden Aktivierungsvorgängen nach Stimulusende führen.

#### *4.2.1.2 Latenzen der Flussantworten in der A. cerebri media*

In Studien zu kognitiv evozierten Flussänderungen in der A. cerebri media wurden ähnliche Zeitverläufe gefunden. Klingelhöfer et al. ermittelten eine Latenz von 0,9 s bis zum Beginn der reaktiven Flussantwort und eine Zeitspanne von 4,3 s bis zum Erreichen der maximalen Flussantwort [(54)]. Diehl et al. [(24)] und Droste et al. [(29)] gaben keine Zeiten für den Beginn der Flussantwort an, beschrieben aber eine maximale Antwort nach 4,5 s bzw. 8 s. Tiecks et al. beschrieben bei einer Leseaufgabe mehrere „Peaks“. Der erste lag dabei zwischen 3,3 und 3,8 s [(96)].

#### 4.2.1.3 Latenzen der Flussantworten unter pathologischen Bedingungen

In der Patientengruppe, die eine Verlängerung der Latenz P100 im VEP aufwies, betrug die Latenz  $0,95 \text{ s} \pm 0,8$ . Auch hier unterteilten wir weiter nach dem Typ der Flussantwort. Für die Antworttypen mit „initialem undershoot“ zu Beginn der Reaktion lag der Latenzwert bei  $1,73 \text{ s} \pm 0,5$  und für die Antworttypen ohne „undershoot“ bei  $0,45 \text{ s} \pm 0,5$ . Der Gesamtwert der Kontrollgruppe ( $1,43 \text{ s} \pm 0,6$ ) war also etwas größer als der der Patientengruppe, was darauf zurückzuführen ist, dass es in der Kontrollgruppe mehr Flussantworten mit einem „initialen undershoot“ gab. Es gab aber keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gesamtlatenzwerten beider Gruppen. Werden in beiden Gruppen nur die Latenzwerte der Flussantworten mit „regulärem“ Verlauf, also ohne ein „initiales undershoot“, verglichen, ergibt sich ein signifikanter Unterschied. Dabei fallen die Latenzwerte der Patientengruppe – entgegen der Erwartung – niedriger aus als die Werte der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied ist physiologisch nicht zu erklären. Eher wäre denkbar, dass bedingt durch die relativ kleinen Fallzahlen in der Kontrollgruppe zufällig mehr Verläufe mit einer etwas längeren Latenz aufgetreten sind oder dass sich dieser Umstand durch mess- und gerätetechnisch bedingte Ungenauigkeiten ergeben hat. Letzteres wäre vor allem denkbar, da eine Zeit von  $0,45 \text{ s}$  bis zum Beginn einer Flussantwort recht gering erscheint. Zusätzlich ermittelten wir auch in der Patientengruppe die Zeiten bis zum Beginn des Abfalls der Flussgeschwindigkeit und bis zum Beginn einer Flussantwort, unabhängig von deren Richtung. Diese betragen  $0,33 \text{ s} \pm 0,1$  und  $0,42 \text{ s} \pm 0,4$ . Auch diese Werte, insbesondere der erste, erscheinen zu gering, um den Beginn einer reellen, mit der Dopplersonographie erfassbaren Flussantwortreaktion darzustellen.

Die Werte bis zum Erreichen der maximalen Flussantwort unterschieden sich in beiden Gruppen nicht wesentlich voneinander, in der Patientengruppe lag er bei  $5,22 \text{ s} \pm 0,8$  (Kontrollgruppe:  $5,56 \text{ s} \pm 1,6$ ). Einen Flussantwortverlauf vom Typ 4 gab es hier nicht, deshalb fällt der Gesamtwert etwas niedriger aus als in der Kontrollgruppe.  $2,62 \text{ s} \pm 1,1$  nach Stimulusende begann die Flussgeschwindigkeit wieder abzufallen. Auch dieser Wert unterschied sich nicht signifikant von dem der Kontrollgruppe ( $2,86 \text{ s} \pm 0,7$ ).

In der Patientengruppe sind auch Latenzwerte enthalten, denen eine einseitige Verlängerung in der VEP-Untersuchung zuzuordnen war. Da aber Teile der Nervenfasern im Chiasma opticum kreuzen, sollten die Latenzen in beiden Hemisphären davon

beeinflusst sein, so dass auch eine selektivere einseitige Retinastimulation mit beidseitiger Ableitung der A. cerebri posterior keinen Unterschied gebracht hätte. Dass insgesamt die Latenzverlängerungen mit dem „visuell evozierten Doppler“ nicht erfasst wurden, liegt daran, dass die zeitliche Auflösung, die im Sekunden- bis Hundertstelsekundenbereich liegt, nicht sensitiv genug ist, um Abweichungen im Millisekundenbereich zu erfassen. Auch mit Verfahren wie der zeitlich besser auflösenden pulsgetriggerten Stimulation [(53), [(109)] hätte man die Verzögerung vermutlich nicht erfassen können, da auch dieses für so geringe Zeiten nicht hochauflösend genug ist. Außerdem verwendeten wir in der Auswertung das Averaging-Verfahren, mit dem Pulsabhängigkeiten durch das Aufsummieren mehrere Flussantworten weitestgehend unterdrückt und somit eine ziemlich genaue Bestimmung der Zeitparameter erlaubt. Die zeitliche Auflösung des Dopplers ist aber zum einen durch technische Bedingungen limitiert, da die Laufzeiten des Ultraschalls im Gewebe [(3)], die Signalverarbeitung und die Tiefenpassfilterung in den Geräten einige Millisekunden verbrauchen. Dazu ist des weiteren eine Messverzögerung zu berücksichtigen, die aus den anatomischen Gegebenheiten resultiert, da die reaktiven Änderungen an den Widerstandsgefäßen stattfinden, der Messort jedoch das P2-Segment der A. cerebri posterior ist. Dabei spielt neben der zurückzulegenden Wegstrecke auch die Pulswellengeschwindigkeit, mit der sich der Strömungsgeschwindigkeitsanstieg zum Messort fortpflanzt, eine Rolle [(36)]. Zum anderen ist die zeitliche Auflösung auch durch die biologischen Latenzen eingeschränkt. Diese ergeben sich aus der Übertragung der Signale entlang der Sehbahn und der Verarbeitung und der Vermittlung einer Dilatation lokaler sowie weiter entfernter Gefäße mittels verschiedener Kopplungsmechanismen, was letztendlich zu einem Anstieg in der Blutflussgeschwindigkeit der basalen Hirngefäße führt. Die Signalübertragung zum visuellen Kortex erfolgt sehr rasch innerhalb von Zehntelsekunden, während die neurovaskuläre Kopplung ca. eine Sekunde dauert. Damit ist sie der limitierende Zeitfaktor in der dopplersonographischen Messung, da dabei die durch die Vasoreaktivität bedingte Geschwindigkeitsänderung erfasst wird. Daher sind die visuell evozierten Potentiale wegen ihrer hohen zeitlichen Auflösung besonders geeignet, Verzögerungen im vorderen Bereich der Sehbahn zu erfassen, während mit dem „visuell evozierten Doppler“ in erster Linie Veränderungen im Bereich der neurovaskulären Kopplung gemessen werden können.

