

**Der Einfluss der COPD auf die Neurovaskuläre Kopplung:
eine simultane Doppler-EEG-Studie**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Steinmann, Anna Annette
aus Würzburg

Gießen
2015

Aus der Klinik für Neurologie
der Justus-Liebig-Universität
Abteilung für Neurologie
Standort Gießen

Gutachter: Prof. Dr. B. Rosengarten

Gutachter: Prof. Dr. M. Schlamann

Tag der Disputation: 16.03.2016

Für meine Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS.....	I
1.) EINLEITUNG.....	1
1.1) Definition der COD.....	1
1.2) Epidemiologie.....	1
1.3) Ätiologie.....	2
1.4) Diagnostik.....	2
1.5) Pathogenese und Klinik der COPD.....	3
1.6) Systemische Auswirkungen der COPD.....	7
1.7) Das Prinzip der neurovaskulären Kopplung.....	10
1.8) Fragestellung.....	11
2.) PATIENTEN UND UNTERSUCHUNGSMETHODEN.....	13
2.1) Antrag an die Ethikkommission.....	13
2.2) Auswahl des Patientenkollektivs.....	13
2.2.1) Klinisch relevante Daten.....	15
2.2.2) NO-Messung.....	15
2.3) Untersuchungsmethoden.....	16
2.3.1) Allgemeines zur transkraniellen Doppler-EEG-Technik.....	16
2.3.2) Untersuchung der Patienten mittels transkranieller Dopplersonographie.....	16
2.3.3) Elektroenzephalographie.....	18
2.3.4) Stimulationsparadigma.....	20
2.4) Ablauf der Untersuchung.....	21
2.5) Analyse der Daten.....	22
2.5.1) Vaskuläre Daten.....	23
2.5.2) Neuronale Daten.....	24
2.6) Angewandte Statistik.....	25
3.) ERGEBNISSE.....	26

3.1) Patientenkollektiv- demographische und klinische Parameter	26
3.2) Visuell evozierte Potentiale	33
3.3) Evozierte Flussgeschwindigkeiten	34
4.) DISKUSSION	37
4.1) Ergebnisdiskussion	38
4.1.1) Diskussion der klinischen Untersuchungsergebnisse	39
4.1.2) Neurofunktionelle Daten	40
4.1.3) Neurovaskuläre Daten	41
4.2.) Methodendiskussion	45
4.3) Schlussfolgerung und Ausblick	49
5.) ZUSAMMENFASSUNG	51
6.) SUMMARY	53
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	V
TABELLENVERZEICHNIS	VI
LITERATURVERZEICHNIS	VII
PUBLIKATIONSVERZEICHNIS	XVII
EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	XVIII
DANKSAGUNG	XIX
LEBENS LAUF	XX

1.) Einleitung

1.1) Definition der COPD

Laut der American Thoracic Society und der European Respiratory Society ist die COPD als eine vermeid- und behandelbare Erkrankung definiert, welche durch eine nicht vollständig reversible Atemwegsobstruktion gekennzeichnet ist (Celli & MacNee, 2004). Diese ist progredient und von einer überschießenden inflammatorischen Reaktion der Lunge auf schädliche Partikel und Gase begleitet, welche in erster Linie durch Zigarettenrauch generiert werden. Obwohl die COPD die Lungen betrifft, verursacht diese auch signifikante systemische Konsequenzen (Celli & MacNee, 2004). Die Atemwegsobstruktion wird sowohl durch die obstruktive Bronchiolitis, welche die kleinen Atemwege betrifft, als auch durch die Zerstörung des Lungenparenchyms mit daraus folgender Entstehung eines Emphysems verursacht (Vestbo und Mitarbeiter, 2013).

1.2) Epidemiologie

Die COPD stellt eine häufige Ursache für Morbidität und Mortalität dar (Vestbo und Mitarbeiter, 2013). Weltweit steht diese Erkrankung als Todesursache an vierter Stelle. Für die nächsten Jahre ist eine weitere Zunahme der Prävalenz, Morbidität und Mortalität zu erwarten, so dass die COPD im Jahr 2020 den dritten Platz der häufigsten Todesursachen einnehmen wird (Vestbo und Mitarbeiter, 2013). Bezüglich der Krankheitsfolgen wird diese vom 12. auf den 5. Platz aufsteigen. Die Krankheitsfolgen werden aus den sogenannten „DALYs“ berechnet: Disability adjusted life years, also Jahre, die mit einer schwergradigen Behinderung gelebt wurden und aus der Summe der Jahre, die durch vorzeitigen Tod verloren gegangen sind (Cohen 2000)(Lopez & Murray 1998). Die Erkrankung tritt selten vor dem 40. Lebensjahr auf, jedoch mit einer steigenden Prävalenz zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr (Pleis & Lethbridge-Cejku 2007). Insbesondere beim weiblichen Geschlecht hat die Mortalität bezüglich der COPD innerhalb von 20 Jahren stark zugenommen. An den Folgen der Erkrankung starben im Jahr 2000 56,7 Frauen bezogen auf 100000 im Vergleich zu 20,1 von 100000 im Jahr 1980. Beim männlichen Geschlecht entstand im Gegensatz hierzu lediglich einen Anstieg von 73,0 auf 82,6 von 100000 (Mannino und Mitarbeiter, 2002).

1.3) Ätiologie

Es existieren verschiedene Ursachen, die die Entwicklung einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung begünstigen. Hierbei kann zwischen endogenen und exogenen Noxen unterschieden werden (Celli & MacNee, 2004). Zu den endogenen Risikofaktoren zählen wenig beeinflussbare Parameter, wie beispielsweise das Geschlecht, eine Hyperreagibilität der Atemwege und eine genetische Disposition. Exogene Noxen, welche zum Teil modifiziert werden können, stellen zum Beispiel der sozioökonomische Status, Umweltverschmutzung, die Schadstoffbelastung am Arbeitsplatz und von allem an erster Stelle Tabakrauch dar (Fletcher & Peto 1977) (Calverley 2001). Der Konsum von Zigaretten ist weltweit die häufigste Ursache für die Entwicklung einer COPD. Allerdings bestehen auch zahlreiche andere Partikel, welche je nach Größe und Zusammensetzung zusätzlich ein Risiko für diese Erkrankung darstellen. So wirken beispielsweise neben dem Tabakrauch auch die Luftverschmutzung am Arbeitsplatz sowie die Innen- und Außenluftbelastung wahrscheinlich additiv und erhöhen auf diese Weise das Risiko einer Person eine COPD zu entwickeln (Celli & MacNee, 2004). Die Erkenntnis, dass Passivrauchen die Gesundheit ebenfalls stark beeinträchtigen kann, hat in den letzten Jahren zu einer deutlichen Einschränkung der Raucherlaubnis in öffentlichen Gebäuden geführt.

1.4) Diagnostik

Ein wichtiges Symptom der COPD stellt die progrediente Belastungsdyspnoe dar. Allerdings empfinden Patienten mit einer leicht- oder sogar mittelgradigen COPD diese häufig nicht als belastend, da die Dyspnoe durch körperliche Schonung vermieden werden kann (Vogelmeier und Mitarbeiter, 2007). Um eine frühzeitige Diagnose der Erkrankung zu garantieren, ist es deshalb wichtig bei jedem Patienten, der über die folgenden Symptome berichtet, an eine COPD zu denken:

- Dyspnoe: typischerweise ist diese persistierend, bei Anstrengung verstärkt und nimmt mit fortschreitender Erkrankung zu.
- Chronischer Husten: möglicherweise tritt dieser lediglich intermittierend auf und kann auch unproduktiv sein.

- Chronischer Auswurf: jede Art chronischer Produktion von Sputum kann auf eine COPD hinweisen.
- Exposition gegenüber Risikofaktoren: Tabakrauch, Rauch- und Chemikalienbelastung am Arbeitsplatz und Rauchexposition in häuslicher Umgebung durch Heizbrennstoffe stellen häufige Ursachen dar (Vestbo und Mitarbeiter 2013).

Die Untersuchung der Wahl zur Verifizierung der Erkrankung ist die Spirometrie, welche nach Inhalation einer ausreichenden Dosis eines kurz wirkenden Bronchodilatators durchgeführt werden sollte, um falsch positive Ergebnisse, zum Beispiel durch das Vorliegen einer Asthmaerkrankung, auszuschließen (Vestbo und Mitarbeiter, 2013). Die Spirometrie gilt als ausreichend objektiv und leicht wiederholbar. Zur Abgrenzung eines Lungenemphysems, einer chronischen nicht obstruktiven Bronchitis sowie zur Differenzierung anderer Ursachen der Atemnot kommt die Ganzkörperplethysmographie sowie die Messung der CO-Diffusionskapazität in Form der Single Breath Methode (DLCOC SB) und des Transferkoeffizienten (DLCOC/VA) zum Einsatz. Um die Obstruktion zu verifizieren, sollten das forcierte Einsekundenvolumen als Einsekundenkapazität (FEV1), die forcierte Vitalkapazität (FVC) und das Verhältnis FEV1/FVC bestimmt werden. Ein Verhältnis der FEV1 zur FVC $< 0,7$ nach Inhalation eines Bronchodilatators bestätigt den Verdacht einer Atemwegsobstruktion und damit einer COPD. Eine Blutgasanalyse in Ruhe und eventuell unter Belastung sowie die Messung einer Sechs-Minuten-Gehstrecke sind bei Vorliegen einer deutlich verminderten FEV1, starker Belastungsdyspnoe und klinischen Zeichen einer Rechtsherzbelastung indiziert (Vogelmeier und Mitarbeiter, 2007).

1.5) Pathogenese und Klinik der COPD

Im Rahmen der Erkrankung kommt es zu pathologischen Veränderungen in verschiedenen Bereichen der Lungen. Betroffen werden die zentralen und peripheren Atemwege, das Lungenparenchym sowie die pulmonalen Blutgefäße (Peinado und Mitarbeiter, 1999)(Rennard 1999). Wie schon beschrieben stellt Zigarettenrauch den Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer COPD dar. Bei allen Rauchern wird hierdurch eine inflammatorische Reaktion hervorgerufen, welche aus noch nicht bekannten Gründen bei manchen Rauchern aber deutlich verstärkt abläuft und so zur

Entstehung der Erkrankung führt. Die inflammatorische Reaktion führt zum Anstieg insbesondere der CD8+ T-Lymphozyten, Makrophagen und Neutrophilen, welche mit dem Grad der Atemwegsobstruktion positiv korrelieren (Saetta und Mitarbeiter, 1998)(Peinado und Mitarbeiter, 1999). Neben der Inflammation spielt außerdem ein Ungleichgewicht von Proteinasen und Antiproteinase eine wichtige Rolle in der Pathogenese der COPD. Die Inflammation sowie der Zigarettenrauch selbst bewirken eine Inaktivierung oder verminderte Produktion von Antiproteinase bei gleichzeitig vermehrter Aktivierung oder Produktion von Proteasen. Dies zieht schließlich eine Destruktion des Lungenparenchyms nach sich und führt letztlich zur Entstehung eines Emphysems (Vestbo und Mitarbeiter, 2013). Das Lungenemphysem ist definiert als irreversible Erweiterung der Atemwege distal der Bronchioli Terminales (American Thoracic Society 1995b). Man unterscheidet zwischen einem zentrilobulären und panlobulären Emphysem. Zur Entwicklung eines panlobulären Emphysems führt in erster Linie ein Mangel an $\alpha 1$ - Antitrypsin. Dieses entsteht hauptsächlich in den unteren Teilen der Lungen und führt zur Zerstörung des gesamten Acinus. Das zentrilobuläre Emphysem stellt das typische Emphysem im Rahmen einer chronisch obstruktiven Bronchitis dar. Es betrifft vor allem die Oberlappen der Lungen und führt zur Dilatation und Zerstörung der Bronchioli Respiratorii (Kim und Mitarbeiter, 1991).

Ferner entsteht im Rahmen der Krankheit oxidativer Stress, welcher zusätzlich zur Progression der Erkrankung beiträgt. Zum einen bedingt dieser eine verstärkte Genexpression, beispielsweise durch Aktivierung von Transkriptionsfaktoren. Zum anderen führt die Oxidation von verschiedenen Molekülen zur Dysfunktion oder zum Tod von Zellen, zur Aktivierung von Proteasen oder zur Inaktivierung von Antioxidantien und außerdem zur Zerstörung der extrazellulären Matrix (MacNee & Rahman 2001). Durch diese Faktoren wird schließlich die weitere Progression der Erkrankung noch vorangetrieben. Schon recht bald im Verlauf der COPD tritt eine ciliäre Dysfunktion und eine vermehrte Schleimproduktion auf. Erstere wird durch Plattenepithelmetaplasie der epithelialen Zellen hervorgerufen, letztere durch vermehrte Stimulation von vergrößerten Drüsenzellen, was schließlich eine Schleimhypersekretion nach sich zieht (American Thoracic Society and European Respiratory Society 2004). Ein charakteristisches Kennzeichen der COPD ist außerdem die expiratorische Atemwegsobstruktion, welche weitestgehend irreversibel ist. Diese wird hauptsächlich durch Fibrosierung und Stenosierung der kleinen Atemwege mit einem Durchmesser von unter 2mm verursacht (Matsuba und Mitarbeiter, 1989). Im weiteren Verlauf der

Erkrankung entsteht ferner eine Beeinträchtigung des Gasaustausches (American Thoracic Society and European Respiratory Society 2004) (Rodriguez-Roisin & MacNee, 1998). In erster Linie ist diese durch eine Veränderung des Ventilations-Perfusionsverhältnisses bedingt und führt zu arterieller Hypoxämie mit möglicher Hyperkapnie. In einem sehr fortgeschrittenen Stadium entwickelt sich durch hypoxische Vasokonstriktion der pulmonalen Gefäße schließlich eine pulmonale Hypertonie (American Thoracic Society and European Respiratory Society 2004). Schließlich kann in frühen wie auch in späten Stadien der Erkrankung eine endotheliale Dysfunktion entstehen, welche letztendlich zur veränderten Freisetzung von vasoaktiven Mediatoren, wie zum Beispiel NO führt. Die Produktion der endothelialen NO- Synthase in den Pulmonalarterien kann bereits bei Patienten in einem milden Stadium der COPD reduziert sein (Peinado und Mitarbeiter, 1998). Darüber hinaus ist bei Rauchern mit oder auch ohne Atemwegsobstruktion die Expression dieses Enzyms hier vermindert (Barberà und Mitarbeiter, 2001). Virale oder bakterielle Infektionen bergen schließlich die Gefahr einer Exazerbation der Erkrankung, welche jedoch auch durch Außenluftbelastung oder weitere nicht bekannte Faktoren hervorgerufen werden kann. Im Rahmen dieser entsteht vermehrte Dyspnoe, eine Zunahme der Obstruktion mit Anstieg des Residualvolumens und der Überblähung sowie einer gesteigerten Inflammation (Vestbo und Mitarbeiter, 2013). Insgesamt zeigt die COPD einen progressiven Verlauf mit zunehmender Verschlechterung der Lungenfunktion (Mannino 2011), wobei die Abnahme der FEV1 indirekt proportional zum GOLD-Stadium ist. Diese beträgt bei GOLD 2 und 3 zwischen 47 und 79 ml/Jahr, bzw. 56 und 59 ml/Jahr. Im Stadium GOLD 4 macht diese weniger als 35ml/Jahr aus (Tantucci & Modina 2012).

Typische Symptome der Erkrankung sind Sputum, Husten und Dyspnoe. Der Auswurf ist von zähflüssiger Konsistenz, in der Regel zunächst morgens und besteht bei fortschreitender Erkrankung den ganzen Tag (American Thoracic Society 1995b). Bei einer Veränderung der Farbe oder des Volumens des Auswurfs sollte an eine infektiöse Exazerbation gedacht werden. Zu meist produktivem Husten kommt es anfangs vor allem am Morgen verstärkt. Bei Krankheitsprogression existiert dieser schließlich den gesamten Tag, jedoch selten in der Nacht. Atemnot tritt zu Beginn lediglich unter Belastung auf und kann durch Vermeidung anstrengender Tätigkeiten, wie bergauf gehen oder Treppensteigen, umgangen werden. Die Dyspnoe ist progressiv und besteht

im weiteren Verlauf der Krankheit schon bei kleinsten Anstrengungen oder in Ruhe (American Thoracic Society and European Respiratory Society 2004).