In den uns vorliegenden Studien zu pathologischen Veränderungen waren nur im Fall der visuell evozierten Flussantwort bei Subarachnoidalblutung die Latenzen bis zum Beginn der reaktiven Flussantwort angegeben [(9)]. Sie betragen im Durchschnitt 2,3 s in einer Spannweite von 1 - 3 s und unterschieden sich nicht signifikant von denen in der Kontrollgruppe, die bei 1,8 s (1 - 4 s) lagen. Es erfolgte keine Aussage zu den Latenzen bis zum Erreichen der initialen Maxima. Es ist aber zu vermuten, dass der zeitliche Verlauf trotz beispielsweise reduzierter Reaktivität, nicht wesentlich verändert ist, da anscheinend die Größe der neuronalen Aktivitätssteigerung sowohl die Höhe der Durchblutungsänderung als auch die Geschwindigkeit, mit der diese Änderung abläuft, beeinflusst. Denn auch unter normalen Bedingungen werden die Maxima trotz ihrer sehr unterschiedlicher Ausprägung, in etwa der gleichen Zeit erreicht [(109)]. Auch in einer Studie von Panczel et al. [(75)] wurde anhand altersbedingt geringer ausgeprägter Vasoreaktivität festgestellt, dass eine reduzierte Amplitude meist mit einem weniger steilem Anstieg (welcher eine Darstellung der Schnelligkeit ist, mit der die Antwort abläuft) einhergeht. In der Studie von Becker et al. ließ sich eine direkte Korrelation zwischen dem Ausmaß der Flussantwort und der Steilheit des Anstieges nachweisen [(9)]. Des weiteren scheint die Latenz bis zum Erreichen der initialen Maxima unabhängig vom Beginn der eigentlichen Antwortreaktion zu sein, da sich in unseren Werten zeigt, dass zwar die Latenzen bis zum Beginn der Antwortreaktion wegen der unterschiedlichen Flussantwortverläufe (mit und ohne „initialem undershoot“) sehr stark variieren, die Zeiten bis zum Erreichen der initialen Maxima demgegenüber aber eine weitaus geringere Streuung aufweisen.

#### **4.2.2 Latenzen aus anderen Methoden**

Die Reaktionszeiten von Durchblutungsänderungen waren auch Gegenstand von Untersuchungen mit anderen Methoden. Die Werte wurden mit unterschiedlichen Verfahren ermittelt, wobei auch die Orte der Messung unterschiedlich sind, d.h., es wurde z.B. auf mikrozirkulatorischer Ebene – also lokal im Kortex - gemessen oder auch auf Ebene der Arteriolen. Daraus ergibt sich eine Einschränkung der Vergleichbarkeit, da bei weiter vom Ort der Aktivierung entfernten Messpunkten Messverzögerungen hinzukommen, die sich aus der Entfernung und der Schnelligkeit mit der die Reaktion weitergeleitet wird, ergeben.

In tierexperimentellen Untersuchungen wurden von Frostig et al. [(34)] nach visueller Stimulation die Reaktionszeiten der Mikrozirkulation mit einem zeitlich und räumlich hochauflösendem Verfahren – welches aus einem optischen System in Kombination mit infrarotem Licht besteht - bestimmt. Sie ermittelten eine Latenz von 400 – 800 ms bis zum Beginn des Durchblutungsanstieges.

Lenniger-Follert und Lübbers [(60)] bestimmten ebenfalls im Tierexperiment die Reaktionszeiten für den Durchblutungsanstieg nach elektrischer Stimulation. Diese lagen bei 1 s. Da sie eine Hydrogenauswaschmethode verwendeten, ist eine technisch bedingte Verzögerungszeit noch abzurechnen, so dass die eigentliche Reaktionszeit etwas geringer als 1 s ist.

Von Ngai et al. wurden tierexperimentell die Antworten der Piaarteriolen nach somatosensorischer Stimulation mittels eines mikroskopischen Videosystems gemessen [(68)]. Dabei kam es zu einer Dilatation der Arteriolen, die nach  $1,4 \text{ s} \pm 0,2$  nach Stimulationsbeginn begann und nach  $7 \text{ s} \pm 1,7$  einen Maximalwert erreichte. Danach ging die Dilatation auf einen „Steady-state“-Wert zurück und erreichte nach Stimulationsende unabhängig von der Stimulationslänge nach 9,7 s ihren Ruhewert. Die Latenzen waren - im Gegensatz zum Ausmaß der Antworten - von der Reizfrequenz und von der Reizstärke unabhängig.

Lindauer et al. [(61)] ermittelten mit der Laserdoppler-Flussmessung im Tierexperiment nach somatosensorischer Stimulation eine maximale Flussantwort nach 2 – 3 s. Eine Latenzzeit bis zum Beginn der Flussantwort wurde nicht angegeben.

Von Malonek et al. [(64)] wurden auch mit Laserdoppler-Flussmessung und einem spektroskopischen Verfahren ebenfalls tierexperimentell die Flussantworten nach visueller Stimulation bestimmt. Die Zeit bis zum Beginn des reaktiven Anstiegs wurde von ihnen mit  $> 1,3 \text{ s}$  angegeben und die Zeit bis zur maximalen Flussantwort mit 5 s. Die Rückbildung der Flussantwort setzte 4 s nach Stimulationsende ein.

### **4.3 Flussantwortverläufe**

Die Flussantworten wiesen sehr unterschiedliche Verläufe auf. Wir unterteilten sie nach der Höhe der Peaks ( $v_{\max 1}$  und  $v_{\max 2}$ ) in vier Verlaufstypen ein. Bei Betrachtung der Gesamtwerte von  $v_{\max 1}$  und  $v_{\max 2}$  war das erste Maximum kleiner als das zweite, was

durch den dominierenden Verlaufstyp 1 hervorgerufen wird.  $V_{\max 1}$  weist dabei gegenüber  $v_{\max 2}$  eine geringere Streuung auf. Das liegt daran, dass  $v_{\max 1}$  aus einer einheitlichen Reaktion auf das Anschalten des Lichtreizes resultiert (Ansteigen der Geschwindigkeit), während  $v_{\max 2}$  als Reaktion auf das Ausschalten des Lichtreizes viel uneinheitlicher ist (nochmaliger Anstieg bzw. gleichbleibender Geschwindigkeitsverlauf).

Das nochmalige Ansteigen der Blutflussgeschwindigkeit nach Stimulationsende, wie wir es im Verlaufstyp 1 fanden (Anstieg um  $4,9 \% \pm 3,1$ ) und teilweise, aber nicht in dem Ausmaß ebenso bei den anderen Verlaufstypen, wurde auch in früheren Studien beschrieben [(9), (18), (75), (109)]. Es wurde darin als „off-Phänomen“ bezeichnet und auf früher beschriebene neuronale „off-Effekte“ [(30)] zurückgeführt, welche durch die Aktivierung von „off-Neuronen“ beim Übergang von hell nach dunkel entstehen. Von Wittich wurde ein Zusammenhang zwischen der Höhe des „off-Phänomens“ und der Höhe der vorherigen Flussantwort beschrieben. Bei Stimulation mit visuellen Reizen, die eine geringere Flussantwort evozieren, gab es eine stärkere „off-Reaktion“ als bei initial höheren Anstiegen [(109)].

Auch ein Abfallen der Flussgeschwindigkeit noch während der Stimulation, was wir als Verlaufstyp 2 charakterisierten, wurde beschrieben [(4), (18), (75)]. Von Aaslid wurde dieses auf Adaptationsvorgänge in den Rezeptorzellen der Retina zurückgeführt [(4)]. Von Conrad und Klingelhöfer wurde das Auftreten des Geschwindigkeitsabfalls in Abhängigkeit von der Stimulusart beschrieben [(18)]. Dabei stellten sie fest, dass ein Geschwindigkeitsrückgang dann auftrat, wenn im visuellen Kortex keine neuen Informationen bedingt durch eine Abnahme sakkadierter Augenbewegungen eintrafen. Die Anzahl der Augenbewegungen war um so größer, je komplexer und informationsreicher der Stimulus war. Ein ähnlicher Zusammenhang wurde von Panczel et al. festgestellt, die bei komplexen Stimuli einen geringeren Abfall der Flussgeschwindigkeit während der Stimulation beobachteten als bei einfachen Lichtstimuli [(75)].

Im Verlaufstyp 3 zeigten sich keine Unterschiede in der Ausprägung von  $v_{\max 1}$  und  $v_{\max 2}$ . Dieses war entweder aus einem „glatten“ Antwortverlauf entstanden, d.h., die Geschwindigkeit stieg auf einen Arbeitswert an, blieb auf diesem Niveau und fiel nach Stimulusende ohne Ausbildung eines „off-Phänomens“ ab. Oder es gab zu Beginn einen

überschießenden Geschwindigkeitsanstieg ("overshoot") und am Ende ein „off-Phänomen“, welches die gleiche Höhe wie das initiale „overshoot“ hatte.

Ein Verlaufstyp 4, wie wir ihn in drei Fällen fanden, ist noch nicht beschrieben worden. Charakteristisch für ihn ist der relativ langsamen Anstieg der Geschwindigkeit zu Beginn. Da er nur in drei Fällen auftrat und nur bei Probanden der Kontrollgruppe und da außerdem die Antwortverläufe insgesamt eine große Varianz aufweisen, werten wir diese als weitere seltene individuelle Antwortvariante, der ein langsamerer Aktivierungsverlauf zu Grunde liegt.

Bei allen Flussantwortverläufen (bis auf Typ 4) wurde deutlich, dass nach Stimulationsende die Flussgeschwindigkeit nicht sofort sondern erst nach einer gewissen Latenz ( $2,86 \text{ s} \pm 0,7$ ) abfiel. Dieses wurde auf „visual after images“ zurückgeführt [(18), (9)], die auf der anhaltenden Rezeptoraktivität der Retina beruhen [(8)]. Es wäre aber auch denkbar, dass diese Verzögerung daraus resultiert, dass es eine bestimmte Zeit braucht, bis die Kopplungsmediatoren, die für das Aufrechterhalten der Antwortreaktion verantwortlich sind, abgebaut sind. Denn im Tierexperiment, in welchem nach somato-sensorischer Stimulation die Weite der Piaarterien gemessen wurde, wurde festgestellt, dass die Arteridilatation auch nach Stimulationsende noch eine gewisse Zeit anhielt ( $9,7 \text{ s}$ , dabei unabhängig von der Stimulationslänge) ehe sie ihren Ruhewerte wieder erreichte [(68)]. Dieses wäre eher durch den verzögerten Mediatorabbau erklärbar.

Unabhängig von den dargestellten Kurvenverläufen traten sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Patientengruppe weitere Charakteristika im Zeitverlauf und im Ausmaß der Antwort auf, welche ebenfalls schon in früheren Studien beschrieben wurden. In ca. zwei Dritteln der Fälle resultierte der initiale Geschwindigkeitsanstieg in einem sogenannten „overshoot“, d.h., die Flussgeschwindigkeit stieg maximal an und fiel gleich darauf wieder leicht auf einen „Arbeitswert“ ab. Dieses wurde bereits in anderen dopplersonographischen Studien beschrieben [(69), (75), (109)]. Auch im Tierexperiment fiel bei der Messung der Arterienweite nach somatosensorischer Stimulation auf, dass die Piaarterien zunächst maximal dilatierten und dann wieder etwas auf einen sogenannten „steady-state“-Wert abfielen [(68)]. Es wird davon ausgegangen, dass die Vasodilatation und damit die Durchblutungsanpassung erst im Überschuss eintritt und sich dann an den tatsächlichen Bedarf anpasst [(109)]. Dafür werden hauptsächlich

lokale, kortikale Regulationsvorgänge verantwortlich gemacht [(69)]. Bei unseren Flussantwortkurven variierte die Ausprägung dieses „overshoots“ sehr, in der Regel war es nicht sehr deutlich ausgeprägt.

Das „späte undershoot“ wie es bei einigen Verlaufstypen (48,4 %) am Ende der Antwort auftrat, ist ebenfalls ein bekanntes Phänomen [(9), (18), (69), (75), (109)]. Es wurde auf eine poststimulatorische Gegenregulation zurückgeführt, der wahrscheinlich ein nicht näher bezeichneter, oszillatorischer Regelmechanismus zu Grunde liegt, mit dem die Durchblutung an den erforderlichen Bedarf angepasst wird [(9), (18), (109)]. Diese Charakteristika in den Antwortverläufen wurden in den anderen erwähnten Studien, ähnlich unseren Ergebnissen, auch nicht bei allen sondern jeweils nur bei einem Teil der Flussantworten gefunden, wobei deren Auftreten von der verwendeten Stimulusart und -länge abhängig zu sein scheint [(75)].

Ein „initiales undershoot“, wie wir es bei 50 % unserer Flussantworten fanden, wurde bisher nicht beschrieben und kann nicht als Flussantwort auf das Einsetzen der visuellen Stimulation gewertet werden, da die Zeit bis zum Beginn des Absinkens der Flussgeschwindigkeit dafür zu kurz erscheint. Da wir mit 10 s eine relativ kurze Ruhephase haben, dachten wir zunächst an ein „nachhängendes undershoot“, d.h., dass sich die Flussgeschwindigkeit vor Beginn des nächsten Stimulus noch nicht ausreichend auf ihren Ruhewert eingepegelt hatte. Da aber andere Autoren, die ebenfalls eine kurze Ruhephase verwendeten, nichts davon erwähnten [(93)] und wir dieses „initiale undershoot“ auch in Verläufen fanden, wo der Ruhewert nach dem „späten undershoot“ schon wieder erreicht war, ist diese Erklärung dafür nicht ausreichend. Möglicherweise spielt zu Beginn auch eine Art Aufmerksamkeitsreaktion eine Rolle, die einen Abfluss von Blutvolumen in andere (frontale) Gebiete zur Folge hat. Denn in einer PET-Studie von Risberg und Ingvar wurde unter intermittierender Photostimulation ein Anstieg des regionalen Blutflusses nicht nur in okzipitalen sondern auch in frontalen Gebieten gemessen [(82)]. In unseren Fällen müsste die frontale Aktivierung früher und zunächst auch in höherem Ausmaß als okzipital erfolgen, um sich in dieser Form auf die Flussgeschwindigkeitsänderung im Posteriorstromgebiet auszuwirken. Diese frühe Aufmerksamkeitsreaktion wäre auch durch den technisch nicht unterdrückbaren Piepton zu Beginn jedes Lichtstimulus erklärbar. Dagegen spricht aber der zeitliche Verlauf, da die Lichtstimulation und somit die okzipitale Aktivierung ganz unmittelbar auf den Ton

folgte, so dass die Aktivitätssteigerung in beiden Gebiete doch fast gleichzeitig erfolgt. Außerdem sollte man annehmen, dass die okzipitale Aktivierung größer ausfällt als die frontale, weil ihr ein stärkerer Reiz zu Grunde liegt. Des weiteren ist davon auszugehen, dass die frontalen Gebiete das benötigte Blutvolumen bei einer solchen, vergleichsweise geringeren Aktivierung, doch eher aus dem vorderen Strombahngebiet, also über die A. carotis interna, erhalten.

Denkbar wäre jedoch ein initial vermehrter Blutabfluss in aktivierte Gebiete, die auch aus der hinteren Strombahn, also von den Aa. vertebrales bzw. von der A. basilaris, versorgt werden. Es wäre möglich, dass der einleitende Piepton eine Aktivierung des akustischen Systems zur Folge hatte. Akustische Stimulation führt zu Änderungen der Pulsatilität und somit auch der Flussgeschwindigkeit in der A. basilaris [(66)], da sowohl das Innenohr als auch der Hirnstamm, in dem sich Verschaltungsstufen der Hörbahn befinden, von Ästen der A. basilaris versorgt werden. Es kann also über diese Äste initial einen vermehrten Abfluss gegeben haben, der zu einem verminderten Blutzustrom im Posteriorstromgebiet geführt hat, welcher sich in dem Absinken der Blutflussgeschwindigkeit zu Beginn der Flussantwort äußert. Ein solcher Ablauf würde auch zu dem zeitlichen Verlauf passen.