Zur Erfassung der Krankheitsschwere eignet sich zum einen die Klassifikation der Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD-Klassifikation). Mittels dieser wird die COPD in vier Stadien mit den Schweregraden leicht, mittel, schwer, sehr schwer unterteilt, welche sich aus dem Grad der Atemwegsobstruktion jeweils als Prozent vom Sollwert ergeben. Wie bereits erläutert kann eine COPD bei einem Verhältnis der FEV1 zur FVC $< 70\%$ nach Inhalation eines kurz wirkenden Bronchodilatators diagnostiziert werden. GOLD I ist hierbei definiert als FEV1/FVC $< 70\%$ mit einer FEV1 $> 80\%$ des Sollwerts. Im Stadium GOLD II beträgt das Verhältnis FEV1/FVC $< 70\%$ bei einer FEV1 von 50-80%, GOLD III fordert eine FEV1/FVC $< 70\%$ mit einer FEV1 von 30-50%, im Stadium GOLD IV besteht schließlich eine FEV1/FVC $< 70\%$ bei einer FEV1 $< 30\%$. Insgesamt steigt mit zunehmender Atemwegsobstruktion das Risiko der Exacerbationen und somit der Mortalität der Patienten (Vestbo und Mitarbeiter, 2013). Die GOLD-Klassifikation birgt jedoch auch Mängel. Die FEV1 ist abhängig von der Mitarbeit der Patienten, so dass diese vor allem bei älteren Menschen mit weniger Kraft an Aussagestärke verliert. So kann zum Anderen die Beurteilung der Krankheitsschwere mit dem BODE-Index erfolgen. Dieser ist ein multidimensionaler Wert, der relativ leicht zu erfassen ist. Neben der FEV1 fließen in die Bestimmung dieses Index weitere Parameter mit ein, so dass dieser einen guten Prädiktor für das Mortalitätsrisiko aufgrund von respiratorischen sowie systemischen Ursachen darstellt (Celli und Mitarbeiter 2004). Für die Berechnung dieses Scores werden der B: Body Mass Index, der Grad der O: Obstruktion, gemessen durch das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde (FEV1), die D: Dyspnoe, das heißt die objektive Atemnot des Patienten und die E- exercise capacity in Form des six minute walk miteinbezogen. Für jeden Parameter werden 0-3 Punkte vergeben. Lediglich für den BMI existiert nur 0 oder 1 Punkt, je nach dessen Wert über oder unter 21, so dass maximal eine Punktzahl von 10 erreicht werden kann. Je höher die Punktzahl, desto schwerer betroffen ist der Patient (Celli und Mitarbeiter, 2004).

1.6) Systemische Auswirkungen der COPD

Die COPD betrifft nicht nur die Lungen. Im Rahmen der Erkrankung kommt es zu einer generellen Inflammation, welche schließlich auch systemische Konsequenzen hervorruft. Der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung einer systemischen Inflammation stellt das Rauchen von Zigaretten dar, welches nicht nur Effekte auf Atemwege und Lungen, sondern auf den gesamten Organismus verursacht. Rauchen bewirkt eine systemische humorale und zelluläre Inflammation, erhöht das thrombogene Risiko und ruft erhebliche Veränderungen der endothelialen und vasomotorischen Funktionen sowie systemischen oxidativen Stress hervor (Yanbaeva und Mitarbeiter, 2007).

Neurohumorale Veränderungen treten bei COPD-Patienten gehäuft auf. Es konnte gezeigt werden, dass Individuen mit einer respiratorischen Beeinträchtigung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine signifikant gesteigerte Aktivität des peripheren sympathischen Nervensystems aufweisen. Diese ist je höher, desto niedriger die Oxyhämoglobinsättigung ist (Sakamaki 1999). Ferner stellen Gewichtsverlust und Kachexie häufige Symptome der Erkrankung dar. Mit zunehmender Schwere treten diese vermehrt auf, so dass bei Patienten mit schwerer COPD in 50% der Fälle eine deutliche Gewichtsabnahme festzustellen ist (Creutzberg und Mitarbeiter, 1998). Mit fortschreitender Krankheitsschwere beobachtet man außerdem eine zunehmende Muskelschwäche und verminderte Belastbarkeit der Patienten, was auf einen Verlust der Skelettmuskelmasse zurückzuführen ist (Schols 2000) und unabhängig von klassischen Symptomen der COPD weiter zur Krankheitsprogression beiträgt (Marquis und Mitarbeiter, 2002). Im Rahmen der Erkrankung kommt es weiterhin zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Die Diagnose und klassischen Symptome der COPD sowie die verminderte FEV1 stellen unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung eines solchen dar. Schon bei einem kleinen Rückgang der FEV1 von 10% steigt das Risiko hierfür um 30 %. Eine erhöhte Gefäßsteifigkeit der großen Arterien führt ferner zu Hypertonus und somit zu einem erhöhten Risiko einer kardialen Ischämie (Mills und Mitarbeiter, 2008). Bei Patienten mit leichter bis mäßiger COPD führen kardiovaskuläre Erkrankungen zu 40-50% der Krankenhausaufenthalte und stellen so die Hauptursache aller Krankenhauseinweisungen dar. Ferner sind diese nach dem Lungenkrebs die zweithäufigste Todesursache und verantwortlich für 25% aller Todesfälle (Anthonisen und Mitarbeiter, 1994). Schließlich wirken sich die

systemischen Effekte der COPD auch auf das Nervensystem aus. Im Verlauf der Erkrankung wird eine erhöhte Inzidenz peripherer Neuropathie beobachtet (Oncel und Mitarbeiter, 2010), wobei der Schweregrad der Neuropathie mit dem Grad der Hypoxie korreliert (Ozge und Mitarbeiter, 2001). Insbesondere bei älteren weiblichen COPD-Patienten treten außerdem begleitend psychische Probleme wie Depressionen vermehrt auf (Isoaho und Mitarbeiter, 1995), welche signifikant längere Krankenhausaufenthalte sowie ein erhöhtes Sterberisiko bewirken (Ng und Mitarbeiter, 2007). Es konnte ferner gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen dem BODE-Score und der Depressivität besteht. Je höher der Score, desto höher die Wahrscheinlichkeit einer Depression (Al-shair und Mitarbeiter, 2009). Ein weiteres häufiges Symptom bei COPD-Patienten stellt die Fatigue dar, welche oft im Rahmen chronischer und Krebs-Erkrankungen beobachtet wird (Ream & Richardson 1996)(Ream & Richardson 1997). Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit chronischen Erkrankungen wie Diabetes, Asthma, Rheumatoider Arthritis und Herzinsuffizienz weisen COPD-Patienten ein häufigeres Vorkommen, eine längere Dauer und schwerere Betroffenheit der Fatigue auf (Theander & Unosson 2004).

Außerdem werden im Rahmen der Erkrankung Veränderungen der cerebralen Durchblutung beobachtet. Mittels einer Single Photon Emission Computerthomographie (SPECT) – Untersuchung wurde die Perfusion verschiedener „Regions of Interest“ (ROI) geprüft. Hiermit konnte gezeigt werden, dass COPD-Patienten je nach Schwere der Erkrankung in spezifischen Bereichen des Cerebrums eine Verminderung der Durchblutung aufweisen. Stabile hypoxische COPD-Patienten wiesen eine deutlicher reduzierte Perfusion auf als stabile nicht hypoxische Patienten. Dabei zeigte sich bei den hypoxischen Individuen eine geringere Perfusion frontal beidseits sowie parietal, während bei nicht hypoxischen Personen die Durchblutung lediglich links frontal vermindert war (Ortapamuk & Naldoken 2006). Eine weitere Untersuchung der cerebralen Perfusion sowie der kognitiven Leistungen, ebenfalls mittels SPECT, von Alzheimer und COPD-Patienten konnte Parallelen zwischen diesen beiden Krankheitsbildern darlegen (Incalzi und Mitarbeiter, 2003). Insgesamt zeigten Alzheimerpatienten im Vergleich zu hypoxischen COPD-Patienten eine signifikante Verminderung der Durchblutung in lediglich drei ROIs. Letztere besaßen nur in assoziativen Arealen einen signifikant höheren Durchblutungsindex, wobei bei der frontalen Perfusion fast kein Unterschied feststellbar war. Verglichen mit nicht

hypoxischen COPD-Patienten ergab sich bei Individuen mit Alzheimer in acht ROIs ein Unterschied bezüglich der Durchblutung. Die signifikantesten Differenzen zeigten sich hierbei insbesondere in assoziativen Arealen sowie auch im medialen okzipitalen Bereich (Incalzi und Mitarbeiter, 2003). Mit zunehmender Krankheitschwere weisen COPD-Patienten ferner häufig kognitive Einschränkungen auf, was die Compliance bezüglich des Umgangs mit der Erkrankung beeinträchtigen und auf diese Weise zu gesundheitlichen Konsequenzen für die Patienten führen kann. Insbesondere im Falle einer fortgeschrittenen Erkrankung sind diese oft angehalten einen komplexen Therapieplan zu befolgen, wozu uneingeschränkte kognitive Fähigkeiten nötig sind (Hung und Mitarbeiter, 2009). Im Rahmen der Health and Retirement Study, einer internationalen, prospektiven, alle zwei Jahre stattfindenden Untersuchung von über 50 Jahre alten Amerikanern, wurde im Jahr 1996 ein Kognitionstest mit 35 Punkten durchgeführt, welcher mindestens einmal pro Patient im Jahr 1998, 2000 oder 2002 wiederholt wurde. Der Schweregrad der COPD wurde nach der Einschränkung der körperlichen Aktivität und dem Gebrauch einer Sauerstofftherapie beurteilt. Patienten mit schwerer COPD zeigten einen Abfall von 1,1 Punkten, während solche mit nicht schwerer COPD beim zweiten Test um 0,9 Punkte schlechter abschnitten. Individuen ohne COPD wiesen einen Abfall von 0,7 Punkten auf (Hung und Mitarbeiter, 2009). Weitere Studien konnten außerdem einen positiven Zusammenhang zwischen der FEV1 und kognitiven Fähigkeiten darlegen, wobei hier nicht speziell COPD-Patienten untersucht wurden (Hung und Mitarbeiter, 2009). Andere wiederum haben gezeigt, dass die kognitiven Einschränkungen nicht mit der FEV1, sondern mit der O₂ Sättigung korrelieren. Das Risiko einer kognitiven Einschränkung steht demnach in einem nicht linearen Zusammenhang mit der fallenden Sauerstoff-Sättigung, wobei eine niedrige O₂ Sättigung < 88% mit einem Odds Ratio von 5,45 im 95% Konfidenzintervall stark mit kognitiver Einschränkung assoziiert ist (Thakur und Mitarbeiter, 2010). Der Vergleich hypoxischer mit nicht hypoxischen COPD-Patienten ergab, dass Personen mit moderater COPD ohne Hypoxie lediglich eine signifikant schlechtere Leistung im verbalen Erinnerungsvermögen besaßen, während hypoxische Individuen zusätzlich beim Aufmerksamkeitsvermögen sowie dem verzögerten Abruf einen deutlichen Abfall aufwiesen. Dieses Ergebnis korreliert gut mit der vorher genannten veränderten cerebralen Durchblutung in frontalen und parietalen Bereichen, da diese die genannten Funktionen repräsentieren (Ortapamuk & Naldoken 2006). Eine weitere Studie konnte außerdem darstellen, dass verglichen mit einer niedrigen Sauerstoffsättigung,

insbesondere Hyperkapnie sogar doppelt so hoch mit kognitiven Einschränkungen, wie komplexer Aufmerksamkeit sowie dem Kurz- und Langzeitgedächtnis korreliert. Je niedriger die O₂-, vielmehr je höher die CO₂-Sättigung des Patienten, desto schlechtere Ergebnisse fanden sich in den genannten neuropsychologischen Tests (Stuss und Mitarbeiter, 1997). Des Weiteren präsentieren COPD-Patienten auch bei der Bewältigung von anspruchsvolleren kognitiven Aufgaben, wie komplexen motorischen Tätigkeiten oder abstraktem Denken eine Beeinträchtigung (Lisansky & Clough 1996). Zusammenfassend hat sich also bereits in zahlreichen Studien gezeigt, dass im Verlauf der Erkrankung vor allem die Gedächtnisleistung und das Aufmerksamkeitsvermögen betroffen sein können. Ferner finden sich bei COPD-Patienten Veränderungen des cerebralen Metabolismus. Shim und Mitarbeiter konnten zeigen, dass es im Rahmen der Erkrankung insbesondere im Parietallappen zu Abweichungen der Konzentration verschiedener Transmitter kommt, wobei besonders das cholinerge System betroffen ist. Es ist bekannt, dass Cholin einen wichtigen Botenstoff für die Gedächtnisleistung darstellt, so dass dieses Ergebnis gut mit den genannten kognitiven Tests korreliert (Shim und Mitarbeiter, 2001).

1.7) Das Prinzip der neurovaskulären Kopplung:

Der Begriff der neurovaskulären Kopplung beschreibt den Zusammenhang zwischen cerebraler Durchblutung und neuronaler Aktivität. Im Gegensatz zu anderen Organen, wie Leber oder Niere, kann das menschliche Gehirn eine mangelnde Blutversorgung nur schlecht kompensieren, so dass hier schon eine geringe Beeinträchtigung der Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen zellulären Schaden verursacht (Hossmann 1994). Der Blutfluss des menschlichen Gehirns weist regionale Unterschiede auf. Schon im 19. Jahrhundert wusste man, dass ein Anstieg der neuronalen Aktivität eine Steigerung der cerebralen Durchblutung nach sich zieht, ein Mechanismus der heute als „funktionelle Hyperämie“ bezeichnet wird (Roy & Sherrington 1890)(Kuschinsky 1997)(Villringer & Dirnagl 1995). Dieser Vorgang ist räumlich und zeitlich eng begrenzt. Ein Anstieg der Durchblutung lässt sich fast ausschließlich in dem Gebiet des gesteigerten Metabolismus feststellen und ist außerdem auf einen Radius von etwa 250 µm auf der Seite der gesteigerten neuronalen Aktivität limitiert. Dieser wird des Weiteren innerhalb weniger Sekunden nach Beginn der neuronalen Aktivierung beobachtet, was eine rasche Anpassung der Durchblutung an die gesteigerten

Energiebedürfnisse der betroffenen Hirnregionen bewirkt (Iadecola, 1993). Es wird somit deutlich, dass die cerebrale Durchblutung und die neuronale Aktivität in einer engen Beziehung zueinander stehen.

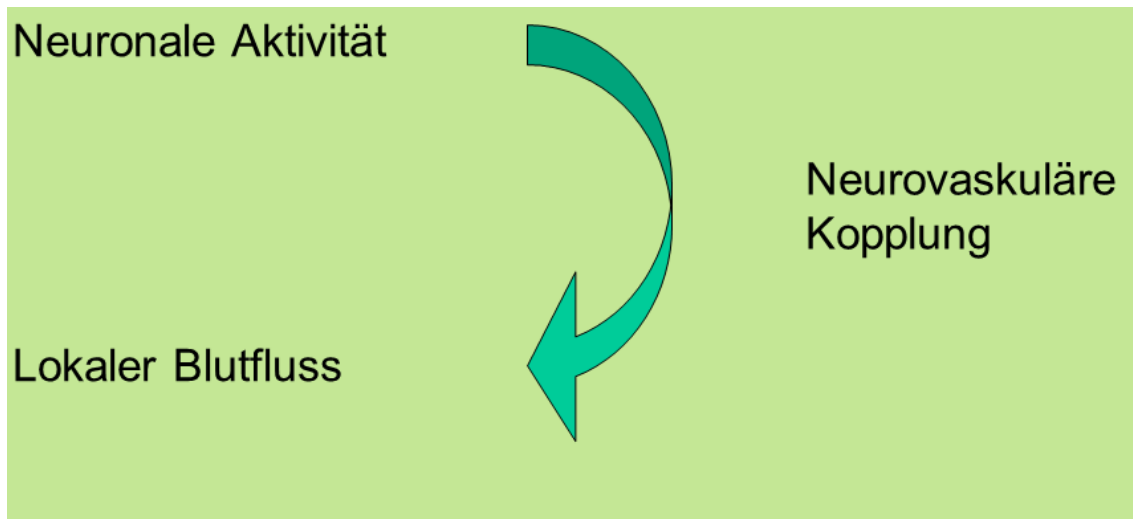


Abb. 1: Schematische Darstellung des Prinzips der Neurovaskulären Kopplung (nach Rosengarten 2010)

1.8) Fragestellung:

Der neueste Stand der Forschung geht davon aus, dass die COPD keine reine Lungenerkrankung ist, sondern als Multisystemerkrankung im Verlauf den gesamten Organismus betrifft. In diesem Rahmen kommt es auch zu cerebralen Veränderungen, wie zum Beispiel einer reduzierten Hirndurchblutung oder kognitiven Einschränkungen. Letztere können sowohl direkt durch neurotoxische Prozesse als auch sekundär durch eine insuffiziente cerebrale Perfusion hervorgerufen werden.

In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, welcher der genannten Mechanismen hierbei im Vordergrund steht. Zwischen der neuronalen Aktivität und der lokalen cerebralen Durchblutung besteht eine feste Beziehung, so dass durch simultane Ableitung der neuronalen Aktivität und der resultierenden Blutflussänderung auf einen Stimulus hin aus dem Vergleich der Ergebnisse Rückschluss auf einen wesentlichen neuronalen oder vaskulären Effekt gezogen werden kann.

Der beschriebene Zusammenhang zwischen cerebraler Durchblutung und neuronaler Aktivität kann sowohl bei cerebralen als auch bei Erkrankungen, welche nicht primär

das Gehirn betreffen, beeinträchtigt sein. Es konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass Alzheimer oder Diabetes eine Änderung der Neurovaskulären Kopplung hervorrufen (Iadecola, 2004)(Rosengarten und Mitarbeiter, 2002). Im Hinblick auf die COPD als Multisystemerkrankung ist es somit möglich, dass diese auch hier gestört ist.

2.) Patienten und Untersuchungsmethoden:

2.1) Antrag an die Ethikkommission:

Die nicht invasive prospektive klinische Studie wurde von der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen geprüft und bewilligt (Ethikkommissionsnummer 26/2010). Die Durchführung erfolgte in Übereinstimmung mit den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki im Jahr 1975.

2.2) Auswahl des Patientenkollektivs:

Für die vorliegende Studie wurden konsekutiv Patienten aus der COPD-Ambulanz der Pneumologischen Klinik des Universitätsklinikums Gießen untersucht. An der Studie nahmen Patienten teil, bei welchen eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung nach den international anerkannten GOLD-Kriterien diagnostiziert wurde (Vestbo und Mitarbeiter, 2013). Auf eine Kontrollgruppe aus gesunden Individuen wurde verzichtet, da diese aufgrund der typischen vaskulären Risikofaktoren und der spezifischen Medikation von COPD-Patienten als nicht geeignet erschienen. Die an der Studie teilnehmenden Individuen wurden nach ihrem BODE-Stadium aufgeteilt. Wir wählten den Bode-Index, da dieser, wie bereits erläutert, einen multidimensionalen Wert darstellt, in den neben respiratorischen auch systemische Parameter einfließen. Um die Anzahl der Gruppen zu reduzieren, wurden die Patienten gemäß ihres BODE-Stadiums in vier Gruppen untergliedert. Je eine Gruppe bildeten BODE 1 und 2, BODE 3 und 4, BODE 5 und 6 sowie BODE 7 bis 10. Individuen, bei denen im weiteren Verlauf der Behandlung oder von Beginn an eine COPD ausgeschlossen wurde, fungierten als Kontrollgruppe BODE 0. Innerhalb der COPD-Patienten wurde außerdem zwischen Individuen mit stabilem und progressivem Verlauf unterschieden. Eine Abnahme der FEV1 von >100ml innerhalb von 12 Monaten wurde nach Ausschluss einer Exazerbation als progressiv angesehen. Des Weiteren erfolgte eine Aufteilung der Probanden in COPD-Patienten mit und ohne Lungenemphysem. Als Kriterium für die Diagnose Emphysem fungierten die Werte der Totalen Lungkapazität (TLC) und des Reservevolumens (RV). Außerdem die Diffusionskapazität, gemessen nach der Single Breath Methode (DLCO SB) sowie der Transferkoeffizient (DLCO/VA). Für die Zuordnung zur Gruppe der Patienten mit Emphysem wurde eine Zunahme der TLC auf >100% und des RV auf >190%, sowie eine Abnahme der DLCO SB und DLCO/VA auf

<40% gefordert. Die Manifestation eines Emphysems zeigte sich vor allem bei einer fortgeschrittenen Abnahme der Lungenfunktion. Wie bereits erläutert stellt der BODE-Index einen multidimensionalen Wert dar, in welchen neben der FEV1 und der Dyspnoe der Patienten weitere systemische Parameter einfließen. Im Gegensatz zu der sonst gewählten Unterteilung der Patienten gemäß ihres BODE-Index erfolgte die diesbezügliche Auswahl der Patienten deshalb nach deren GOLD-Stadium, da hier eine Einteilung bezüglich der FEV1 bei einem Verhältnis FEV1/FVC<70% ohne Einfluss anderer Faktoren vorgenommen wird. In die Gruppe der Individuen mit Emphysem wurden lediglich Patienten im Stadium Gold 3 und 4 eingeschlossen, da sich die Manifestation eines Emphysems vor allem hier zeigte. Individuen mit einem cerebralen Insult in der Vorgeschichte oder dopplersonographisch identifizierten signifikanten Stenosen der cerebralen Gefäße sowie Patienten mit nicht korrigierbaren Störungen des visuellen Systems wurden aus der Studie ausgeschlossen. Eine Teilnahme wurde außerdem bei Patienten mit aus der Biographie ersichtlichen oder durch klinische Untersuchung erkennbaren kognitiven Einschränkungen abgelehnt. Zum Ausschluss führten ferner maligne Erkrankungen sowie Herzinsuffizienz mit einer dokumentierten Ejektionsfraktion unter 35%. Aus technischen Gründen wurden schließlich auch Patienten mit einem insuffizienten transtemporalen Schallfenster nicht in die Studie mit einbezogen.

Für die Untersuchung erfolgte keine finanzielle Aufwandschädigung. Die Probanden wurden mit Hilfe eines Aufklärungsbogens von den Studienleitern detailliert über die Fragestellung, den genauen Ablauf sowie mögliche Risiken oder Gesundheitsbelastungen der Untersuchung aufgeklärt. Es erfolgte die Information über Versicherungsschutz, Datenschutz sowie die Möglichkeit die Teilnahme an der Studie jederzeit beenden zu können. Anschließend hatten die Patienten Zeit Fragen zu stellen, die von den Studienleitern ausführlich beantwortet wurden. Bei einer Entscheidung für die Mitwirkung an der Studie wurde von den Patienten eine Einverständniserklärung unterschrieben, von welcher jeweils eine Kopie zum persönlichen Verbleib ausgehändigt wurde.

2.2.1) Klinisch relevante Daten:

Für die Studie erfolgte eine Anamnese zu den aktuellen und früheren Rauchgewohnheiten mit nachfolgender Berechnung der Packyears (py), zum Alter der Patienten sowie zur aktuellen Medikation. Im Rahmen der COPD erhielten die Patienten die Standardmedikation aus langanhaltenden inhalativen β 2-Agonisten, inhalativen Anticholinergika und Glukokortikoiden sowie langwirksamem Theophyllin. Des Weiteren wurde nach Vorerkrankungen wie Schlaganfall, Herzinfarkt und Diabetes gefragt, um vaskuläre Risikofaktoren abschätzen zu können. Im Rahmen der klinischen Untersuchung wurden der systolische und diastolische Blutdruck in mmHg nach der Methode von Riva Rocci gemessen. Durch die Ermittlung der Größe und des Gewichts konnte außerdem der Body Mass Index (BMI) bestimmt werden. Die Durchführung des Six Minute Walks erlaubte die Messung der Gehstrecke. Bei jedem Patienten erfolgte eine Blutentnahme mit Bestimmung des C-Reaktiven Proteins (CRP), des HbA_{1c}-Spiegels und des Wertes für Stickstoffmonoxid (NO). Eine Blutgasanalyse erfolgte in Ruhe unter Raumluft und erlaubte die Bestimmung der Werte für Hämoglobin (Hb), des Partialdrucks für Sauerstoff (pO₂) und Kohlendioxid (pCO₂) sowie des Säure-Basen-Status (pH). Außerdem wurde zur Messung der Lungenfunktion, der Kohlenmonoxid Diffusionskapazität nach der Single Breath Methode (DLCO SB) und des Transferkoeffizienten (DLCO/VA) eine Spirometrie nach den Leitlinien der American Thoracic Society (ATS) durchgeführt (American Thoracic Society 1995a)(American Thoracic Society 1987). Als Spirometriegerät hierfür wurde „Masterscreen“ von CareFusion verwendet.

Für die Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung verwendeten wir den schon erläuterten BODE-Index mit Bestimmung des BMIs, der Obstruktion in Form der FEV₁, der Dyspnoe mit Hilfe der modifizierten Medical Research Council (MRC) Dyspnea Scale und der Exercise Capacity durch Messung der Gehstrecke im Rahmen des Six Minute Walks (Celli und Mitarbeiter, 2004).

2.2.2) NO-Messung

Von allen Patienten wurde die NO-Konzentration im Plasma mittels NOA Sievers 280 (FMI GmbH, Seeheim, Deutschland) bestimmt. Im Rahmen der regulären Blutentnahme wurde jeweils zusätzlich eine Plasmaprobe über ein heparinbeschichtetes Röhrchen abgenommen. Diese wurde sofort zentrifugiert und bis zur Durchführung

weiterer Messungen bei -20°C aufbewahrt. Stickstoffmonoxid (NO^{\cdot}) reagiert im Blut mit Sauerstoff zu Nitrit (NO^{2-}) bzw. zu Nitrat (NO^{3-}). Zur Analyse der Plasmaproben wurden die entstandenen Metabolite deshalb durch Vanadiumchlorid bei einer Temperatur von 90°C wieder zu NO reduziert.

Die Ermittlung des daraus resultierenden gasförmigen Stickstoffmonoxid fand schließlich mittels Chemilumineszenz durch NOA Sievers 280 statt, welcher mit einem Computer zur Datenübertragung und Analyse durch die „NOA WIN 32“ Software (DeMeTec, Langgöns, Deutschland) verbunden war.

2.3) Untersuchungsmethoden

2.3.1) Allgemeines zur Transkraniellen Doppler-EEG-Technik:

Die Beurteilung der neurovaskulären Kopplung erfolgte in der vorliegenden Studie mittels einer Kombination aus Transkranieller Doppler-Technik und einer simultanen EEG-Ableitung. Erstere stellt eine auf Ultraschall basierende Methode dar, mit welcher eine Messung der Blutflussgeschwindigkeit der Hirnbasisarterien möglich ist (Aaslid und Mitarbeiter 1982). Letztere misst Potentialschwankungen im Bereich der Großhirnrinde (Hacke 2010).

2.3.2) Untersuchung der Patienten mittels transkranieller Dopplersonographie:

Die nicht invasive Messung der cerebralen Blutflussgeschwindigkeit erfolgte mit einem gepulsten Multidop-T2-Doppler Gerät (DWL, Singen, Deutschland). Mit Hilfe der Funktion „Vasochecker“ wurde die maximale Geschwindigkeit des Blutflusses in der Systole gemessen. Den Patienten wurde ein elastisches Stirnband umgelegt, welches durch verschiedene Druckknöpfe individuell angepasst werden konnte. An diesem waren die EEG-Elektroden sowie beidseits je eine verstellbare 2MHz-Sonde des Dopplergeräts befestigt. Die niedrige Sendefrequenz von 2 MHz erlaubte eine optimale sonographische Untersuchung der temporalen Schädelkalotte. An einer Vorrichtung des Stirnbands wurden die Dopplersonden beidseits mit genügend Kontaktgel über dem mittleren Zugang des transtemporalen Fensters vorerst locker orientierend angelegt. Die Stellschrauben wurden zunächst nicht ganz festgezogen, so dass die Schallköpfe zur Gefäßsuche noch entlang des transtemporalen Fensters verschoben werden konnten. Wie von Aaslid und Mitarbeitern beschrieben, wurde mit der Dopplersonde am

hinteren transtemporalen Knochenfenster die Pars Postcommunicans (P2-Abschnitt), also der distale Anteil der Arteria cerebri posterior (ACP) in 60-70mm Tiefe aufgesucht und diese anschließend stabil befestigt (Aaslid und Mitarbeiter 1982). Der P1-Abschnitt dieses Gefäßes wird oft vom Fluss der Arteria communicans posterior beeinflusst, welche diesem Abschnitt folgt und nimmt außerdem teilweise über den Circulus arteriosus Willisii an der Blutversorgung vorderer Hirnabschnitte teil. Des Weiteren ist es möglich, dass der P1-Abschnitt kleinere Gefäßäste abgibt, welche nicht in die Versorgung visueller Prozesse eingebunden sind und somit die Blutflussantwort negativ beeinflussen können. Im Gegensatz dazu ist das distale P2-Segment an der Regulation der Durchblutung selbst nicht beteiligt und besitzt einen annähernd konstanten Durchmesser, so dass hier ein direkter Zusammenhang zwischen einer Änderung der zerebralen Durchblutung und der Blutflussgeschwindigkeit existiert (Becker und Mitarbeiter, 1996)(Aaslid und Mitarbeiter, 1982)(Newell und Mitarbeiter, 1994)(Kontos 1989).

Zur Identifizierung des Gefäßes wurde zunächst die Arteria cerebri media (ACM) aufgesucht. Diese befindet sich in einer Tiefe von 50-55mm und ist außerdem leicht nach ventral und kranial versetzt. Wie bereits beschrieben, ist die Arteria cerebri posterior in einer Tiefe von 55-80mm lokalisiert und konnte durch Ausrichten der Sonde nach kaudal bei gleichzeitiger Verschiebung nach dorsal aufgefunden werden. Während sich das P-1-Segment dieses Gefäßes in einer Tiefe von 60-80mm befindet, lässt sich das P-2-Segment nach weiterer Verschiebung nach Okzipital über dem hinteren transtemporalen Fenster in 55-80 mm darstellen.

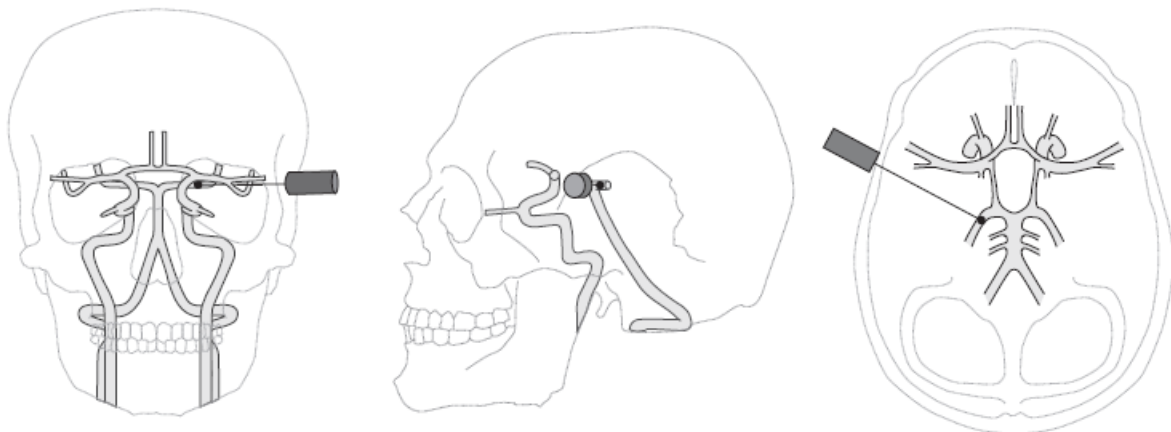


Abb. 2: Darstellung der Position und Richtung der Dopplersonde zur Untersuchung des P2-Segments der ACP. (Aus: Aaslid R. (ed). Transcranial Doppler Sonography. New York: Springer, 1986)

Die Arteria cerebri posterior konnte anhand folgender Kriterien identifiziert werden: Untersuchungstiefe, Richtung des Blutflusses (im Fall des P2-Segments von der Sonde weg), Beschallungswinkel im Verhältnis zum Kopf des Patienten und dem Knochenfenster, Blutflussgeschwindigkeit langsamer als in der A. cerebri media, Kompressionstests der A. carotis communis und der A. vertebralis. Bei visueller Stimulation kommt es in der A. cerebri posterior im Gegensatz zur A. cerebri media außerdem zu einem starken Anstieg der Flussgeschwindigkeit, was ein weiteres gutes Merkmal zur Differenzierung darstellt (Aaslid 1982) (Lupetin und Mitarbeiter, 1995).

Bei einem deutlichen und klaren Signal wurden die Dopplersonden schließlich mittels zwei Stellschrauben fixiert. Auf diese Weise konnte eine konstante sonographische Flussmessung ohne Verwackelungsartefakte gewährleistet werden. Die ACP zeigt nach Stimulation ein typisches Antwortverhalten. Ausgehend von einem Ruheplateau kommt es nach Reizbeginn mit einer kurzen Verzögerung zu einem initialen schnellen Anstieg, Überschießen der Flussantwort (Overshoot) und folgendem Abfall auf ein stabiles Niveau der Flussgeschwindigkeit oberhalb der Messbasis (Aaslid 1987). Der zeitliche Ablauf der Blutflussänderung wird durch spezifische Gesetzmäßigkeiten bestimmt, welche nach regelkreistechnischen Analysen als mathematisches Modell zweiter Ordnung beschrieben werden können (Rosengarten und Mitarbeiter, 2001a) (Rosengarten und Mitarbeiter 2003b).

Bei Patienten mit einem zu kleinen Knochenfenster oder einem zu steilen Winkel, der mit der eingeschränkten Vorrichtung am Stirnband nicht zu erreichen war, konnte kein ausreichendes Signal gefunden werden, was zum Ausschluss dieser aus der Studie führte.

2.3.3) Elektroenzephalographie

Visuell evozierte Potentiale (VEP) können durch Ableitung eines EEGs bestimmt werden. Mit diesem werden informationsverarbeitende Prozesse im Gehirn zeitgetreu dargestellt. Um VEPs zu erzeugen, wird in der Regel eine kontrastbasierte Musterumkehr erzeugt, welche sich der Patient auf einem Bildschirm ansieht. Je nach Frequenz dieser Musterumkehr werden unterschiedliche VEP-Antworten hervorgerufen. Bei einer niedrigen Frequenz tritt ein „transientes“ VEP auf, welches bei einer höheren Frequenz ab etwa 4-7 Hz in ein „steady state“ VEP übergeht. Das transiente VEP zeigt

typische „Peaks“, welche je nach Ausschlagsrichtung als positiv (P) oder negativ (N) bewertet werden. Eine Auslenkung nach oben wird als negativ, die Ausrichtung nach unten als positiv angesehen. Durch Bestimmung dieser typischen Ausschläge ist das visuell evozierte Potential festlegbar (Bach & Ullrich 1997). Die ermittelten EEG-Daten können als Differenz aus den Ausschlägen typischer Peaks angegeben werden (z.B. N1-P1 Differenz). Je nach Zeit des Auftretens spiegeln diese die Aktivität verschiedener Bereiche des Gehirns wider. Die frühen Amplitudendifferenzen, wie z.B. N1-P1, stellen einen Ausdruck der Aktivität des primären visuellen Kortex dar, während später auftretende Parameter die Aktivität höherer kortikaler Areale widerspiegeln (Baseler und Mitarbeiter 1994)(Horton & Hoyt 1991).