Eine andere Erklärung wäre die von initial ablaufenden Deaktivierungsvorgängen. Ein Abfall der regionalen Durchblutung bzw. der Geschwindigkeit im Posteriorstromgebiet wurden in einer PET-Studie von Wenzel et al. [(106)] und in einer dopplersonographischen Studie von Tiecks et al. [(95)] jeweils nach kalorisch vestibulärer Stimulation beschrieben. Daraus wurde geschlussfolgert, dass „unfreiwillige“ inadäquate Augenbewegungen, wie sie beim vestibulären Nystagmus auftreten, im Gegensatz zu adäquaten „freiwilligen“ Augenbewegungen, die zu einer kortikalen neuronalen Mehraktivität führen, eine kortikalen Deaktivierung zur Folge haben. Ein ähnliches Phänomen wurde bei geräuschevozierten Änderungen im Pulsatilitätsindex der A. basilaris gefunden. Bei Stimulation mit leisen Geräuschen stellten Mück-Weymann und Schweizer eine Verringerung des Pulsatilitätsindex fest, während bei Stimulation mit lauten Geräuschen eine Erhöhung desselben auftrat [(66)]. Daraus wurde geschlossen, dass die Flussgeschwindigkeit bei leisen Tönen auf Grund von Aktivierungsvorgängen ansteigt, während sie bei lauten absinkt, was als eine Art Schutzmechanismus angesehen wurde. Ähnlich könnten die Deaktivierungsvorgänge im visuellen Kortex bei Nystagmus als Schutzreaktion vor übermäßigem ungesteuertem

visuellem Input verstanden werden. Eine derartige Deaktivierung als Erklärung für das „initiale undershoot“ in unseren Fällen, ist aber als unwahrscheinlich anzusehen. Auch wenn wir „unfreiwillige Augenbewegungen“ im Nachhinein weder annehmen noch völlig ausschließen können, bliebe die Frage offen, wodurch diese ausgelöst worden wären.

Letztendlich ist auch ein systematischer Fehler bei der Auswertung nicht völlig auszuschließen. Dagegen spricht jedoch, dass die Latenzwerte bis zum initialen Maximum im Vergleich zu den Latenzwerten bis zum Beginn des reaktiven Geschwindigkeitsanstieges eine viel geringere Streuung aufwiesen (Abb. 8 und 10), was wir bei einem systematischen Fehler gegenteilig erwartet hätten. Auch werden durch das „Averaging“ der Einfluss von Auswertungsfehler, hervorgerufen z.B. durch einzelne unvollständige Stimuluszyklen bei ungenauer Intervallauswahl, weitgehend unterdrückt. Des Weiteren trat dieses Phänomen auch bei nochmaliger Nachauswertung an ausgewählten Fällen mit besonders deutlich ausgeprägtem „initialem undershoot“ wieder auf. Dabei zeigte sich außerdem eine Art Habituationseffekt. Es war zu erkennen, dass bei einer Intervallauswahl aus den ersten Stimuluszyklen des Stimulationszeitraumes das „undershoot“ etwas deutlicher ausfiel als bei einer Intervallauswahl von Zyklen am Ende des gesamten Stimulationszeitraumes. Wenn wir davon ausgehen, dass das „undershoot“ durch den akustischen Effekt hervorgerufen wurde, wäre eine Habituation auf Ebene der Cochleazellen und auch im Hirnstammbereich denkbar. Dabei kann auch die *Formatio Reticularis* eine Rolle spielen, die über Verbindungen zu Neuronen der akustischen Bahn in Hörprozesse mit involviert ist und als aufsteigendes Aktivierungssystem u.a. auch für die Weckwirkung akustischer Signale verantwortlich ist und das allgemeine Aktivitätsniveau reguliert. Auf Grund dieser ganzen Überlegungen halten wir als Erklärung für das „initiale undershoot“ die Aktivierung von Gebieten, die in akustische Prozesse involviert sind, am wahrscheinlichsten. Dabei bleibt aber die Frage zu klären, warum das „undershoot“ dann nicht bei allen Probanden zu finden war. Möglicherweise waren bei einigen durch die Bügelhaltevorrichtung die äußeren Gehörgänge ausreichend abgedichtet. Andererseits wäre auch eine individuell unterschiedliche Empfindlichkeit und Reaktionsweise auf akustische Signale zu diskutieren. Genauere Informationen darüber könnten weiterführende dopplersonographische Untersuchungen geben, in denen unter denselben Stimulationsbedingungen, wie wir sie in dieser Studie angewendet haben,

z.B. die Flussgeschwindigkeiten der A. cerebri posterior und der A. cerebri anterior simultan aufgezeichnet werden, um die Aktivierung frontaler Gebiete zu klären. Beziehungsweise wäre auch eine gleichzeitige Aufzeichnung der Flussgeschwindigkeiten von A. cerebri posterior und A. basilaris überlegenswert, wobei Untersuchungen sowohl mit als auch ohne akustische Signale verglichen werden sollten.

#### **4.4 Kopplungsmechanismen zwischen neuronaler Aktivität und zerebraler Durchblutung**

Die mit der Dopplersonographie gemessenen evozierten Flussänderungen beim Menschen geben eine gute Auskunft über den zeitlichen Verlauf dieser von der neuronalen Aktivierung abhängig ablaufenden Änderungen. Daraus ist zu schließen, dass die neurovaskuläre Kopplung durch sehr rasch ablaufende Vorgänge reguliert werden muss. Die genauen Mechanismen sind bisher nicht geklärt [(44), (62)]. Durch Tierexperimente wurden genauere Erkenntnisse über den Ablauf der Durchblutungsänderung gewonnen. Demnach erfolgt nach neuronaler Aktivierung auf mikrozirkulatorischer Ebene zunächst ein Anstieg von desoxygeniertem Hämoglobin, begleitet von einem Weitstellen der Kapillaren, welches ein gleichzeitiges Heraufsetzen der Kapazität und ein Herabsetzen des Widerstandes von diesen bedeutet. Dadurch steigt das lokale Blutvolumen an, noch bevor die eigentliche Dilatation der Arteriolen erfolgt ist [(64)]. Das bedeutet, dass es Mechanismen gibt, die die lokale Gefäßantwort einleiten und andere, die die Reaktion zu Gefäßen weiterleiten, die vom eigentlichen Ort des Geschehens weiter entfernt sind. Seit über einem Jahrhundert gibt es viele Hypothesen über die am Vorgang der neurovaskulären Kopplung beteiligten Stoffe, die bei Aktivierung freigesetzt werden und dann die Gefäßreaktion hervorrufen. Unter anderem wurden die Einflüsse von Kationen, CO<sub>2</sub>, Stickoxid und Neurotransmittern untersucht und diskutiert [(45), (55), (56), (57), (76)]. Aber auch direkte neurogene Einflüsse auf das Gefäßsystem wurden diskutiert, da die Gefäße von einem dichten Nervengeflecht umgeben sind selber intrinsische vasodilatatorische Komponenten enthalten [(44), (62)]. Fest steht aber, dass ein Zusammenspiel mehrerer Regulationsmechanismen stattfindet. Das sind zum einen sehr schnelle, die die Reaktion initiieren, zum anderen sind es langsamere, die für das Aufrechterhalten der Reaktion

verantwortlich sind. Als Basis für die schnellen Vorgänge wurde die Kationenhypothese diskutiert, die einen lokalen Anstieg von  $K^+$  und  $H^+$  in der extrazellulären Flüssigkeit bei gleichzeitigem lokalem Abfall von  $Ca^{++}$  zu Grunde legt [(53), (109)]. Für die langsameren Mechanismen kommt beispielsweise Stickoxid in Betracht [(44), (45)]. Endgültige Beweise gibt es für diese Hypothesen bislang jedoch nicht.

#### **4.5 Einsatzmöglichkeiten der visuell evozierten Flussantworten in der klinischen Diagnostik**

Auf Grund der schon beschriebenen Variabilität der Flussantworten im Normalkollektiv, ist es schwierig einen Normbereich zu definieren, außerhalb dessen die Flussantworten einer einzelnen Person als pathologisch zu betrachten sind. Denn wegen der weiten Streuung überschneiden sich oft die Werte der Kontrollgruppe mit denen der Patientengruppen [(94)], was bedeutet, dass am Individuum eine diagnostische Aussage anhand seiner Flussantwort nicht getroffen werden kann. Außerdem sind die gemessenen Veränderungen sehr unspezifisch und erlauben keine Aussage bezüglich deren Ursache [(69)]. Das erschwert den Einsatz in der klinischen Diagnostik. Demgegenüber müsste eine fehlende Flussantwort in jedem Fall als pathologisch angesehen werden, wie es beim apallischen Syndrom zu vermuten ist, wobei es dazu nur wenige Angaben aus der Literatur gibt [(9)]. Der „visuell evozierte Doppler“ könnte in diesen Fällen einen wertvollen Beitrag zur Diagnosesicherung leisten.