Für die Aufzeichnung der visuell evozierten Potentiale verwendeten wir 6 Kanäle eines digitalen 16-Kanal EEGs (Schwarzer, München, Deutschland). Die Elektroden wurden gemäß den durch das internationale 10-20-System festgelegten Positionen befestigt. Ableitungen führten wir von folgenden Elektroden durch:

- Frontalpolar an Fp1 und Fp2
- Okzipital an O1 und O2
- A1 und A2 als Ableitung von den Ohren (Aurikulär).
- Frontozentral an Fz diente als Referenzelektrode

Eine Erdung hielten die Patienten in der Hand. Das für die Untersuchung genutzte Stirnband enthielt vorgefertigte Aussparungen, an welchen die Elektroden befestigt werden konnten. Die Elektroden Fp1 und Fp2 wurden frontal angebracht. Am Hinterkopf teilte sich das Stirnband auf. Die Elektroden O1 und O2 wurden hier im oberen Abschnitt integriert, während im unteren Teil die Referenzelektrode über der Nackenmuskulatur befestigt werden konnte. Die Elektroden A1 und A2 wurden an den Ohrläppchen angebracht. Mittels zwei an den Vorderarmen befestigter Elektroden wurde während der Untersuchung außerdem zusätzlich ein EKG aufgezeichnet und mit den EEG-Daten digitalisiert. Die Ableitung des EEGs erfolgte mit Elektroden aus Silberchlorid. Der Widerstand sollte während der Untersuchung möglichst unter 5 kOhm bleiben. Um dies zu gewährleisten wurde vor der Einfügung der Silberchloridelektroden in die Aussparungen des Stirnbands die Kopfhaut der Patienten

an den Elektrodenpositionen mit Alkohol und Sandpaste präpariert. Vor Beginn der Messungen wurden die Übergangswiderstände überprüft. Bei einem Wert von über 5 kOhm erfolgte eine Korrektur, ansonsten konnte die Messung beginnen. Die Grundabtastfrequenz betrug 1 kHz. Des Weiteren benutzten wir einen digitalen Hoch- sowie einen digitalen Tiefpassfilter, deren Einstellung bei 0,3 Hz und 70 Hz lag. Durch die Ausblendung von störenden Frequenzen konnte somit der Einfluss auf das Verhältnis von Signal zum Hintergrundrauschen durch das EEG verringert werden. Der Stimulus wurde mit einer festgelegten Frequenz dargestellt, so dass eine Überlappung der beiden Frequenzspektren umgangen und die EEG-Aktivität schließlich über den beschriebenen Arealen aufgezeichnet werden konnte.

2.3.4) Stimulationsparadigma:

Als Stimulationsmodell verwendeten wir eine aus Schwarz-weiß-Bildern bestehende Kontrastumkehrsequenz, welche eine Abwandlung des klassischen Schachbrettmusters darstellte. Verschiedene, ähnlich komplex strukturierte Bilder wurden als positiv und dann als negativ auf einem 21" LCD Stimulationsmonitor der Firma Iiyama Corp, Kitaowaribe-Nagano-Shi, Japan, gezeigt. Der Bildschirm hatte eine Wechselfrequenz von 5ms, was klare und definierte Wechsel erlaubte. Der Abstand der Versuchspersonen zum Bildschirm betrug einen Meter, so dass ein Gesichtsfeldanteil von 24° in der horizontalen und 18° in der vertikalen Achse aktiviert wurde.

Die Verwendung von schwarzen und weißen Bildern im Vergleich zu einem reinen Schachbrettmuster stellte für die untersuchten Personen einen wesentlich angenehmeren Reiz dar (Rosengarten & Kaps, 2010). Die Wechselfrequenz wurde auf 1 Hz eingestellt, was einem kompletten Musterwechsel entspricht. Ein Bild wurde demnach für 500ms gezeigt, gefolgt von seinem Negativ, das ebenfalls 500ms präsentiert wurde. Dem folgte anschließend ein neues Bild mit erneutem Positiv-/Negativ-Wechsel. Die Stimulationsdauer wurde auf 40s eingestellt, da in diesem Zeitraum das gesamte vaskuläre Antwortverhalten der ACP ersichtlich wird. Während der Stimulationsphase wurden folglich 40 Bilder und somit 80 Umkehrungen präsentiert (Rosengarten und Mitarbeiter, 2001a).

Die Helligkeit des schwarzen Bildschirms während der Ruhephase betrug 1,3 Lux, innerhalb der Stimulationsphase lag diese bei 5,7-6,5 Lux. Insgesamt errechnete sich somit ein Kontrast von $c=92\%$, wobei die schwarzen Bereiche des Bildes 14 Lux und

die weißen Bereiche 360 Lux hatten. Der Kontrast wurde mit folgender Formel berechnet: $C = (L_{\text{white}} - L_{\text{black}}) / (L_{\text{white}} + L_{\text{black}})$. In Abhängigkeit von diesem und der Helligkeit verhielt sich das Antwortverhalten des Blutflusses und der VEPs (Zaletel und Mitarbeiter, 2004).

Durch die Stimulation wurden spezifische vaskuläre und neuronale Veränderungen hervorgerufen. Die Gefäßreaktion konnte als Änderung der Blutflussgeschwindigkeit mittels der Dopplersonden gemessen werden. Durch Ableitung der VEPs wurde ferner eine gesteigerte neuronale Aktivität deutlich

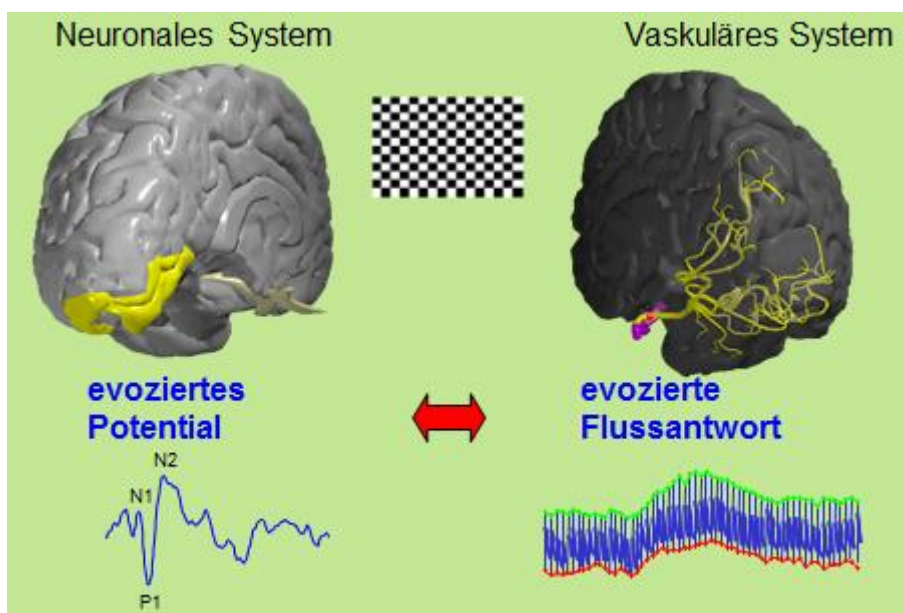


Abb. 3: Schematische Darstellung der Kombination EEG-ftCD im visuellen Kortex (nach Rosengarten 2010)

2.4) Ablauf der Untersuchung

Die Untersuchung wurde in einem abgedunkelten, lärmgeschützten Raum mit einer konstanten Temperatur von 20-22 °C durchgeführt, in welchem die Patienten auf einem bequemen Stuhl in einem Meter Entfernung vom Monitor saßen. Sie wurden aufgefordert während der Messungen gleichmäßig zu atmen, nicht zu sprechen und in die Mitte des Fernsehmonitors zu schauen. Nach erfolgreicher Einstellung der EEG- und Dopplersignale erfolgte zunächst eine kurze Ruhephase von einigen Minuten. Die Position der Patienten, der Ultraschallsonden sowie der EEG-Elektroden wurde im

Verlauf der Untersuchung nicht verändert und eine bestehende Visusminderung mit einer passenden Brille ausgeglichen. Das Stimulationsprotokoll bestand aus 10 Zyklen, jeweils beginnend mit einer Ruhephase von 20s, gefolgt von einer 40s dauernden Stimulationsphase. Ein Zyklus dauerte demnach 60 Sekunden. Während der Ruhephase war der Bildschirm schwarz, gleichzeitig sollten die Testpersonen die Augen geschlossen halten. Innerhalb der Stimulationsphase wurden sie dazu angehalten in die Mitte des Fernsehmonitors zu schauen. Als Stimulationsmuster diente der vorher beschriebene Kontrastumkehrfilm. Der Wechsel der Phasen wurde von den Leitern der Untersuchung angekündigt, zusätzlich erklang ein vom Computer erzeugter Ton. Die Messungen wurden nach dem 10. Zyklus mit geschlossenen Augen beendet und dauerten insgesamt 10 Minuten.

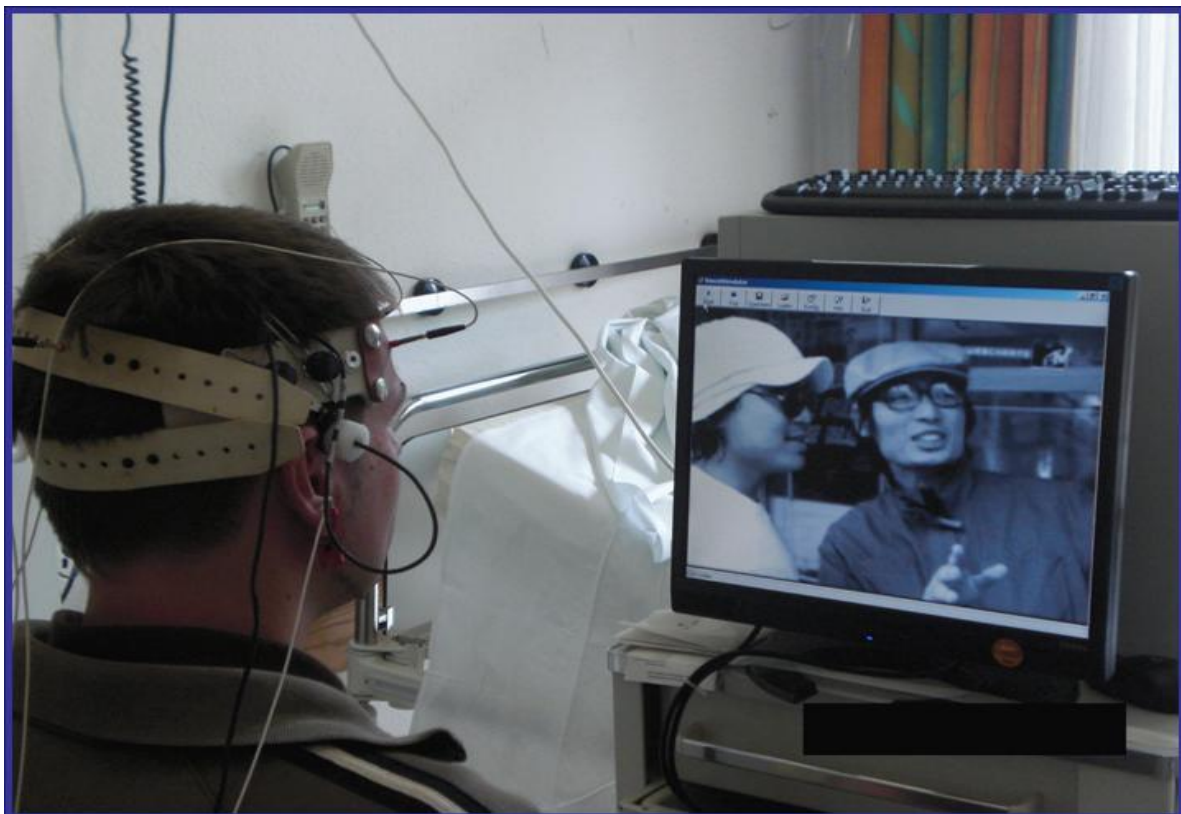


Abb. 4: Versuchsaufbau: zu sehen ist der Film, welcher einen Musterumkehrstimulus zeigt (nach Dannhardt 2012).

2.5) Analyse der Daten

2.5.1) Vaskuläre Daten

Die Flussantworten der zehn Stimulationsphasen wurden Off-Line gemittelt, wodurch diese weitgehend unabhängig von Störgrößen wie Hustenartefakten, Atemvariationen oder anderen unspezifischen Einflussfaktoren wurden. Die Mittelung der systolischen Einzelkurven wurde durch Interpolation mit einer virtuell errechneten temporalen Auflösung von 50ms durchgeführt, wodurch die zeitlich nicht regelmäßig auftretenden systolischen Punktwerte in ipsativ linear interpolierte Daten umgewandelt wurden. Die durchschnittliche Ruheflussgeschwindigkeit wurde aus einer Zeitspanne von 5 Sekunden vor Beginn der Stimulationszyklen ermittelt und als Messbasis gleich Null gesetzt. Die absoluten Änderungen der Blutflussgeschwindigkeiten wurden daraufhin in Bezug auf den Ruhefluss in relative Daten transformiert. Auf diese Weise waren die Daten unabhängig vom Insonationswinkel und dem individuellen Gefäßdurchmesser, so dass sie einen besseren Vergleich zwischen den Patienten erlaubten. Anschließend erfolgte die Auswertung der Flussantworten im Sinne eines Regelkreismodells mit Anpassung der Parameter entsprechend des Verfahrens von Horwitz und Golubev im Sinne der Berechnung der kleinsten Fehlerquadratsumme. Das Modell wurde nach den Kriterien von Aiken für das kleinste, bei gesunden Probanden die dynamischen Eigenschaften noch beschreibende Regelkreismodell befunden (Rosengarten und Mitarbeiter, 2001b)(Rosengarten und Mitarbeiter, 2003b). Es beinhaltet folgende voneinander unabhängige Parameter:

- Dämpfung D
- Verstärkung K
- Eigenfrequenz ω
- Vorhaltezeit T_v .

Diese Begriffe stellen Kenngrößen aus dem Bereich der Regelkreistheorie dar und beschreiben die verschiedenen dynamischen Eigenschaften der neurovaskulären Kopplung. Die Dämpfung beschreibt die Schwingung des Systems und stellt Elastizitätseigenschaften dar, bevor das neue stabile Niveau erreicht ist. Die Verstärkung zeigt die relative Flussdifferenz zwischen Ruhe und Stimulation unter stabilen hämodynamischen Verhältnissen an. Die Schwingungseigenschaften, die auf

der Annahme eines ungedämpften Systems basieren, werden durch die Eigenfrequenz wiedergegeben. Die Vorhaltezeit beschreibt schließlich einen Differentialterm, welcher die initiale Flussantwort mit der Steilheit des Blutflusses und dem nachfolgenden Überschwingung wiedergibt (Rosengarten & Kaps, 2010).

Mit diesem automatisierten mathematischen Modell konnten wir den bereits beschriebenen Kurvenverlauf der evozierten Flussantworten auf der Basis eines Regelkreises beschreiben:

$$G(s) = \frac{K(1+Tvs)}{\frac{s^2}{\omega_0^2} + 2\frac{D}{\omega_0}s + 1}$$

Bezüglich der klinischen Anwendung dieser Methode lässt sich im Verlauf cerebrovaskulärer Erkrankungen ein charakteristisches Muster erkennen. Schon in frühen Stadien der Erkrankung kommt es zu einem Anstieg der Dämpfung und erst später, als Reaktion des Gefäßsystems, zu einem Rückgang des Zuwachses (Rosengarten und Mitarbeiter, 2002) (Rosengarten und Mitarbeiter, 2007a).

2.5.2) Neuronale Daten

Die visuell evozierten Potentiale wurden im Offline-Modus nach offiziell anerkannten Standards analysiert (Obrig und Mitarbeiter, 2002)(Odom und Mitarbeiter, 2004). Durch Bildung der Durchschnittswerte der Daten von 80 Stimulationen während der 40s andauernden Stimulationsphase konnten die für die Wellenform der VEPs typischen Ausschläge bestimmt und anschließend die Amplitudendifferenzen festgestellt werden. Mit jedem Mittelungsdurchgang wurde der Einfluss der reizunabhängigen EEG-Aktivität geringer, so dass sich das spezifische VEP durch seine relative Konstanz mit jedem Durchgang deutlich sichtbarer abzeichnete. Mit Hilfe einer graphischen Darstellung des Kurvenverlaufs und der Bestimmung der Amplituden der einzelnen Auslenkungen konnten wir die durch Mittelung gewonnen Potentiale interpretieren. Hierbei stellte das Minimum bei N75 ms N1, das Maximum von P100 ms demnach P1 dar. Nachkommende Ausschläge wurden aufsteigend nummeriert. Beginnend mit N1-P1 wurden die Amplitudendifferenzen paarweise berechnet. Es erfolgte die Analyse der

Ausschläge N75 und P100, wodurch die Amplitudendifferenz bestimmt werden konnte (Rosengarten & Kaps, 2010).

Um die prozentuale Verteilung der typischen EEG-Bänder ermitteln zu können, unterzogen wir die elektrische Aktivität des Ruhe-EEGs einer Fourier Transformation. Hierdurch wurden die EEG-Signale, deren Amplituden eine Funktion der Zeit darstellen, in eine Funktion der Frequenz überführt, wodurch die prozentuale Verteilung der typischen EEG-Bänder ermittelt werden konnte (Wallace und Mitarbeiter, 2001). Frequenzen unter 4Hz wurden als Delta-, zwischen 4 und 7 Hz als Theta-, von 8 bis 12 Hz als Alpha und zwischen 13 und 30 Hz als Betawellen angesehen. Die Errechnung dieser wurde vom EEG-Gerät durchgeführt.

2.6) Angewandte Statistik:

Um die neurovaskulären sowie die neurofunktionellen Parameter der verschiedenen Bode-Gruppen, der Patienten mit stabilem und progressivem Verlauf sowie der Gruppen der Individuen mit und ohne Lungenemphysem vergleichen zu können, wurden diese mit der eindimensionalen Varianzanalyse (ANOVA) analysiert. Im Falle eines signifikanten Ergebnisses wurden entsprechend dem Schefflé post hoc paarweise Kontraste angewendet. Die Voraussetzung einer Normalverteilung wurde mit Hilfe des F-Tests geprüft. Bei fehlenden normal verteilten Daten kam ein nicht-parametrischer Kruskal Wallis Test zur Anwendung, welcher ein auf Rängen beruhendes Verfahren darstellt. Statistisch signifikante Unterschiede wurden für Werte $p < 0,05$ definiert.

3.) Ergebnisse:

3.1) Patientenkollektiv- demographische und klinische Parameter

In einem Zeitraum von 18 Monaten wurden 120 Patienten für die Teilnahme an der Studie untersucht. Von diesen erfüllten 50 nicht die Einschlusskriterien, so dass insgesamt 70 Patienten an der Studie teilnahmen. Von den ausgeschlossenen Probanden wiesen 10 nicht korrigierbare Sehstörungen oder ein insuffizientes temporales Knochenfenster auf. Darüber hinaus kam es bei vier Individuen zu Artefakten im Rahmen der Aufnahme, was zu einem unvollständigen Datensatz der Doppler- und EEG-Messung führte und somit zum Ausschluss aus der Studie führte.

Für die Auswertung wurden die Patienten gemäß ihres BODE-Stadiums in vier Gruppen untergliedert. Die Kontrollgruppe BODE 0 sowie die am schwersten betroffene Gruppe BODE 7-10 umfassten je 7 Patienten (n=7, davon 4 männlich, 3 weiblich). Der Gruppe BODE 1-2 wurden 16 Patienten zugeteilt (n=16, davon 10 männlich, 6 weiblich), während die Gruppe BODE 3-4 23 Individuen beinhaltete (n=23, davon 14 männlich, 9 weiblich). Die Gruppe BODE 5-6 schloss schließlich 13 Patienten ein (n=13, davon 8 männlich, 5 weiblich). Des Weiteren erfolgte eine Unterteilung in Patienten mit stabilem und progressivem Verlauf. Ab einer Abnahme der FEV1 von $> 100\text{ml}$ innerhalb von 12 Monaten, nach Ausschluss einer Exazerbation, wurde der Krankheitsverlauf als progressiv angesehen. Zu Ersteren zählten 15 Individuen (n=15, davon 10 männlich, 5 weiblich), zu Letzteren 51 Personen (n = 51, davon 30 männlich und 21 weiblich). Schließlich wurde zwischen COPD-Patienten mit und ohne Lungenemphysem unterschieden. Die Diagnose eines Emphysems wurde bei einer Abnahme der Diffusionskapazität nach der Single Breath Methode DCLOC SB sowie des Transferkoeffizienten DLCO/VA auf $< 40\%$ und einer Zunahme des Residualvolumens RV auf $>190\%$ mit einer totalen Lungenkapazität TLC $>100\%$ gestellt. Da sich die Entstehung eines Emphysems erst ab den Stadien GOLD 3/4 abzeichnete, wurden bezüglich dieses Kriteriums nur Patienten innerhalb dieser Stadien miteinander verglichen. Insgesamt wurden auf diese Weise 28 Individuen (n = 28, davon 14 männlich, 14 weiblich) in die Gruppe mit Emphysem und 20 Personen (n=20, davon 16 männlich, 4 weiblich) in die Gruppe ohne Emphysem eingeschlossen.

In Bezug auf das Alter fand sich bei Betrachtung der BODE-Gruppen sowie der Patienten mit progressivem und stabilem Verlauf kein signifikanter Unterschied. Ein

signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$) zeigte sich jedoch bezüglich der Emphysepatienten, wobei diese mit 62 ± 10 Jahren signifikant jünger waren als Individuen ohne Emphysem, welche im Durchschnitt ein Alter von 67 ± 8 Jahren besaßen. Auch im Hinblick auf vaskuläre Risikofaktoren unterschieden sich die Gruppen nicht. Der systolische und diastolische Blutdruck betrug bei BODE 1-2 $126 \pm 13 / 76 \pm 10$ mmHg, bei BODE 3-4 $129 \pm 23 / 76 \pm 9$ mmHg, bei BODE 5-6 $123 \pm 16 / 75 \pm 10$ mmHg und bei BODE 7-10 $118 \pm 26 / 70 \pm 11$ mmHg. Bei der Kontrollgruppe BODE 0 fand sich ein Wert von $128 \pm 15 / 78 \pm 13$ mmHg. Die Messung der Patienten mit Emphysem ergab $124 \pm 21 / 76 \pm 9$ mmHg, der Individuen ohne Emphysem $129 \pm 18 / 78 \pm 11$ mmHg. Personen mit progressivem Verlauf besaßen einen Blutdruck von $133 \pm 17 / 76 \pm 9$ mmHg, stabile Patienten zeigten einen Wert von $125 \pm 18 / 76 \pm 10$ mmHg. Der HbA1c-Wert betrug bei BODE 1-2 $6,1 \pm 1$, bei BODE 3-4 $5,3 \pm 1,7$, bei BODE 5-6 $5,8 \pm 0,7$ sowie $5,4 \pm 0,2$ bei BODE 7-10 und $6,1 \pm 0,8$ bei BODE 0. In der Gruppe der Individuen mit und ohne Emphysem fand sich ein HbA1c von $6 \pm 0,7$ sowie 6 ± 1 , beim Vergleich eines progressiven mit stabilem Krankheitsverlauf ein Wert von $5,8 \pm 0,1$ und $5,9 \pm 1,3$, so dass auch bezüglich dieses Parameters kein Unterschied festgestellt werden kann. Ebenso war die Anzahl der Pack Years sowie der Anteil der aktiven Raucher ohne signifikanten Unterschied gleichmäßig zwischen den Gruppen verteilt. 46 ± 17 py mit einem Anteil von 15% an aktiven Rauchern fanden sich bei BODE 1-2, 46 ± 19 py und ein Anteil von 20% der aktiv Rauchenden bei BODE 3-4, 38 ± 20 py mit 15% aktiv Rauchender bei BODE 5-6 und letztlich 60 ± 25 py mit 13% aktiven Rauchern bei BODE 7-10. Bei BODE 0 fanden sich 41 ± 18 py und ein Anteil von 10% an aktiven Rauchern. Innerhalb der Gruppe mit Emphysem ergaben sich 43 ± 14 py mit 27% aktiven Rauchern, innerhalb der Gruppe ohne Emphysem 49 ± 30 py mit 15% aktiv Rauchenden. 45 ± 8 py mit 27% aktiver Raucher wiesen Patienten mit progressivem Verlauf auf, Individuen mit stabilem Verlauf besaßen durchschnittlich 42 ± 25 py, wobei hier 18% aktiv rauchten. Ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) konnte bei Betrachtung des BMIs festgestellt werden. Dieser zeigte bei BODE 7-10 im Vergleich zu den anderen Gruppen einen signifikant niedrigeren Wert im Normalbereich, während in den anderen BODE-Gruppen ein leicht erhöhter BMI zu finden war. Mit 20 ± 5 kg/m² war dieser bei BODE 7-10 signifikant niedriger als bei BODE 1-2 mit 28 ± 5 kg/m², bei BODE 3-4 mit 26 ± 5 kg/m² und BODE 5-6 mit 25 ± 6 kg/m². Auch bei BODE 0 zeigte sich ein moderat erhöhter BMI von 28 ± 8 kg/m². Ebenso fiel bei der Betrachtung dieses Wertes ein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Patienten mit und ohne Lungenemphysem

auf ($p < 0,05$), wobei Individuen mit einem solchen mit $24 \pm 6 \text{ kg/m}^2$ einen signifikant niedrigeren Wert aufwiesen als Personen ohne Emphysem, welche einen BMI von $27 \pm 5 \text{ kg/m}^2$ besaßen. Kein Unterschied diesbezüglich wurde beim Vergleich eines progressiven und stabilen Krankheitsverlaufs gefunden. Erstere besaßen einen BMI von $27 \pm 6 \text{ kg/m}^2$, letztere von $26 \pm 6 \text{ kg/m}^2$.

Bei Betrachtung der Medikation fiel hinsichtlich der verschiedenen BODE-Gruppen ein signifikanter Anstieg der Therapie mit Glukokortikoiden ($p < 0,01$), β 2-Mimetika ($p < 0,001$) und Anticholinergika ($p < 0,005$) mit steigender Krankheitsschwere auf. Innerhalb der Gruppe BODE 1-2 nahmen 63% Glukokortikoide, 94% β 2-Mimetika und 88% Anticholinergika ein. Bei BODE 3-4 fand sich eine Einnahme von Glukortikoiden bei 87%, von β 2-Mimetika bei 91% und von Anticholinergika bei 87% der Patienten. Innerhalb der Gruppen BODE 5-6 sowie 7-10 wurden 100% der Individuen mit Glukokortikoiden, β 2-Mimetika und Anticholinergika therapiert. In der Gruppe BODE 0 wiesen 57% eine Einnahme von Glukokortikoiden, 43% von β 2-Mimetika sowie 43% von Anticholinergika auf. Beim Vergleich der Patienten mit und ohne Emphysem, sowie der Individuen mit progressivem und stabilem Verlauf konnte diesbezüglich kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Auch im Hinblick auf die Therapie mit Theophyllin zeigten sich keine signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen. In der Gruppe BODE 1-2 nahmen 6% der Patienten dieses Medikament ein, in der Gruppe BODE 3-4 14%, in der Gruppe BODE 5-6 30% und bei BODE 7-10 28%. Bei BODE 0 erhielten 14% eine Therapie mit Theophyllin. Innerhalb der Gruppe mit Emphysem wurden 14% auf diese Weise therapiert, während bei Individuen ohne Emphysem 30% dieses Medikament erhielten. Patienten mit einem stabilen Verlauf nahmen in 15% Theophyllin ein, bei einem progressiven Verlauf wurde diese Medikation nicht in Anspruch genommen.

Bezüglich der Parameter der Lungenfunktion ergaben sich in Abhängigkeit des BODE-Scores sowie der Präsenz eines Emphysems signifikante Unterschiede. Die Gruppen BODE 0 und BODE 1-2 erreichten eine FEV1 von $2,2 \pm 0,8$ bzw. $2 \pm 0,7 \text{ l/s}$. Die Gruppe BODE 3-4 erzielte noch $1,4 \pm 0,4 \text{ l/s}$, während die Gruppen BODE 5-6 und BODE 7-10 lediglich Werte von $0,9 \pm 0,3 \text{ l/s}$ und $0,8 \pm 0,3 \text{ l/s}$ erreichten. Insgesamt ergibt sich für die FEV1 so ein signifikanter Unterschied zwischen den BODE-Gruppen ($p < 0,0001$). Bei Patienten ohne Lungenemphysem wurde eine FEV1 von $1,2 \pm 0,4 \text{ l/s}$ gemessen. Bei

Vorliegen eines Emphysems wurde nur noch ein Wert von $0,9 \pm 0,3$ erzielt, was einen signifikanten Unterschied zwischen diesen Gruppen bewirkte ($p < 0,05$). Auch die Messung der Diffusionskapazität nach der Single Breath Methode (DLCOC) zeigte eine signifikante Abnahme mit steigendem BODE-Score ($p < 0,0001$) sowie bei Vorliegen eines Emphysems ($p < 0,005$). Bei Patienten der Gruppe BODE 1-2 ergab sich ein Wert von 57 ± 14 ml/min/mmHg, die der Gruppe BODE 3-4 erreichten 37 ± 15 ml/min/mmHg, BODE 5-6 27 ± 7 ml/min/mmHg und BODE 7-10 23 ± 18 ml/min/mmHg. Bei BODE 0 fand sich 60 ± 19 ml/min/mmHg. Innerhalb der Individuen ohne Emphysem wurde ein Wert von 38 ± 12 ml/min/mmHg erzielt, bei Patienten mit einem solchen ergab die DLCOC 27 ± 8 ml/min/mmHg. Der Vergleich eines progressiven mit einem stabilen Krankheitsverlauf zeigte bezüglich dieser Parameter keine Differenz. Ein signifikanter Unterschied ($p < 0,005$) fällt außerdem bei der Bestimmung des Residualvolumens in Hinblick auf das Vorliegen eines Emphysems auf. Patienten mit einem solchen zeigten mit 6 ± 11 einen signifikant erhöhten Wert im Vergleich zu Individuen ohne Emphysem, welche einen Wert von 5 ± 11 erreichten.

Ein signifikanter Abfall des pO_2 -Wertes fällt bei Bestimmung der Blutgase ab der Gruppe BODE 3-4 auf, der mit steigender Krankheitsschwere progressiv ist ($p < 0,05$). Die Kontrollgruppe BODE 0 erreichte 77 ± 11 mmHg, die Gruppe BODE 1-2 68 ± 7 mmHg. Ab BODE 3-4 fällt der pO_2 signifikant fortschreitend auf 65 ± 11 mmHg, BODE 5-6 erreichte 63 ± 12 mmHg und die am schwersten betroffenen Gruppe BODE 7-10 lediglich noch 61 ± 5 mmHg. Im Gegensatz hierzu konnte bei Betrachtung sowohl der Patienten mit und ohne Emphysem, als auch der Individuen mit progressivem und stabilem Verlauf diesbezüglich kein Unterschied festgestellt werden. Andere Blutgasparameter wie der Partialdruck für Kohlendioxid (pCO_2) und der pH-Wert sowie der Wert für Hämoglobin (Hb) zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Im Rahmen der Blutentnahme wurden außerdem das C- Reaktive Protein (CRP) sowie die Konzentration von Stickstoffmonoxid (NO) gemessen, wobei hier keine Differenz zwischen den Gruppen deutlich wurde. BODE 0 wies ein CRP von 5 ± 5 mg/l und einen NO-Wert von 55 ± 26 μ mol/l, BODE 1-2 ein CRP von 4 ± 5 mg/l sowie einen NO-Wert von 54 ± 28 μ mol/l, BODE 3-4 ein CRP von 10 ± 13 mg/l und einen NO-Wert von 66 ± 32 μ mol/l auf. Bei BODE 5-6 fand sich ein CRP von 12 ± 16 mg/l mit einem NO-Wert von 53 ± 21 μ mol/l. Zuletzt wurde bei BODE 7-10 ein CRP von 9 ± 10 mg/l und ein NO-Wert von 59 ± 45 μ mol/l gefunden. Die Messung dieser Werte ergab bei Patienten mit

Lungenemphysem ein CRP von 7 ± 12 mg/l sowie ein NO von 64 ± 31 μ mol/l, bei Individuen ohne Emphysem betrug das CRP 14 ± 17 mg/l, das NO 64 ± 37 μ mol/l. Der Vergleich eines progressiven mit einem stabilen Verlauf ergab $8,4 \pm 11$ mg/l und $8,6 \pm 13$ mg/l für das CRP sowie 47 ± 23 μ mol/l und 64 ± 30 μ mol/l für den NO-Wert. Insgesamt lag somit bei einem leicht erhöhten Wert für das CRP der NO-Wert in allen Gruppen im Normalbereich.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der klinischen Untersuchung zeigen die Tabellen 1,2 und 3

Tab. 1: Charakteristika der Patienten nach deren BODE-Score. Das Signifikanzniveau wird mit $p < 0,05$ angenommen.

	BODE 0	BODE 1-2	BODE 3-4	BODE 5-6	BODE 7-10	Statistik
Patientenzahl/ Frauen	7/3	16/6	23/9	13/5	7/3	-
Alter [Jahre]	55 ± 15	60 ± 10	62 ± 8	64 ± 10	60 ± 11	n.s.
BMI [kg/m^2]	28 ± 8	28 ± 5	26 ± 5	25 ± 6	20 ± 5	*
Packyears [Jahre]	41 ± 18	46 ± 17	46 ± 19	38 ± 20	60 ± 25	n.s.
Aktive Raucher [%]	10	15	20	15	13	n.s.
RR systol. [mmHg]	128 ± 15	126 ± 13	129 ± 23	123 ± 16	118 ± 26	n.s.
RR diastol. [mmHg]	78 ± 13	76 ± 10	76 ± 9	75 ± 10	70 ± 11	n.s.
HbA1c [%]	$6,1 \pm 0,8$	$6,1 \pm 1,0$	$5,3 \pm 1,7$	$5,8 \pm 0,7$	$5,4 \pm 0,2$	n.s.
Therapie mit inhal. Glukokortikoiden [%]	57	63	87	100	100	*
Therapie mit inhal. langwirksamen β 2- Agonisten [%]	43	94	91	100	100	**
Therapie mit retadiertem Theophyllin [%]	14	6	14	30	28	n.s.
Therapie mit Anticholinergika [%]	43	88	87	100	100	**

FEV1 [l/s]	2,2±0,8	2±0,7	1,4± 0,4	0,9± 0,3	0,8±0,3	***
DLCOC SB [ml/min/mmHg]	60±19	57±14	37±15	27±7	23±18	***
pO ₂ [mmHg]	77±11	68±7	65±11	63±12	61±5	*
pCO ₂ [mmHg]	35±3	38±5	40±5	43±8	43±7	*
pH	7,44± 0,02	7,43± 0,03	7,44± 0,02	7,42± 0,03	7,44± 0,04	n.s.
Hb [g/l]	144±17	149±11	143± 13	144± 10	141±14	n.s.
NO [µmol/l]	55±26	54±28	66±32	53±21	59±45	n.s.
CRP-Spiegel [mg/l]	5±5	4±5	10±13	12±16	9±10	n.s.