Da davon ausgegangen werden kann, dass unter visueller Stimulation mit den üblichen Methoden keine signifikanten Seitenunterschiede auftreten, sollten größere Seitendifferenzen als pathologisch bewertet werden. Bisher gibt es aber nur wenige Aussagen darüber, ab wann eine Differenz als pathologisch zu betrachten ist. Von Diehl und Berlit wurde für die lichtevozierten Geschwindigkeitsanstiege ein absoluter Seitenunterschied von 15 % angegeben [(26)]. In unseren Fällen betrug die Seitenunterschiede der reaktiven Geschwindigkeitsanstiege nach Lichtstimulation  $5,4 \% \pm 4,7$  in der Kontrollgruppe und  $4,6 \% \pm 5,2$  in der Patientengruppe. Berücksichtigt man die doppelte Standardabweichung als oberes Limit der Norm, errechnet sich in unserer Normalgruppe ein Wert von 14,8 %. Es lag jedoch eine große Schwankungsbreite vor. Die Werte bewegten sich in der Kontrollgruppe in einem Bereich von 0 - 15,7 % und in der

Patientengruppe von 0,3 - 19,8 %. Wir würden daher den Grenzwert etwas höher ansetzen und absolute Seitenunterschiede erst ab 20 % als pathologisch werten.

Da sich nach ischämischen Infarkten die Reaktivität nach einiger Zeit wieder bessert [(69)], ist die visuelle Stimulation möglicherweise ein gutes Mittel zur Beurteilung der Autoregulationsreserve und könnte auch Aussagen zur Prognose nach ischämischen Infarkt erlauben.

Mit den visuell evozierten Flussantworten können genaue Aussagen über den zeitlichen Verlauf der neurovaskulären Kopplung getroffen werden. Die Zeit bis zum Beginn einer Antwortreaktion scheint jedoch größeren Schwankungen unterworfen zu sein, da sie offensichtlich von anderen Faktoren stark beeinflusst werden kann. Dagegen weist die Latenz bis zum Erreichen der maximalen Flussantwort eine geringere Schwankungsbreite auf. Sie scheint deshalb der stabilere und verlässlichere Parameter zu sein und ist daher besser für die Anwendung in der klinischen Routine geeignet. Die visuell evozierten Flussantworten wären damit als Methode gut geeignet, um den zeitlichen Verlauf bei Zuständen neurovaskulärer Entkopplung zu untersuchen. Dabei wären nicht nur Untersuchungen auf mögliche Veränderungen bei vaskulären Schädigungen interessant, sondern auch Untersuchungen in welchem Maße sich Parenchymschäden, z.B. bei Enzephalitis oder Stoffwechselerkrankungen auswirken.

## 5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden am Beispiel visuell evozierter Flußgeschwindigkeitsänderungen die Anpassung der zerebralen Hämodynamik an Änderungen der Gehirnaktivität untersucht. Dazu wurde das nichtinvasive Verfahren der transkraniellen Dopplersonographie angewendet.

Ein Ziel der Arbeit war das Erstellen eines Normbereiches für die Amplituden und Latenzen visuell evozierter Geschwindigkeitsänderungen an einer Gruppe von Normalprobanden. Außerdem sollte an einer Gruppe von Patienten, die Latenzverlängerungen in den visuell evozierten Potentialen aufwiesen, die Sensitivität der zeitlichen Auflösung des Dopplerverfahrens geprüft werden.

Die Untersuchungen erfolgten mit einer Stimulationszeit von jeweils 10 s „on“ und „off“ und einer Frequenz von 15 Hz bei konstanter Lichtintensität.

In der Kontrollgruppe (20 gesunde Probanden im Alter von durchschnittlich 35 Jahren) ermittelten wir einen reaktiven Geschwindigkeitsanstieg in der A. cerebri posterior um  $15,8 \% \pm 6,3$ . Ein signifikanter Rechts/Links-Seitenunterschied trat nicht auf, der absolute Seitenunterschied der reaktiven Geschwindigkeitsanstiege betrug  $5,4 \% \pm 4,7$ . Der Anstieg der Flussgeschwindigkeit begann nach  $1,43 \text{ s} \pm 0,6$  bzw. nach  $1 \text{ s} \pm 0,6$ , wenn man nur die Verläufe der Flussantworten berücksichtigt, die mit einem Ansteigen der Flussgeschwindigkeit zu Beginn reagierten. Das initiale Maximum wurde nach  $5,6 \text{ s} \pm 1,6$  erreicht.  $2,86 \text{ s} \pm 0,7$  nach Stimulusende begann die Geschwindigkeit wieder abzufallen.

Weder die Werte der Flussgeschwindigkeiten vor und nach Lichtstimulation noch die Latenzwerte unterschieden sich in der Patientengruppe (16 Patienten im Alter von durchschnittlich 38 Jahren, mit einer ein- bzw. beidseitige Verlängerungen der Latenz P100 in den visuell evozierten Potentialen) signifikant von denen der Kontrollgruppe, sofern man alle Flussantwortverläufe berücksichtigt. Werden nur die Kurvenverläufe betrachtet, die mit einem Anstieg der Flussgeschwindigkeit begannen, zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen für die Latenzwerte bis zum Beginn des reaktiven Geschwindigkeitsanstieges. Da die Latenzwerte der Patientengruppe entgegen der Erwartung dabei geringer ausfielen ( $0,45 \text{ s} \pm 0,5$ ) als die der Kontrollgruppe ( $1 \text{ s} \pm 0,6$ ) und die Daten auch unter Berücksichtigung tierexperimenteller

Befunde nicht plausibel erscheinen, kann dafür keine physiologische Erklärung gegeben werden.

Die von uns ermittelten Werte lagen in den Größenordnungen der Ergebnisse anderer Studien mit vergleichbaren Versuchsbedingungen. Auch die unterschiedlichen Flussantwortverläufe mit den verschiedenen Merkmalen wie „overshoot“, „off-Phänomen“ und „spätem undershoot“ wurden von anderen Autoren beschrieben. Nicht erwähnt wurde aber der Verlauf mit einem Abfall der Geschwindigkeit („initiales undershoot“) zu Beginn der Flussantwort. Diesen Geschwindigkeitsrückgang führen wir nicht auf die visuelle Stimulation zurück, sondern diskutierten eine mögliche Aktivierung von Gebieten, die in die akustische Verarbeitung involviert sind und aus der A. basilaris versorgt werden, da die Lichtstimulation bei unserem Versuchsaufbau mit einer Piepton zu Beginn einher ging.

Die zeitliche Auflösung der Dopplersonographie ist nicht sensitiv genug, um Leitungsverzögerungen in der vorderen Sehbahn, die im Millisekundenbereich liegen, zu erfassen. Sie ist jedoch gut geeignet, um den zeitlichen Verlauf der zerebralen Hämodynamik zu untersuchen und deshalb liegen die Möglichkeiten der klinischen Anwendung des „visuell evozierten Dopplers“ in der Untersuchung von Störungen der neurovaskulären Kopplung bei zentralnervösen Prozessen, wie z.B. in der Verlaufsbeurteilung nach ischämischen Infarkten. Mit diesem Verfahren könnten aber auch nähere Einblicke in das Krankheitsbild des apallischen Syndroms, bei dem eine völlige Störung der neurovaskulären Kopplung anzunehmen ist, gewonnen werden.

## Literaturverzeichnis

- (1) Aaslid R., Markwalder T.-M., Nornes H.: Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries, *J Neurosurg* 57 (1982) 769-774
- (2) Aaslid R.: Transcranial Doppler examination techniques, in Aaslid R (Hrsg.): *Transcranial Dopplersonography*, Springer-Verlag Wien, New York (1986a) 39-59
- (3) Aaslid R.: The Doppler principle applied to measurement of blood flow velocity in cerebral arteries, in Aaslid R. (Hrsg.): *Transcranial Dopplersonography*, Springer-Verlag Wien, New York (1986b) 22-38
- (4) Aaslid R.: Visually evoked dynamic blood flow response of the human cerebral circulation, *Stroke* 18 (1987) 771-775
- (5) Aaslid R., Newell D.W., Stooss R., Sorteberg W., Lindegaard K.-F.: Assessment of cerebral autoregulation dynamics from simultaneous arterial and venous transcranial Doppler recordings in humans, *Stroke* 22 (1991) 1148-1154
- (6) Adrian E.D., Matthews H.C.: The Berger Rhythm: Potential changes from the occipital lobes in man, *Brain* 57 (1934) 355-385
- (7) Arnolds B.J., v. Reutern G.-M.: Transcranial Dopplersonography. Examination technique and normal reference values, *Ultrasound Med Biol* 12 (1986) 115-123
- (8) Barlow H.B., Sparrock M.B.: The role of afterimages in dark adaption, *Science* 144 (1964) 1309-1314
- (9) Becker V.U., Hansen H.C., Brewitt U., Thie A.: Visually evoked cerebral blood flow velocity changes in different states of brain dysfunction, *Stroke* 27 (1996) 446-449
- (10) Belliveau J.W., Kwong K.K., Kennedy D.N., Baker J.R., Stern C.E. et al.: Magnetic resonance imaging mapping of brain function. Human visual cortex, *Invest Radiol* 27 (*Suppl.2*) (1992) S59-S65

- (11) Bishop C.C.R., Powell S., Rutt D., Browse N.L.: Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: A validation study, *Stroke* 17 (1986) 913-915
- (12) Brawley B.W.: Determination of superior sagittal sinus patency with an ultrasonic Doppler flow detector in parasagittal meningioma, *J Neurosurg* 30 (1969) 315-316
- (13) Bruneau N., Dourneau M.-C., Garreau B., Pourcelot L., Lelord G.: Blood flow response to auditory stimulations in normal, mentally retarded, and autistic children: A preliminary transcranial Doppler ultrasonographic study of the middle cerebral arteries, *Biol Psychiatry* 32 (1992) 691-699
- (14) Büll U., Kirsch C.M., Roedler H.D.: Die Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT), *Fortschr Röntgenstr* 138 (1983) 391-402
- (15) Bulla-Hellwig M., Vollmer J., Götzen A., Skreczek W., Hartje W.: Hemispheric asymmetry of arterial blood flow velocity changes during verbal and visuospatial tasks, *Neuropsychologia* 34 (1996) 987-991
- (16) Carvajal-Lizano M., Thie A.: Vasoreactivity to visual stimuli in migraine, *J Neurol* 239 (*Suppl 3*) (1992) S24
- (17) Cobb W.A., Dawson G.D.: The latency and form in man of the occipital potentials evoked by bright flashes, *J Physiol* 152 (1960) 108-121
- (18) Conrad B., Klingelhöfer J.: Dynamics of cerebral blood flow for various visual stimuli, *Exp Brain Res* 77 (1989) 437-441
- (19) Cooper R., Crow H.J., Walther W.G., Winter A.L.: Regional control of oxygen vascular reactivity and oxygen supply in man, *Brain Research* 3 (1966) 174-191
- (20) Crosson B., Williamson D.J.G., Shukla S.S., Honeyman J.C., Nadeau S.E.: A technique to localize activation in the human brain with Technetium-99m-HMPAO SPECT: A validation study using visual stimulation, *J Nucl Med* 35 (1994) 755-763

- (21) Cupini L.M., Matteis M., Troisi E., Sabbadini M. et al.: Bilateral simultaneous transcranial Doppler monitoring of flow velocity changes during visuospatial and verbal working memory tasks, *Brain* 119 (1996) 1249-1253
- (22) Dawson G.D.: A summation technique for the detection of small evoked potentials, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 6 (1954) 65-84
- (23) Deisenhammer E. und Höll K.: Die dreidimensionale Szintigraphie des Gehirns: Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT), *Wien Klin Wochenschr* 100 (1988) 392-404
- (24) Diehl R.R., Sitzer M., Hennerici M.: Changes of cerebral blood flow velocity during cognitive activity, *Stroke* 21 (1990) 1236-1237
- (25) Diehl R.R., Berlit P.: TCD-Monitoring, in: Funktionelle Dopplersonographie in der Neurologie, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York (1996a) 98-100
- (26) Diehl R.R., Berlit P.: Die TCD-Routineuntersuchung, in: Funktionelle Dopplersonographie in der Neurologie, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York (1996b) 31-39, 60-62
- (27) Diehl B., Stodieck S.R.G., Diehl R.R., Ringelstein E.B.: The photic driving EEG response and photoreactive cerebral blood flow in the posterior cerebral artery in controls and in patients with epilepsy, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 107 (1998) 8-12
- (28) Diener H.Ch.: Methodik und klinische Anwendung visuell evozierter Potentiale in der Neurologie, *Nervenarzt* 51 (1980) 159-167
- (29) Droste D.W., Harders A.G., Rastogi E.: A transcranial Doppler study of blood flow velocity in the middle cerebral arteries performed at rest and during mental activities, *Stroke* 20 (1989) 1005-1011
- (30) Emrich H., Lohse-Streek E.: Der off-Effekt des optisch evozierten Potentials beim Menschen unter verschiedenen Bedingungen, *Dtsch Z Nervenheilk* 196 (1969) 217-235
- (31) Fox P.T., Raichle M.E.: Stimulus rate determines regional brain blood flow in striate cortex, *Ann Neurol* 17 (1985) 303-305

- (32) Fox P.T., Mintun M.A., Raichle M.E., Miezin F.M. et al.: Mapping human visual cortex with positron emission tomography, *Nature* 323 (1986) 806-809
- (33) Friedrich H., Hänsel-Friedrich G., Seeger W.: Intraoperative Doppler-Sonographie an Hirngefäßen, *Neurochirurgia* 23 (1980) 89-98
- (34) Frostig R.D., Lieke E.E., Ts'o D.Y., Grinvald A.: Cortical functional architecture and local coupling between neuronal activity and the microcirculation revealed by in vivo high-resolution optical imaging of intrinsic signals, *Proc Natl Acad Sci USA* 87 (1990) 6082-6086
- (35) Fulton J.F.: Observations upon the vascularity of the human occipital lobe during visual activity, *Brain* 51 (1928) 310-320
- (36) Giller C.A., Aaslid R.: Estimates of pulse wave velocity and measurement of pulse transit time in the human cerebral circulation, *Ultrasound Med Biol* 20 (1994) 101-105
- (37) Gomez S.M., Gomez C.R., Hall I.S.: Transcranial Doppler ultrasonographic assessment of intermittent light stimulation at different frequencies, *Stroke* 21 (1990) 1746-1748
- (38) Gur R.C., Gur R.E., Obrist W.D., Hungerbuhler J.P., Younkin D. et al.: Sex and handedness differences in cerebral blood flow during rest and cognitive activity, *Science* 217 (1982) 659-661
- (39) Halliday A.M., McDonald W.I., Mushin J.: Delayed visual evoked response in optic neuritis, *Lancet* 1 (1972) 982-985
- (40) Halliday A.M., McDonald W.I., Mushin J.: Visual evoked response in diagnosis of multiple sclerosis, *BMJ* 4 (1973) 661-664
- (41) Heckmann J.G., Leis S., Mück-Weymann M., Hilz M.J., Neundörfer B.: Vestibular evoked blood flow response in the basilar artery, *Acta Neurol Scand* 100 (1999) 12-17