Tab. 2: Charakteristika der Patienten entsprechend der Unterteilung in Individuen mit progressivem und stabilem Verlauf. Das Signifikanzniveau wird mit $p < 0,05$ angenommen.

	Progression	Keine Progression	Statistik
Patientenanzahl/Frauen	15/5	51/21	n.s.
Alter [Jahre]	64±11	64±11	n.s.
BMI [kg/m ²]	27±6	26±6	n.s.
BODE	3±2	3±2	n.s.
Packyears [Jahre]	45±8	42±25	n.s.
Aktive Raucher [%]	27	18	n.s.
RR systol. [mmHg]	133±17	125±18	n.s.
RR diastol. [mmHg]	76±9	76±10	n.s.
HbA1c [%]	5,8±0,1	5,9±1,3	n.s.
Therapie mit inhal. Glukokortikoiden [%]	93	75	n.s.
Therapie mit inhal. langwirksamen β 2- Agonisten [%]	100	85	n.s.
Therapie mit retadiertem Theophyllin [%]	-	15	n.s.
Therapie mit Anticholinergika [%]	100	84	n.s.

FEV1 [l/s]	1,4±0,7	1,5±0,7	n.s.
DLCOC SB [ml/min/mmHg]	45±18	45±20	n.s.
pO2 [mmHg]	63±9	67±11	n.s.
pCO2 [mmHg]	42±7	40±6	n.s.
pH	7,4±0,03	7,4±0,03	n.s.
Hb [g/l]	140±11	142±15	n.s.
NO [µmol/l]	47±23	64±30	n.s.
CRP-Spiegel [mg/l]	8,4±11	8,6±13	n.s.

Tab. 3: Charakteristika der Patienten entsprechend der Unterteilung in Personen mit und ohne Lungenemphysem. Das Signifikanzniveau wird mit $p < 0,05$ angenommen.

	Emphysem	Kein Emphysem	Statistik
Patientenanzahl/Frauen	28/14	20/4	-
Alter [Jahre]	62±10	67±8	*
BMI [kg/m ²]	24±6	27±5	*
BODE	5	5	n.s.
GOLD	4	3	*
Packyears [Jahre]	43±14	49±30	n.s.
Aktive Raucher [%]	27	15	n.s.
RR systol. [mmHg]	124±21	129±18	n.s.
RR diastol. [mmHg]	76±9	78±11	n.s.
HbA1c [%]	6±0,7	6±1	n.s.
Therapie mit inhal. Glukokortikoiden [%]	96	85	n.s.
Therapie mit retadiertem Theophyllin [%]	14	30	n.s.

Therapie mit Anticholinergika [%]	100	90	n.s.
FEV1 [l/s]	0,9±0,3	1,2±0,4	*
DLCOC SB [ml/min/mmHg]	27±8	38±12	**
RV [l]	6±1	5±1	**
RV%TLC [%]	184	157	**
ITGV	6,1±1,4	5,0±1,0	**
pO ₂ [mmHg]	62±10	64±12	n.s.
pCO ₂ [mmHg]	42±6	43±8	n.s.
pH	7,43±0,03	7,43±0,03	n.s.
Hb [g/l]	144±14	142±14	n.s.
NO [µmol/l]	64±31	64±37	n.s.
CRP-Spiegel [mg/l]	7±12	14±17	n.s.

BMI=Body Mass Index; RR-systol.=systolischer Blutdruck gemessen nach Riva-Rocci; RR-diastol.=diastolischer Blutdruck gemessen nach Riva-Rocci; HbA1c=Hämoglobin A1c; FEV1=forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; DLCOC SB=Diffusionskapazität nach der Single Breath Methode; pO₂=Partialdruck für Sauerstoff; pCO₂=Partialdruck für Kohlendioxid; pH=Säure-Basen-Status; Hb=Hämoglobin; NO=Stickstoffmonoxid; CRP=C-reaktives Protein; ns=nicht signifikant; *=p<0,05; **=p<0,005; ***=p<0,0001.

3.2) Evozierte visuelle Potentiale

Die Auswertung der visuell evozierten Potentiale ergab kein signifikantes Ergebnis. Es zeigte sich weder ein Unterschied zwischen der Kontrollgruppe BODE 0 und den übrigen BODE-Gruppen noch innerhalb der einzelnen BODE-Gruppen. Darüber hinaus ließ sich keine Abweichung bezüglich des Krankheitsverlaufs feststellen. Keine Differenz fand sich außerdem beim Vergleich der Gruppe der COPD-Patienten mit und ohne Emphysem. Die Amplitude des VEPs betrug bei BODE 1-2 12±13 µV, bei BODE 3-4 11±5 µV, bei BODE 5-6 9±7 µV und bei BODE 7-10 11±7 µV. Bei BODE 0 ergab diese 11±8 µV. Individuen mit einem stabilen Krankheitsverlauf besaßen eine Amplitude von 10±8 µV, Patienten mit progressivem Geschehen von 9±6 µV. Bei den

Patienten mit Emphysem wurde eine Amplitude von $13\pm 6 \mu\text{V}$, bei den Individuen ohne Emphysem von $11\pm 4 \mu\text{V}$ festgestellt.

Auch bei der Fourieranalyse des EEGs konnte kein signifikantes Ergebnis festgestellt werden. Die prozentuale Verteilung der einzelnen Frequenzbänder ergab im Vergleich der Kontrollgruppe mit den übrigen BODE-Gruppen sowie auch innerhalb der BODE-Gruppen und der Patienten mit und ohne Emphysem keinen signifikanten Unterschied. Ebenso zeigte der Krankheitsverlauf diesbezüglich keinen Einfluss. Die Fourieranalyse ergab bei BODE 0 einen Anteil des Deltabands von $25\pm 12\%$, des Thetabands von $13\pm 5\%$, des Alphabands von $34\pm 15\%$ und des Betabands von $28\pm 5\%$. Das Deltaband war bei BODE 1-2 mit $29\pm 18\%$, bei BODE 3-4 mit $21\pm 13\%$, bei BODE 5-6 mit $30\pm 14\%$ sowie bei BODE 7-10 mit $20\pm 10\%$ verteilt. Die Aufteilung des Thetabands ergab $12\pm 5\%$ bei BODE 1-2, $20\pm 13\%$ bei BODE 3-4, $15\pm 9\%$ bei BODE 5-6 und $15\pm 7\%$ bei BODE 7-10. Das Alphaband war mit $36\pm 14\%$ bei BODE 1-2, mit $38\pm 13\%$ bei BODE 3-4, mit $30\pm 14\%$ bei BODE 5-6 und mit $43\pm 12\%$ bei BODE 7-10 zu finden. Die Verteilung des Betabands ergab schließlich $23\pm 7\%$ bei BODE 1-2, $21\pm 9\%$ bei BODE 3-4, $25\pm 11\%$ bei BODE 5-6 und $22\pm 10\%$ bei BODE 7-10. Beim Vergleich der Patienten mit und ohne Lungenempysem zeigte die Fourieranalyse einen Anteil des Deltabands von $22\pm 13\%$ und $25\pm 13\%$, des Thetabands von jeweils $17\pm 10\%$. Das Alphaband wurde mit $39\pm 15\%$ sowie $35\pm 14\%$ gefunden, während der Anteil des Betabandes $22\pm 11\%$ bzw. $23\pm 8\%$ betrug. Bei Patienten mit progressivem und stabilem Verlauf zeigte sich das Deltaband jeweils mit $26\pm 15\%$, das Thetaband mit $14\pm 5\%$ sowie $16\pm 10\%$ und das Alphaband mit $36\pm 11\%$ und $35\pm 15\%$. Der Anteil des Betabands betrug bei progressiven Individuen $24\pm 7\%$, bei stabilem Verlauf $23\pm 10\%$.

In den Tabellen 4,5 und 6 sind die Ergebnisse des ANOVA-Tests für die VEPs und die Fourieranalyse aller Gruppen aufgeführt.

3.3) Evozierte Flussgeschwindigkeiten:

Ruheflussgeschwindigkeit, Verstärkung, Eigenfrequenz, Dämpfung und Vorhaltezeit ergaben in allen Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Bezüglich der Aufteilung nach BODE zeigte sich die Ruheflussgeschwindigkeit in allen Gruppen ähnlich mit $53\pm 4 \text{ cm/s}$ bei BODE 0, $44\pm 8 \text{ cm/s}$ bei BODE 1-2, $45\pm 8 \text{ cm/s}$ bei BODE 3-4, $40\pm 5 \text{ cm/s}$ bei BODE 5-6 sowie $54\pm 18 \text{ cm/s}$ bei BODE 7-10. Die Verstärkung betrug bei

BODE 0 $14\pm 3\%$, bei BODE 1-2 $15\pm 5\%$, bei BODE 3-4 $18\pm 6\%$, bei BODE 5-6 $15\pm 5\%$ und bei BODE 7-10 $14\pm 5\%$. Die Eigenfrequenz ergab bei BODE 0 $0,2\pm 0,06$ l/s, bei BODE 1-2 $0,18\pm 0,04$ l/s, bei BODE 3-4 $0,21\pm 0,05$ l/s, bei BODE 5-6 $0,2\pm 0,02$ l/s und bei BODE 7-10 $0,2\pm 0,07$ l/s. Die Dämpfung war bei BODE 0 $0,5\pm 0,2$, bei BODE 1-2 $0,49\pm 0,2$, bei BODE 3-4 $0,42\pm 0,14$, bei BODE 5-6 $0,4\pm 0,09$ und bei BODE 7-10 $0,5\pm 0,14$. Die Vorhaltezeit lag bei BODE 0 bei $3,1\pm 2,2$ s, bei BODE 1-2 bei $3,9\pm 2,5$ s, bei BODE 3-4 bei $3,0\pm 1,7$ s, bei BODE 5-6 bei $3,6\pm 1,0$ s und bei BODE 7-10 bei $2,8\pm 1,8$ s. Die genannten vaskulären Parameter weisen also im Vergleich der verschiedenen BODE-Gruppen untereinander und mit der Kontrollgruppe BODE 0 keinen statistisch signifikanten Unterschied auf. Ebenso konnte bei der Gegenüberstellung der Patienten mit und ohne Emphysem sowie mit stabilem und progressivem Verlauf keine Differenz festgestellt werden. Bei Individuen mit Emphysem fand sich eine Ruheflussgeschwindigkeit von 41 ± 8 cm/s, bei Patienten ohne Emphysem von 46 ± 12 cm/s. Der Vergleich eines progressiven mit stabilem Verlauf ergab 49 ± 8 cm/s sowie 44 ± 10 cm/s. Die Verstärkung betrug $18\pm 6\%$ bei Individuen mit und $15\pm 5\%$ ohne Emphysem. Bei einem progressiven Geschehen fand sich diesbezüglich $16\pm 6\%$ sowie $15\pm 5\%$ bei einem stabilen Verlauf. Die Eigenfrequenz betrug bei den Emphysepatienten $0,2\pm 0,04$ l/s, bei der Vergleichsgruppe $0,2\pm 0,05$ l/s. Progressive sowie stabile Patienten zeigten hier $0,2\pm 0,05$ l/s. Bei Vorliegen eines Emphysems betrug die Dämpfung $0,5\pm 0,1$, ohne Emphysem fand sich $0,5\pm 0,2$. Der Vergleich eines progressiven mit stabilem Verlauf ergab $0,5\pm 0,1$ sowie $0,4\pm 0,2$. Die Vorhaltezeit betrug $3,2\pm 1,5$ s bei Patienten mit sowie $3,1\pm 2,1$ s bei Individuen ohne Emphysem. Bei Personen mit einem progressivem Verlauf ergab sich $4,2\pm 2,2$ s bei den stabilen Individuen $2,7\pm 1,6$ s.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse des ANOVA-Tests für die Regelkreisparameter des transkranialen Dopplers zeigen die Tabellen 4,5, und 6.

Tab. 4: Ergebnisse der neurovaskulären Kopplung sowie der Fourieranalyse bezogen auf die BODE-Stadien.

	BODE	BODE	BODE	BODE	BODE	Statistik
	0	1-2	3-4	5-6	7-10	
Ruheflussgeschwindigkeit [cm/s]	53±4	44±8	45±8	40±5	54±18	n.s.
Verstärkung [%]	14±3	15±5	18±6	15±5	14±5	n.s.
Eigenfrequenz [1/s]	0,2±0,06	0,18±0,04	0,21±0,05	0,2±0,02	0,2±0,07	n.s.
Dämpfung	0,5±0,2	0,49±0,2	0,42±0,14	0,4±0,09	0,5±0,14	n.s.
Vorhaltezeit [s]	3,1±2,2	3,9±2,5	3,0±1,7	3,6±1	2,8±1,8	n.s.
N75-P100-Amplitude [µV]	11±8	12±13	11±5	9±7	11±7	n.s.
EEG-Delta-Band [%]	25±12	29±18	21±13	30±14	20±10	n.s.
EEG-Theta-Band [%]	13±5	12±5	20±13	15±9	15±7	n.s.
EEG-Alpha-Band [%]	34±15	36±14	38±13	30±14	43±12	n.s.
EEG-Beta-Band [%]	28±5	23±7	21±9	25±11	22±10	n.s.

Tab. 5: Ergebnisse der neurovaskulären Kopplung sowie der Fourier-Analyse entsprechend der Unterteilung in progressiven und stabilen Verlauf.

	Progressiver Verlauf	Kein progressiver Verlauf	Statistik
Ruheflussgeschwindigkeit [cm/s]	49±8	44±10	n.s.
Verstärkung [%]	16±6	15±5	n.s.
Eigenfrequenz [1/s]	0,2±0,05	0,2±0,05	n.s.
Dämpfung	0,5±0,1	0,4±0,2	n.s.
Vorhaltezeit [s]	4,2±2,2	2,7±1,6	n.s.
N75-P100-Amplitude [µV]	9±6	10±8	n.s.
EEG-Delta-Band [%]	26±15	26±15	n.s.

EEG-Theta-Band [%]	14±5	16±10	n.s.
EEG-Alpha-Band [%]	36±11	35±15	n.s.
EEG-Beta-Band [%]	24±7	23±10	n.s.

Tab. 6: Ergebnisse der neurovaskulären Kopplung bezüglich der Unterteilung in Patienten mit und ohne Lungenemphysem.

	Emphysem	Kein Emphysem	Statistik
Ruheflussgeschwindigkeit [cm/s]	41±8	46±12	n.s.
Verstärkung [%]	18±6	15±5	n.s.
Eigenfrequenz [1/s]	0,2±0,04	0,2±0,05	n.s.
Dämpfung	0,5±0,1	0,5±0,2	n.s.
Vorhaltezeit [s]	3,2±1,5	3,1±2,1	n.s.
N75-P100-Amplitude [µV]	13±6	11±4	n.s.
EEG-Delta-Band [%]	22±13	25±13	n.s.
EEG-Theta-Band [%]	17±10	17±10	n.s.
EEG-Alpha-Band [%]	39±15	35±14	n.s.
EEG-Beta-Band [%]	22±11	23±8	n.s.

n.s.=nicht signifikant

4.) Diskussion

4.1) Ergebnisdiskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden bei Patienten mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung in einem simultanen Untersuchungsansatz vaskuläre und neuronale Parameter untersucht. Mit Hilfe des BODE-Index ist eine Erfassung der Krankheitsschwere möglich. Bezüglich des Krankheitsverlaufs gibt es einerseits stabile Patienten, andererseits Individuen mit einem progressiven Verlauf. Durch ein gestörtes Gleichgewicht von Proteasen und Antiproteasen kann es im Verlauf der Erkrankung außerdem zur Entstehung eines Lungenemphysems kommen. Dem BODE-Stadium entsprechend erfolgte eine Einteilung in vier Gruppen sowie eine Unterteilung in Patienten mit stabilem und progressivem Verlauf. Außerdem wurde zwischen Individuen mit und ohne Lungenemphysem unterschieden. Patienten mit dem Stadium BODE 0 fungierten als Kontrollgruppe.

Die COPD ist nicht allein auf die Lungen beschränkt. Die Erkrankung ruft eine gesteigerte Inflammation sowie oxidativen Stress hervor (Peinado und Mitarbeiter, 1999)(Rennard 1999)(MacNee & Rahman 2001). Dies führt schließlich auch zu systemischen Konsequenzen, im Rahmen derer Änderungen der cerebralen Perfusion sowie kognitive Einschränkungen beobachtet werden.

Letzteres stellt ein bekanntes Phänomen im Verlauf der Erkrankung dar, wobei eine dysfunktionelle NVC zu einer cerebralen Minderperfusion mit konsekutivem Untergang aktiver Neurone und somit zur Neurodegeneration führen kann.