- (42) Hennerici M., Rautenberg W., Sitzer G., Schwartz A.: Transcranial Doppler ultrasound for the assessment of intracranial arterial flow velocity - Part 1, *Surg Neurol* 27 (1987) 439-48
- (43) Huber P., Handa J.: Effects of contrast material, hypercapnia, hyperventilation, hypertonic glucose and papaverine on the diameter of the cerebral arteries. Angiographic determination in man, *Invest Radiol* 2 (1967) 17-32
- (44) Iadecola C.: Regulation of the cerebral microcirculation during neural activity: Is nitric oxide the missing link?, *Trends Neurosci* 16 (1993) 206-214
- (45) Iadecola C., Beitz A.J., Renno W., Xu X. et al.: Nitric oxide synthase-containing neural processes on large cerebral arteries and cerebral microvessels, *Brain Res* 606 (1993) 148-155
- (46) Ingvar D.H., Schwartz M.S.: Blood flow patterns induced in the dominant hemisphere by speech and reading, *Brain* 97 (1974) 273-288
- (47) Jones S.J.: Visual evoked potentials after optic neuritis: Effect of time interval, age and disease dissemination, *J Neurol* 240 (1993) 489-494
- (48) Jörg J.: Visuell evozierte Potentiale (VEP) in der neurologischen Diagnostik, in Jörg J., Hielscher H. (Hrsg): *Evozierte Potentiale in Klinik und Praxis*, 4.Aufl., Springer-Verlag Berlin Heidelberg (1997) 24-61
- (49) Kawasaki T., Kiyosawa M., Ishii K., Senda M.: Regional cerebral blood flow response to visual stimulation measured quantitatively with PET, *J Neuroophthalmol* 20 (1998) 79-89
- (50) Kelley R.E., Chang J.Y., Scheinman N.J., Levin B. E. et al.: Transcranial Doppler assessment of cerebral flow velocity during cognitive tasks, *Stroke* 23 (1992) 9-14
- (51) Kelley R.E., Chang J.Y., Suzuki S., Levin B.E., Reyes-Iglesias Y.: Selective increase in the right hemisphere transcranial Doppler velocity during a spatial task, *Cortex* 29 (1993) 45-52
- (52) Kessler Ch., Böhning A., Spelsberg B., Kömpf D.: Visually induced reactivity in the posterior cerebral artery, *Stroke* 24 (1993) 506

- (53) Klingelhöfer J., Wittich I., Sander D., Conrad B.: Latencies of visually evoked perfusion changes in the posterior cerebral artery territory, *J Neurol* 239 (*Suppl.*) (1992) S23
- (54) Klingelhöfer J., Matzander G., Sander D., Schwarze J. et al.: Assessment of functional hemispheric asymmetry by bilateral simultaneous cerebral blood flow velocity monitoring, *J Cereb Blood Flow Metab* 17 (1997) 577-585
- (55) Kontos H.A., Raper A.J., Patterson J.L. (jr): Analysis of vasoactivity of local pH, PCO<sub>2</sub> and bicarbonate on pial vessels, *Stroke* 8 (1977a) 358-360
- (56) Kontos H.A., Wei E.P., Raper A.J., Patterson J.L. (jr): Lokal mechanism of CO<sub>2</sub> action on cat pial arterioles, *Stroke* 8 (1977b) 226-229
- (57) Kuschinsky W., Wahl M., Bosse O., Thureau K.: Perivascular potassium and pH as determinants of local pial arterial diameter in cats. A microapplication study, *Circ Res* 31 (1972) 240-247
- (58) Kwong K.K., Belliveau J.W., Chesler D.A., Goldberg I.E.: Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation, *Proc Natl Acad Sci USA* 89 (1992) 5675-5679
- (59) Lagreze H.L., Hartmann A., Anzinger G., Schaub A., Deister A.: Functional cortical interaction patterns in visual perception and visuospatial problem solving, *J Neurol Sci* 114 (1993) 25-35
- (60) Leniger-Follert E., Lübbers D.W.: Behavior of microflow and local PO<sub>2</sub> of the brain cortex during and after direct electrical stimulation. A contribution to the problem of metabolic regulation of microcirculation in the brain, *Pflügers Arch* 366 (1976) 39-44
- (61) Lindauer U., Villringer A., Dirnagel U.: Charakterisation of CBF response to somatosensory stimulation: Model and influence of anaesthetics, *Am J Physiol* 264 (*Heart Circ. Physiol.* 33) (1993) H1223-H1228
- (62) Lou H.C., Edvinsson L., MacKenzie E.T.: The concept of coupling blood flow to brain function: Revision required?, *Ann Neurol* 22 (1987) 289-297

- (63) Lowitzsch K.: Visuell evozierte Potentiale (VEP), in Lowitzsch K., Hopf H.-C., Buchner H., Claus D. et al. (Hrsg.): Das EP-Buch, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York (2000) 15-59
- (64) Malonek D., Dirnagel U., Lindauer U., Yamada K., et al.: Vascular imprints of neuronal activity: Relationships between the dynamics of cortical blood flow, oxygenation, and volume changes following sensory stimulation, *Proc Natl Acad Sci USA* 94 (1997) 14826-14831
- (65) Markus H.S., Boland M.: "Cognitive activity" monitored by non-invasive measurement of cerebral blood flow velocity and its application to the investigation of cerebral dominance, *Cortex* 28 (1992) 575-581
- (66) Mück-Weymann M., Schweizer J.: Geräusch-evozierte Änderungen der Basilarisdurchblutung, *VASA* 24 (1995) 337-339
- (67) Newell D.W., Aaslid R., Lam A., Mayberg T.S., Winn H.R.: Comparison of flow and velocity during dynamic autoregulation testing in humans, *Stroke* 25 (1994) 793-797
- (68) Ngai Al C., Ko K.R., Morii S., Winn H.R.: Effects of sciatic nerve stimulation on pial arterioles in rats, *Am J Physiol* 254 (*Heart Circ Physiol* 23) (1988) H133-H139
- (69) Niehaus L.: Der Einfluss intrakranieller Läsionen auf visuell evozierte Perfusionsänderungen - eine funktionelle transkraniale dopplersonographische Untersuchung der Arteria cerebri posterior, Medizinische Dissertation, Humboldt-Universität zu Berlin, 1994
- (70) Nishizawa Y., Olsen T.S., Larsen B., Lassen N.A.: Left-Right cortical asymmetries of regional cerebral blood flow during listening to words, *J Neurophysiol* 48 (1982) 458-466
- (71) Njemanze P.C., Gomez C.R., Horenstein S.: Cerebral lateralisation and color perception: A transcranial Doppler study, *Cortex* 28 (1992) 69-75

- (72) Obrist W.D., Thompson H.K. ( jr.), King C.H., Wang H.S.: Determination of regional cerebral blood flow by inhalation of 133-Xenon, *Circ Res* 20 (1967) 124-135
- (73) Ogawa S., Lee T.M., Kay A.R., Tank D.W.: Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation, *Proc Natl Acad Sci USA* 87 (1990) 9868-9872
- (74) Ogawa S., Tank D.W., Menon R., Ellermann J. M., Kim S.-G. et al.: Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: Functional brain mapping with magnetic resonance imaging, *Proc Natl Acad Sci USA* 89 (1992) 5951-5955
- (75) Panczel G., Daffertshofer M., Ries S., Spiegel D., Hennerici M.: Age and stimulus dependency of visually evoked cerebral blood flow responses, *Stroke* 30 (1999) 619-623
- (76) Paulson O.B., Newman E.A.: Does the release of potassium from astrocyte endfeet regulate cerebral blood flow?, *Science* 237 (1987) 896-898
- (77) Phelps M.E., Kuhl D.E., Mazziotta J.C.: Metabolic mapping of the brain's response to visual stimulation: Studies in humans, *Science* 211 (1981a) 1445-1448
- (78) Phelps M.E., Mazziotta J.C., Kuhl D.E., Nuwer M., Packwood J. et al.: Tomographic mapping of human cerebral metabolism: Visual stimulation and deprivation, *Neurology* 31 (1981b) 517-529
- (79) Raichle M.E., Grubb R.L., Gado M.H., Eichling J.O., Ter-Pogossian M.M.: Correlation between regional cerebral blood flow and oxidative metabolism, *Arch Neurol* 33 (1976) 523-526
- (80) Rihs F., Gutbrod K., Steiger H.-J., Sturzenegger M., Mattle H.P.: Determination of cognitive hemispheric dominance by "Stereo" transcranial Doppler sonography, *Stroke* 26 (1995) 70-73
- (81) Ringelstein E.B., Kahlscheuer B., Niggemeyer E., Otis S.M.: Transcranial Dopplersonography: Anatomical landmarks and normal velocity values, *Ultrasound Med Biol* 16 (1990) 745-761

- (82) Risberg J., Ingvar D.H.: Regional changes in cerebral blood volume during mental activity, *Exp Brain Res* 5 (1968) 72-78
- (83) Risberg J., Halsey J.H., Wills E.L., Wilson E.M.: Hemispheric specialization in normal man studied by bilateral measurements of the regional cerebral blood flow - A study with the <sup>133</sup>Xe-Inhalation technique, *Brain* 98 (1975) 511-524
- (84) Rosenkranz K., Langer R., Felix R.: Transkranielle Dopplersonographie, Normwerte und und physiologische Veränderungen, *Fortschr Röntgenstr* 152 (1990) 321-326
- (85) Schnittger C., Johannes S., Münte T.M.: Transcranial Doppler assessment of cerebral blood flow velocity during visual spatial selective attention in humans, *Neurosci Letters* 214 (1996) 41-44
- (86) Schnittger C., Johannes S., Arnavaz A., Münte T.F.: Blood flow velocity changes in the middle cerebral artery induced by processing of hierarchical visual stimuli, *Neuropsychologia* 35 (1997) 1181-1184
- (87) Silvestrini M., Caltagirone C., Cupini L.M., Matteis M. et al.: Activation of healthy hemisphere in poststroke recovery. A transcranial Doppler study, *Stroke* 24 (1993) 1673-1677
- (88) Silvestrini M., Cupini L.M., Matteis M., Troisi E., Caltagirone C.: Bilateral simultaneous assessment of cerebral flow velocity during mental activity, *J Cereb Blood Flow Metab* 14 (1994) 643-648
- (89) Silvestrini M., Troisi E., Matteis M., Cupini L.M., Caltagirone C.: Involvement of the healthy hemisphere in recovery from aphasia and motor deficit in patients with cortical ischemic infarction: A transcranial Doppler study, *Neurology* 45 (1995) 1815-1820
- (90) Sitzer M., Diehl R.R., Hennerici M.: Visually evoked cerebral blood flow responses. Normal and pathological conditions, *J Neuroimag* 2 (1992) 65-70
- (91) Sokoloff L.: Relationships among local functional activity, energy metabolism, and blood flow in the central nervous system, *Fed Proc* 40 (1981) 2311-2316

- (92) Sorteberg W., Lindegaard K.-F., Rootwelt K. et al.: Blood velocity and regional blood flow in defined cerebral artery systems, *Acta Neurochir* 97 (1989) 47-52
- (93) Sturzenegger M., Newell D.W., Aaslid R.: Visually evoked blood flow response assessed by simultaneous two-channel transcranial Doppler using flow velocity averaging, *Stroke* 27 (1996) 2256-2261
- (94) Thie A., Carvajal-Lizano M., Schlichting U., Spitzer K., Kunze K.: Multimodal tests of cerebrovascular reactivity in migraine: a transcranial Doppler study, *J Neurol* 239 (1992) 338-342
- (95) Tiecks F.P., Planck J., Haberl R.L., Brandt T.: Reduction in posterior cerebral artery blood flow velocity during caloric vestibular stimulation, *J Cereb Blood Flow Metab* 16 (1996) 1379-1382
- (96) Tiecks F.P., Haberl R.L., Newell D.W.: Temporal patterns of evoked cerebral blood flow during reading, *J Cereb Blood Flow Metab* 18 (1998) 735-741
- (97) Urban P.P., Allardt A., Tettenborn B., Hopf H.C., et al.: Photoreactive flow changes in the posterior cerebral artery in control subjects and patients with occipital lobe infarction, *Stroke* 26 (1995) 1817-1819
- (98) Valdueza J.M., Schultz M., Harms L., Einhüpl K.M.: Venous transcranial Doppler ultrasound monitoring in acute dural sinus thrombosis. Report of two cases, *Stroke* 26 (1995) 1196-1199
- (99) Valdueza J.M., Schmierer K., Mehraïn S., Einhüpl K.M.: Assessment of normal flow velocity in basal veins. A transcranial Doppler ultrasound study, *Stroke* 27 (1996) 1221-1225
- (100) van der Zwan A., Hillen B.: Review of the variability of the territories of the major cerebral arteries, *Stroke* 22 (1991) 1078-1084
- (101) van der Zwan A., Hillen B., Tulleken C.A.F., Dujovny M., Dragovic L.: Variability of the territories of the major cerebral arteries, *J Neurosurg* 77 (1992) 927-940

- (102) Varnadore A.E., Roberts A.E., McKinney W.M.: Modulations in cerebral hemodynamics under three response requirements while solving language-based problems. A transcranial Doppler study, *Neuropsychologia* 35 (1997) 1209-1214
- (103) von Maravich M., Kessler Ch., Böhning A., Spelsberg B., Kömpf D.: Visual stimuli and posterior cerebral artery blood flow, *J Neurol* 239 (*Suppl* 3) (1992) S24
- (104) Vogel P.: Die Bedeutung evozierter Hirnpotentiale für die neurologische Diagnostik, *Nervenarzt* 52 (1981) 565-573
- (105) von Reutern G.-M., Büdingen H.J., Hennerici M., Freund H.-J.: Diagnose und Differenzierung von Stenosen und Verschlüssen der A. carotis mit der Doppler-Sonographie, *Arch Psychiat Nervenkr* 22 (1976) 191-207
- (106) Wenzel R., Bartenstein P., Dieterich M., Danek A., Weindl A., et al.: Deactivation of human visual cortex during involuntary ocular oscillations. A PET activation study, *Brain* 119 (1996) 101-110
- (107) Widder B.: Intrakranielle Dopplersonographie, in: *Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien*, 4. Aufl., Springer-Verlag Berlin Heidelberg (1995) 161-174
- (108) Wittich I., Klingelhöfer J., Matzander G., Conrad B.: Influence of visual stimuli on the dynamics of reactive perfusion changes in the posterior cerebral artery territory, *J Neurol* 239 (*Suppl.*) (1992) S9
- (109) Wittich I.: Zur Dynamik evozierter Perfusionsänderungen im P2-Segment der A. cerebri posterior, Medizinische Dissertation, Technische Universität München, 1996

## **Lebenslauf**

### **Persönliche Daten**

Name: Guhr  
Vorname: Susanne  
geboren am: 26.09.1975  
in: Magdeburg  
Familienstand: ledig

### **Schulbildung**

1982-1990: Polytechnische Oberschule „Tamara-Bunke“, Magdeburg  
1990-1994: „Humboldt-Gymnasium“, Magdeburg  
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

### **Hochschulbildung**

1994: Immatrikulation im Studiengang Humanmedizin an der Humboldt-Universität zu Berlin  
1996: Ärztliche Vorprüfung  
1997: 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
1999: 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
2000: 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

### **Praktisches Jahr**

1999-2000: Neurologie (Charité Berlin, Campus Mitte)  
Chirurgie (Jüdisches Krankenhaus, Berlin, Royal Orthopedic Hospital, Birmingham)  
Innere Medizin (Krankenhaus im Friedrichshain, Berlin)

### **Berufsausbildung**

Seit 01.05.2001 ÄiP an der Klinik für Neurologie der „Otto-von-Guericke-Universität“, Magdeburg

### **Erklärung an Eides Statt**

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass die vorliegende Dissertation von mir selbst und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst wurde. Sie stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar, die benutzten Hilfsmittel und die Literatur sind vollständig angegeben.

## **Danksagung**

Meinen Eltern danke ich für ihre moralische und finanzielle Unterstützung während des Studiums und der Arbeit an der Dissertation.

Herrn PD Dr. Valdueza danke ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Beratung und Betreuung der Doktorarbeit.

Frau Siebert danke ich für die statistische Beratung.

Des weiteren danke ich allen, die sich als Probanden zur Verfügung gestellt haben und die mit ihrer Kooperation einen wesentlichen Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit geleistet haben.

Besonders danke ich auch all meinen Freunden, die mich mit Rat und Tat unterstützt und mir Mut gemacht haben.