Durch die Unterteilung der Patienten anhand des Bode-Stadiums und in Individuen mit stabilem und progressivem Verlauf sowie in Personen mit und ohne Lungenemphysem wurde sowohl der Einfluss der Krankheitsschwere und des Krankheitsverlaufs, als auch eines Emphysems auf die NVC sowie neurofunktionelle Parameter wie visuell evozierte Potentiale und die prozentuale Verteilung der EEG-Bänder untersucht.

Interessanterweise konnte in der vorliegenden Studie, trotz der systemischen Auswirkungen, die durch die COPD hervorgerufen werden, kein Einfluss der Erkrankung auf neurofunktionelle Parameter sowie die NVC festgestellt werden. Weder der Schweregrad der Erkrankung gemessen am BODE-Index noch die Entwicklung eines Emphysems riefen diesbezüglich eine Änderung hervor. Auch die Progredienz der Erkrankung hatte hierauf keinen Einfluss. In den folgenden Abschnitten sollen die

Ergebnisse und Methodik diskutiert und denkbare Erklärungsansätze hierfür gegeben werden.

4.1.1) Diskussion der klinischen Untersuchungsergebnisse

Bezüglich des Alters, der vaskulären Risikofaktoren sowie des CRP und NO- Spiegels fanden sich zwischen den Gruppen keine Unterschiede. In allen Gruppen zeigte sich ein leicht erhöhter CRP-Wert, was eine bekannte Tatsache bei COPD-Patienten darstellt (Mannino und Mitarbeiter, 2003)(Eid und Mitarbeiter, 2001). Beim Vergleich der BODE-Gruppen wies der BMI einen signifikanten Abfall bei BODE 7-10 auf. Dies korreliert gut mit den Ergebnissen von Creutzberg und Mitarbeitern, wonach die Prävalenz des Gewichtsverlustes mit zunehmender Schwere der Erkrankung steigt (Creutzberg und Mitarbeiter, 1998). Passend zu den Ergebnissen von Renvall und Mitarbeitern, konnte hier außerdem ein signifikant niedrigerer Wert der Patienten mit Emphysem festgestellt werden (Renvall und Mitarbeiter, 2009). Individuen mit progressivem und stabilem Verlauf befanden sich jeweils durchschnittlich im Stadium BODE 3, so dass hier kein Unterschied bezüglich des BMIs erkennbar war. Die COPD bedingte Kachexie stellt einen unabhängigen Risikofaktor für Mortalität und Morbidität dar (Pouw und Mitarbeiter, 2000) (Hallin und Mitarbeiter, 2006). Bis auf Phasen der Exacerbation ist dieser Vorgang nicht auf eine verminderte Nahrungsaufnahme, sondern vielmehr auf erhöhte Stoffwechselfvorgänge der Patienten zurückzuführen. Ein kataboler Zustand wird bei den Patienten außerdem durch die regelmäßige Anwendung von systemischen oder inhalativen Glukokortikoiden sowie zusätzlich durch eine Verschiebung des Hormongleichgewichts in Richtung Katabolismus hervorgerufen, wodurch es zu einer erhöhten Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen und Katecholaminen bei einem reduzierten Testosteronspiegel kommt (Schols und Mitarbeiter, 1998). Gemäß den Leitlinien nach GOLD fand sich mit zunehmendem Krankheitsstadium ein signifikanter Anstieg der Therapie mit Glukokortikoiden, β 2-Mimetika und Anticholinergika. Theophyllin stellt unabhängig vom Krankheitsstadium kein Medikament der ersten Wahl dar, so dass es hier keinen Unterschied zwischen den Gruppen gab (Vestbo und Mitarbeiter, 2012). Bei Betrachtung der Lungenfunktion fiel in Abhängigkeit des BODE-Scores ein signifikanter Abfall der FEV1 auf. Diese fließt in die Berechnung des Scores mit ein, so dass ein Rückgang der FEV1 mit steigendem BODE-Score korreliert (Celli und Mitarbeiter, 2004). Passend hierzu konnte außerdem

ein Abfall der Diffusionskapazität sowie ab BODE 3-4 ein Rückgang des pO_2 festgestellt werden. Auch die Emphysepatienten erreichten eine signifikant niedrigere FEV1 und eine Abnahme der DLCO SB, was mit den Ergebnissen von Boschetto und Kollegen übereinstimmt (Boschetto und Mitarbeiter, 2003). Im Gegensatz zu dieser, konnte in der vorliegenden Studie außerdem eine Zunahme des Residualvolumens festgestellt werden, was einen weiteren typischen Befund bei Vorliegen eines Emphysems darstellt (Silbernagel 2005).

4.1.2) Neurofunktionelle Daten

Bezüglich der neurofunktionellen Daten, wie der Amplitude der VEPs und der Verteilung der verschiedenen Frequenzbänder, konnte in der vorliegenden Studie kein Zusammenhang mit dem Schweregrad der COPD, der Progredienz der Krankheit und der Präsenz eines Emphysems gefunden werden. Verschiedene Studien verdeutlichten bisher einen Zusammenhang der Erkrankung mit der Latenz des VEPs, was jedoch nicht Gegenstand unserer Untersuchung war. In einer Studie von Gupta und Mitarbeitern mit COPD-Patienten ohne visuelle Einschränkungen konnten Abweichungen der P100-Latenz bei 55% der Patienten entdeckt werden, wobei nur 7,5% der Individuen eine Abnahme der Amplitude zeigten (Gupta und Mitarbeiter, 2010). Ozge und Mitarbeiter fanden eine solche bei 75%. 25% der Patienten wiesen hier jedoch visuelle Einschränkungen, wie herabgesetztes Farbsehvermögen, kurzdauernde Phasen von Sehverlust und eine verminderte Sehschärfe auf. In der genannten Studie ergab sich ein Zusammenhang zwischen Abweichungen des VEPs und Blutgasparametern, wie dem pH-Wert und dem pCO_2 sowie mit Werten der Lungenfunktion, wie der FEV1 und der FVC (Ozge und Mitarbeiter, 2005). In unserer Arbeit zeigte sich abhängig vom BODE-Score eine signifikante Abnahme der FEV1 sowie des pO_2 . Die übrigen Blutgasparameter befanden sich im Normalbereich, was eine mögliche Erklärung für den fehlenden Rückgang der Amplitude in unserer Studie wäre. Des Weiteren stellten Einschränkungen des Sehvermögens ein Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der vorliegenden Studie dar, da afferente visuelle Störungen zu einer Beeinflussung der Untersuchung zur Intaktheit der NVC führen könnten. Eine Verlangsamung des EEGs mit einem Anstieg der Frequenzen für Theta- und Deltawellen wurde bei Patienten mit Narkolepsie und während Fatigue beobachtet (Smit und Mitarbeiter, 2005)(Tanaka und Mitarbeiter, 2012). Dies stellt jedoch kein generelles Phänomen dar, da andererseits

gezeigt werden konnte, dass wiederholte Aufgaben, die zu subjektiver Müdigkeit der Probanden führten, einen Anstieg des Alpha-Bandes hervorriefen (Higuchi und Mitarbeiter, 2001). Fatigue kommt häufig im Verlauf der COPD vor (Ream & Richardson 1997). Dennoch ließen sich in der vorliegenden Studie keine Abweichungen des EEGs bezüglich der Verteilung der Frequenzbänder feststellen, so dass postuliert werden kann, dass die untersuchten Individuen nicht schwer von dieser Symptomatik betroffen waren.

4.1.3) Neurovaskuläre Daten

In der vorliegenden Studie konnte keine Dysfunktion der neurovaskulären Kopplung bei COPD-Patienten weder in Bezug auf den Schweregrad noch auf die Progredienz der Erkrankung festgestellt werden. Auch das Vorliegen eines Emphysems zeigte hierauf keinen Einfluss. In Hinblick auf die COPD als systemische inflammatorische Erkrankung stellt dies auf den ersten Blick ein unerwartetes Ergebnis dar, welches im Folgenden weiter diskutiert werden soll.

Wie in der Einleitung bereits erläutert, beschreibt der Begriff der neurovaskulären Kopplung den Zusammenhang zwischen cerebraler Durchblutung und neuronaler Aktivität, wobei neuronale Aktivierung einen Anstieg der Durchblutung nach sich zieht. Die cerebrale Durchblutung und die neuronale Aktivität stehen in einer engen Beziehung zueinander. Der genaue Mechanismus dieses Zusammenhangs ist bis jetzt noch nicht ganz verstanden. Es werden verschiedene Hypothesen postuliert, welche hierfür verantwortlich gemacht werden könnten. Gemäß des neuronalen Regelmechanismus nimmt man an, dass lokale Interneurone oder Projektionsneurone von spezifischen Kernen des Hirnstamms, wie z.B. dem Nucleus Basalis Meynert, Endigungen an Blutgefäßen besitzen und somit fähig sind direkt deren Tonus zu beeinflussen (Branston 1995)(Iadecola, 1993)(Tong & Hamel 1999). So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die Stimulation von Interneuronen, welche Somatostatin produzieren zur Vasokonstriktion führt. Bei Reizung von Interneuronen, welche Vasoaktives Peptid oder NO ausschütten kommt es hingegen zur Vasodilatation (Cauli und Mitarbeiter, 2004). Krimer und Mitarbeiter konnten außerdem einen engen Kontakt von zentralen dopaminergen Neuronen zu den Endfüßen von Astrozyten sowie der Basallamina von Arteriolen darstellen. Bei Injektion von Dopamin in diese Gefäße kam es zur Vasokonstriktion (Krimer und Mitarbeiter, 1998). Darüber hinaus wird

vermutet, dass Astrozyten eine entscheidende Rolle bei der engen räumlichen und zeitlichen Kopplung von neuronaler Aktivierung und Anstieg des Blutflusses spielen. Eine Aktivierung dieser Zellen führt zum Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration und hierdurch zur Ausschüttung von vasoaktiven Substanzen, welche schließlich den Gefäßtonus beeinflussen (Anderson & Nedergaard 2003)(Zonta und Mitarbeiter, 2003). Eine andere, metabolische Hypothese, geht davon aus, dass eine Aktivierung des Gehirns lokale Mediatoren aktiviert, welche den Blutfluss modifizieren. Die Veränderung der cerebralen Perfusion wird demnach durch chemische Substanzen vermittelt, welche in die elektrischen und chemischen Interaktionen zwischen glatten Muskelzellen, Endotheliumzellen, Astrozyten und Neuronen involviert sind (Bor-Seng-Shu und Mitarbeiter, 2012) (Dirnagl und Mitarbeiter, 1994) (Kuschinsky 1990). Prostacyclin und dessen Derivate beispielsweise führen zu einer Vasodilatation. Inflammatorische Zytokine und Hypoxie stimulieren die Ausschüttung dieser Hormone und bewirken somit eine Zunahme der Blutflussgeschwindigkeit (Koskinen und Mitarbeiter, 2009). Ein weiterer wichtiger Transmitter für die Regulation der cerebralen Durchblutung und Modulation der synaptischen und neuronalen Aktivität ist Adenosin. Durch die Freisetzung von verschiedenen endogenen Faktoren, wie NO und Prostacyclin (PGI₂) bewirkt dieses Hormon eine Relaxation der Gefäßwand. Bei Hypoxie, cerebralen Anfällen, neuronaler Aktivität und Ischämie steigt dessen extrazelluläre Konzentration rasch an und führt zu Vasodilatation sowie zum Anstieg des cerebralen Blutflusses (Phillis 1989).

Die COPD begrenzt sich nicht nur auf die Lungen, sondern führt zu einer systemischen Inflammation, was einen Anstieg von CRP, TNF α , Leukozyten und Fibrinogen nach sich zieht. Auch während eines stabilen Zustands der Patienten lässt sich eine moderate Erhöhung dieser Mediatoren nachweisen. Zu einem signifikanten Anstieg des Serumspiegels von IL-6 und des Plasmaspiegels von Fibrinogen kommt es während einer Exazerbation (Wedzicha und Mitarbeiter, 2000)(Gan 2004). Bei Pneumoniepatienten konnte im akuten Stadium der Erkrankung eine neurovaskuläre Entkopplung aufgezeigt werden. Es wurde hier ein Rückgang der Vorhaltezeit beobachtet, was eine verminderte Geschwindigkeit der Kopplung indizierte. Eine Nachuntersuchung bei fast vollständiger Genesung ergab eine Normalisierung der NVC (Rosengarten und Mitarbeiter, 2012). Eine weitere Studie von Rosengarten und Kollegen erbrachte außerdem ein neurovaskuläre Entkopplung bei Sepsis (Rosengarten

und Mitarbeiter, 2007b). Eine akute Inflammation kann demnach zu einer Beeinflussung des Gehirns mit konsekutiver Dysfunktion der NVC führen. In der vorliegenden Studie wurden COPD-Patienten in einem stabilen Zustand der Erkrankung untersucht. Im Gegensatz zu Phasen der Exazerbation lässt sich hier nur eine moderate Erhöhung von inflammatorischen Mediatoren nachweisen, welche eine Änderung der NVC nach sich ziehen können. Es ist somit möglich, dass eine neurovaskuläre Entkopplung vom Schweregrad der Inflammation abhängt.

Als weiterer potenter Vasodilatator im Rahmen der NVC agiert NO durch Aktivierung der löslichen Guanylatzyklase und hierdurch Erhöhung des intrazellulären cGMP Spiegels sowie durch Öffnung von Kaliumkanälen. Auf diese Weise bewirkt NO eine Verminderung des vaskulären Widerstands und schließlich eine Zunahme des Blutflusses (Moncada und Mitarbeiter, 1991) (Archer 1994). NO wird zum einen kontinuierlich von Endothelzellen durch die endotheliale NO-Synthase (eNOS) sowie von perivaskulären nitrogenen Neuronen durch die neuronale NO-Synthase (nNOS) freigesetzt. Endotheliales NO wirkt antiarteriosklerotisch, antiproliferativ und antithrombotisch, so dass eine unzureichende Freisetzung Störungen der Mikrozirkulation nach sich ziehen kann (Toda und Mitarbeiter, 2009)(Wang und Mitarbeiter, 2003). Neben den beiden Formen der konstitutiven NO-Synthasen existiert außerdem ein induzierbare Variante (iNOS), welche im Rahmen einer Inflammation exprimiert wird (Toda und Mitarbeiter, 2009). Im Verlauf der COPD kann eine endotheliale Dysfunktion entstehen (Eickhoff und Mitarbeiter, 2008), was möglicherweise eine Abweichung der Konzentration von NO nach sich zieht. Im Rahmen einer gesteigerten Inflammation ist außerdem eine Aktivierung der iNOS mit einem Anstieg der NO-Konzentration möglich. In der vorliegenden Studie wurde im Rahmen der regulären Blutentnahme eine Bestimmung der NO-Konzentration im Plasma durchgeführt. Hierbei konnte keine Abweichung des Wertes festgestellt werden, so dass angenommen werden kann, dass bei den untersuchten Individuen noch keine signifikante endotheliale Dysfunktion diesbezüglich bestand. Das Ergebnis steht im Gegensatz zu einer Studie von Cella und Mitarbeitern, in welcher eine reduzierte Konzentration dieses Transmitters im Plasma gefunden wurde (Cella und Mitarbeiter, 2001). Zur Messung wurde hier ein quantitativer kolorimetrischer Test verwandt, während für die vorliegende Studie die NO-Konzentration mittels Chemilumineszenz bestimmt wurde. Im Rahmen der Blutentnahme wurde auch das CRP gemessen. Die Werte hierfür zeigten bei allen Patienten lediglich einen leichten Anstieg. Zusammen

mit den normwertigen NO-Konzentrationen ließ sich eine aktuelle Inflammation der Patienten ausschließen, was eine Aktivierung der iNOS und daraus folgend einen Anstieg des NO-Wertes nach sich ziehen hätte können.

Eine Änderung der NVC wird außerdem durch den Konsum von Zigaretten hervorgerufen (Oláh und Mitarbeiter, 2008). Tabakrauch stellt den wichtigsten Risikofaktor für die Entwicklung einer COPD dar. Dennoch konnte in der vorliegenden Studie keine Dysfunktion der NVC bei diesen Patienten festgestellt werden. Die erhobenen Daten korrelierten mit denen einer gesunden Kontrollgruppe gleichen Alters (Rosengarten und Mitarbeiter 2003c). Der Anteil der aktiven Raucher lag bei nur 10-20%. Die übrigen Studienteilnehmer hatten den Nikotinkonsum beendet, was als Begründung für eine fehlende Änderung der NVC dienen kann.

Des Weiteren stellt der pH-Wert einen bedeutenden Einflussfaktor auf die Gefäßweite dar. Hyper- oder normokapnische Azidose bewirken eine Vasodilatation mit konsekutivem Anstieg des Blutflusses. Alkalose hingegen führt zu Vasokonstriktion (Celotto und Mitarbeiter, 2008) (Lindauer und Mitarbeiter, 2003). Bei allen Studienteilnehmern zeigte sich ein ausgeglichener Säure-Basen-Status, so dass auch dies keine Änderung des Ruheblutflusses nach sich zog. Über eine Veränderung des pH-Wertes bewirkt ferner die Konzentration der Blutgase O_2 und CO_2 einen Einfluss auf die Gefäßweite und somit die cerebrale Durchblutung. Akute Hypoxie führt zu Vasodilatation. Es kommt jedoch erst ab Werten von unter 50mmHg des pO_2 zum Anstieg der cerebralen Perfusion (Johnston und Mitarbeiter, 2003). Ebenso bewirkt Hyperkapnie eine Weitstellung der Gefäße mit Erhöhung des Blutflusses. Beim Menschen steigt die cerebrale Durchblutung bei Inhalation von 5% CO_2 um 50% an, Inhalation von 7% CO_2 führt zu einem Anstieg von 100%. Bei Hypokapnie hingegen kommt es zu Vasokonstriktion mit Abfall des Blutflusses (Borgström und Mitarbeiter, 1975)(Bor-Seng-Shu und Mitarbeiter, 2012). Der pO_2 der Patienten der Gruppen BODE 1-2 bis 7-10 lag bei 60-70 mmHg, bei den Patienten mit und ohne Emphysem bei 62 sowie 64 mmHg. Bei Individuen mit einem progredienten Verlauf ergab sich 63 mmHg, die stabilen Patienten zeigten ein pO_2 von 67 mmHg. Insgesamt Werte, welche noch keinen Anstieg der Perfusion nach sich ziehen. Ferner befand sich der pCO_2 in allen Gruppen im Normalbereich, so dass sich die gemessenen Blutgasparameter dieser Studie in Einklang mit den normwertigen Ruheblutflussgeschwindigkeiten der Patienten befinden.

Ein Einfluss der Medikation auf die NVC konnte außerdem nicht festgestellt werden. Obwohl bereits einige Patienten der Gruppe BODE 0 medikamentös therapiert wurden, bestand dennoch ein signifikanter Unterschied des medikamentösen Therapieplans im Vergleich zu schwerer betroffenen Individuen. Im Gegensatz zu den anderen bestand eine homogene Therapie aller Patienten der Gruppen BODE 5-6 und 7-10 mit Anticholinergika, Glukokortikoiden und β 2-Mimetika. Dennoch stellten sich keine Unterschiede bezüglich der NVC zwischen den Gruppen dar.

Insgesamt konnte weder ein Einfluss des BODE-Stadiums und des Krankheitsverlaufs noch eines Lungenemphysems auf die NVC festgestellt werden. Diese zeigte sich in allen Gruppen ohne Abweichungen. Das Auftreten von kognitiven Einschränkungen im Verlauf der Erkrankung stellt ein bekanntes Phänomen dar. In die vorliegende Studie wurde eine repräsentative Stichprobe von COPD-Patienten in allen Stadien der Erkrankung eingeschlossen, bei welchen weder eine manifeste Inflammation noch ein schweres Oxygenierungsdefizit bestand. Bei einer ungestörten NVC in allen Gruppen kann postuliert werden, dass wohl nicht eine Entkopplung dieser als Ursache für das kognitive Impairment von COPD-Patienten dienen kann. Darüber hinaus ergaben sich aus den Fourieranalysen und den Amplituden der VEPs keine Hinweise auf eine neuronale Funktionsstörung. Somit kann insgesamt gefolgert werden, dass die COPD als Erkrankung für sich unter den genannten Bedingungen keinen wesentlichen neurovaskulären Effekt bewirkt.

4.2.) Methodendiskussion

Die in der vorliegenden Arbeit angewandte Transkranielle Doppler-Technik stellt eine geeignete Methode zur Beurteilung der neurovaskulären Kopplung dar. Es gibt verschiedene weitere bildgebende Verfahren, wie zum Beispiel die $^{133}\text{Xenon}$ -inhalations- und -injektionstechniken, die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), die Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) und die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), welche Anstiege des cerebralen Blutflusses und des Metabolismus während somatosensorischer Reizung, geistiger Aktivität und motorischen Aufgaben darstellen können (Roland & Friberg, 1985)(Colebatch und Mitarbeiter, 1991)(Ginsberg und Mitarbeiter, 1988)(Guhr 2002). Diese beinhalten jedoch im Vergleich zu der oben genannten Technik einige Nachteile: bei einer hohen

räumlichen Auflösung besitzen diese Techniken nur ein geringes zeitliches Auflösungsvermögen. Dieses liegt bei den szintigraphischen Verfahren im Minuten-, bei der fMRT im Sekundenbereich, so dass schnelle und weniger als eine Sekunde andauernde hämodynamische Veränderungen verpasst werden können. Eine Differenzierung von systolischen und diastolischen Flussänderungen ist mit diesen nicht möglich. Ferner stellt sich eine simultane EEG-Ableitung zur Beurteilung der neuronalen Funktion im Rahmen der Kernspintomographie wesentlich schwerer durchführbar dar. Bei den szintigraphischen Methoden kommen als Tracer außerdem Radionuklide zur Anwendung, was wiederholte Messungen am selben Patienten wegen der akkumulierenden Strahlendosis begrenzt (Guhr 2002). Neben einem hohen Zeitaufwand müssen die Patienten darüber hinaus in einen speziellen Untersuchungsraum gebracht werden. Schließlich sind die genannten Verfahren sehr teuer.

Im Gegensatz dazu stellt die transkranielle Dopplersonographie-EEG Technik eine wesentlich einfacher durchzuführende Methode dar die neurovaskuläre Kopplung zu beurteilen. Mittels dieser ist es möglich beide Seiten dieses Vorgangs simultan zu erfassen. Die benötigten Messgeräte sind in den meisten Kliniken präsent und transportierbar, so dass auch bed-side Messungen möglich sind. Außerdem bedeutet dieses preiswerte Verfahren keine Strahlenbelastung der Patienten, so dass die Untersuchung, wenn nötig, beliebig wiederholt werden kann. Ein weiterer Vorteil besteht in der leicht zu erlernenden Technik und dem geringen personellen Aufwand. Sowohl die EEG- als auch die TCD-Methodik findet schon seit Jahren Anwendung und ist klinisch erprobt. In Folge dessen existieren Normwerttabellen und es ist außerdem bekannt, wie sich bestimmte Erkrankungen auf die einzelnen Messparameter auswirken (Rosengarten & Kaps, 2007c).

Der visuelle Kortex kann einfach, schmerzfrei und weitgehend physiologisch stimuliert werden und besitzt darüber hinaus einen funktionell homogenen Aufbau. Aus diesem Grund ist dieser besonders für die Untersuchung mittels der TCD-EEG Technik geeignet. Außerdem lässt sich hier durch Stimulation leicht ein Wechsel zwischen Aktivierungs- und Ruhephasen erzeugen, so dass bisher die meisten Studien zur neurovaskulären Kopplung am visuellen System durchgeführt wurden. Dieses wird im menschlichen Gehirn darüber hinaus von einem ziemlich großen, gut abgegrenzten Gebiet repräsentiert, welches im Gegensatz zu anderen cerebralen Arealen fast ausschließlich von der A. cerebri posterior versorgt wird. Aus diesem Grund ist die

Eignung für sensorische Stimulationen sehr hoch (Newell&Aaslid 1992). Indem hier ein hohes Signal-zu-Rausch Verhältnis vorliegt, ist es möglich das Flusssignal der ACP schnell und sensitiv aufzuzeichnen. Allerdings lassen hierbei erst die typischen Potentialkonfigurationen der VEPs Rückfolgerungen auf spezifische Regionen des Gehirns zu, da die auf der Kopfoberfläche gemessenen Signale nur relativ ungenau auf anatomische Strukturen zurückgeführt werden können. Ein Vorteil der EEG-Ableitung ist deren hohe und präzise temporale Auflösung. Zwischen den hämodynamischen und elektrischen Signalantworten besteht eine fast lineare Beziehung. Hierbei vermutet man insbesondere die frühen visuell evozierten Potentialantworten (N75-P100) in den primären visuellen Kortexregionen. Auf diese Weise existiert eine direkte Korrelation mit der Höhe der evozierten Blutflussparameter, insbesondere mit der Verstärkung (Zaletel und Mitarbeiter, 2004)(Conrad & Klingelhöfer 1989)(Rosengarten und Mitarbeiter 2006)

Der zeitliche Verlauf der NVC folgt bestimmten Gesetzmäßigkeiten. Ausgehend von einem Ruheplateau kommt es nach Reizbeginn mit einer kurzen Verzögerung zu einem initialen schnellen Anstieg, Überschießen der Flussantwort und folgendem Abfall auf ein stabiles Niveau der Flussgeschwindigkeit (Aaslid 1987). Die dynamische Regulation der Blutflusseinstellung wird dabei in Abhängigkeit des zeitlichen Einflusses verschiedener Mediatoren bestimmt. Man geht davon aus, dass die initiale Phase des schnellen Blutflussanstiegs und Überschwingen von Transmittern wie K^+ und NO abhängig ist (Iadecola, 1993)(Betz & Csornai 1978). Die darauf folgende Phase mit Einstellung der Flussantwort auf einem stabilen, verglichen mit dem Flussmaximum, niedrigeren Niveau soll von Adenosin und H^+ -Ionen bestimmt werden (Betz & Csornai 1978)(Ko und Mitarbeiter, 1990). Projektionsneurone aus dem Nucleus basalis Meynert bewirken wohl einen modulierenden Effekt auf die Ruhedurchblutung sowie den Grad des Flussanstiegs (Iadecola, 2004)(Tong & Hamel 1999)(Hartlage-Rübsamen & Schliebs 2001).

Unter physiologischen Bedingungen sind die evozierten Flusskurven unabhängig von orthostatischen Einflüssen, der Herzschlagfrequenz sowie dem Blutdruck (Rosengarten und Mitarbeiter, 2003a)(Azevedo und Mitarbeiter, 2007). Ferner bewirken auch leichtgradige Stenosen der zuführenden basalen Gefäße des Gehirns keine Änderung der evozierten Blutflussantworten. Im Rahmen der Untersuchung sind aufgrund von Bewegungen der Patienten Signalartefakte möglich. Diese können jedoch leicht entdeckt und somit nicht in die Analyse miteinbezogen werden. Zur Messung der

Blutflussgeschwindigkeit wählten wir den systolischen Blutfluss, da dieser Messwert weniger anfällig ist für Artefakte, die vom Dopplergerät hervorgerufen werden und darüber hinaus empfindlicher auf die dynamische Flussregulierung reagiert, als Mittelwerte der Flussgeschwindigkeit (Rosengarten und Mitarbeiter, 2001a). Aufgrund der hohen temporalen Auflösung der transkraniellen Doppler-EEG-Technik können des Weiteren auch insbesondere Informationen über die dynamischen Vorgänge der Flussantwort gewonnen werden (Aaslid und Mitarbeiter, 1989). Mittels dieser ist außerdem eine frühzeitige Feststellung cerebrovaskulärer Veränderungen möglich. Schon Jahre bevor es zu morphologischen Veränderungen des Gefäßsystems kommt können Störungen des vasoregulativen Systems auftreten (Evora 2000)(Kiechl & Willeit 1999), wobei diese, im Gegensatz zu den morphologischen Umgestaltungen noch reversibel sein können (Ross 1993). Es konnte gezeigt werden, dass sich die endotheliale Dysfunktion zuerst als eine Einschränkung des initialen schnellen Flussanstiegs manifestiert. Bei Auftreten von morphologischen Veränderungen kommt es schließlich zu einer verminderten Reaktionsfähigkeit des cerebrovaskulären Systems mit vermindertem Flussanstieg nach Stimulation (Rosengarten und Mitarbeiter, 2002). Als Nachteil der TCD-EEG Technik ist die, verglichen mit anderen bildgebenden Verfahren, geringere räumliche Auflösung zu nennen, so dass keine Differenzierung innerhalb des visuellen Kortex möglich ist. Des Weiteren besteht die Notwendigkeit eines suffizienten Schallfensters. Vor allem bei älteren Frauen kann dieses bisweilen nicht ausreichend vorhanden sein, so dass die Untersuchung bei etwa 5% der Patienten nicht durchführbar ist (Widder 1995). Ferner ist diese Untersuchungstechnik bei Patienten mit nicht korrigierbaren Sehstörungen nicht aussagekräftig. Insgesamt verbindet die Kombination aus TCD und EEG jedoch die Vorteile dieser beider Techniken. Anderen Untersuchungsverfahren, wie der Xenoninhalations- oder Injektionstechnik oder der PET, ist die TCD-EEG Technik weiterhin insbesondere in Bezug auf die hohe zeitliche Auflösung überlegen (Aaslid 1987), so dass auf diese Weise die neuronale Aktivität zeitlich als auch räumlich genau bestimmt werden kann.

4.3) Schlussfolgerung und Ausblick

Der aktuelle Stand der Forschung geht davon aus, dass sich die COPD nicht, wie lange angenommen, nur auf die Lungen auswirkt, sondern in deren Verlauf vielmehr der gesamte Organismus involviert wird. Es kommt zu systemischen Konsequenzen, welche auch das Gehirn betreffen. Sowohl Änderungen der cerebralen Durchblutung als auch kognitive Defizite der Patienten können im Verlauf der Erkrankung entstehen.

Für die vorliegende Studie wurde eine repräsentative Stichprobe von COPD-Patienten in allen Stadien der Erkrankung untersucht, welche sich in einem klinisch stabilen Zustand mit einem nur geringen Grad an Inflammation befanden. Bei diesen konnte im Gegensatz zu Patienten im akuten Stadium einer Pneumonie (Rosengarten und Mitarbeiter, 2012) keine Neurovaskuläre Entkopplung festgestellt werden. Dies lässt zum einen den Rückschluss zu, dass eine Entkopplung der NVC vom Schweregrad der Inflammation abhängt.

Eine intakte NVC gewährleistet die schnelle und suffiziente Substratversorgung des Gehirns. Eine Dysfunktion dieser bewirkt eine inadäquate Perfusion aktiver Neurone mit möglicher konsekutiver Neurodegeneration. Für die vorliegende Studie wurden Individuen in allen Stadien der Erkrankung untersucht. Unabhängig vom Stadium der Erkrankung, der Präsenz eines Emphysems und des Krankheitsverlaufs wiesen alle Patienten eine intakte NVC auf, so dass es in der Patientengruppe keine Hinweise auf einen Zusammenhang der COPD-Schwere, des Krankheitsverlaufs, der Emphysementwicklung und der NVC gibt. Eine Dysfunktion der NVC scheint somit wohl eher nicht die Ursache der kognitiven Einschränkung von COPD-Patienten in einem stabilen Stadium der Erkrankung zu sein. Des Weiteren ergaben sich bei Betrachtung der VEPs keine Hinweise auf eine neuronale Schädigung.

Der Stellenwert einer optimalen Therapie der Patienten, welche ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung und somit das Auftreten cerebraler Konsequenzen verhindern oder abschwächen kann wird dennoch deutlich. In weiteren Studien sollten außerdem Patienten mit stärkerer Inflammation im Rahmen der COPD untersucht werden, um so den Einfluss dieser gesteigerten im Gegensatz zu einer moderat erhöhten Inflammation auf die NVC zu untermauern.

Den wichtigsten Risikofaktor für die Entwicklung einer COPD stellt Tabakrauch dar. Laut dem statistischen Bundesamt gaben im Jahr 2009 30,5% der Männer und 21,2%

der Frauen an aktive Raucher zu sein (Statistisches Bundesamt 2009). Ein bedeutender Faktor der Prävention ist somit die Aufklärung über die nachteiligen Effekte des Rauchens z.B. in Form von Antiraucherkampagnen, welche einen Beginn des Tabakrauchkonsums verhindern oder Raucher zum Beenden veranlassen können.

Der Anteil aktiver Raucher in der vorliegenden Studie lag bei nur 10-20%. Im Gegensatz zu einer publizierten Studie an jungen Rauchern unter Verwendung des gleichen Paradigmas (Oláh und Mitarbeiter, 2008) konnte in der vorliegenden keine neurovaskuläre Entkopplung festgestellt werden. Es kann also postuliert werden, dass eine Beendigung des Tabakkonsums zu einer Verbesserung der NVC führt.

Neben einer Veränderung der cerebralen Perfusion ist im Verlauf der Erkrankung das Auftreten einer endothelialen Dysfunktion möglich. Die TCD-EEG Untersuchung stellt eine geeignete Methode zur frühzeitigen Erkennung solcher Abweichungen dar. Mit dieser ist es möglich beide an der NVC beteiligten Mechanismen zu quantifizieren, wobei sich eine beginnende endotheliale Dysfunktion zuerst als Abschwächung des initialen schnellen Flussanstiegs zeigt (Rosengarten und Mitarbeiter, 2002). Die genannte Methodik ist schmerzfrei, kostengünstig und einfach zu erlernen, so dass diese eine wichtige Untersuchung zur frühzeitigen Diagnose und Behandlung einer Dysfunktion der NVC darstellt.

Der cerebrale Blutfluss im Rahmen der NVC wird von exakt und fein abgestimmten Mediatoren beeinflusst, wobei das genaue Zusammenspiel der beteiligten Transmitter bis heute noch nicht vollständig aufgeklärt ist. Weitere Studien für ein besseres Verständnis der NVC sollten somit folgen.

5.) Zusammenfassung

In unserer zunehmend alternden Gesellschaft gewinnt das Krankheitsbild der COPD mit einer steigenden Prävalenz, Morbidität und Mortalität verstärkt an Bedeutung. Neben pulmonalen Effekten kommt es im Rahmen dieser auch zu wichtigen systemischen Konsequenzen, welche sich schließlich auch auf das Gehirn auswirken. Zum einen beobachtet man Abweichungen der cerebralen Durchblutung, zum anderen kognitive Einschränkungen der Patienten. Besonders hypoxische Patienten sind von dieser Symptomatik betroffen. In der vorliegenden Studie sollte der Einfluss der Erkrankung bezüglich der Krankheitsschwere, des Krankheitsverlaufs sowie dem Vorliegen eines Emphysems auf die NVC untersucht werden.

Als Untersuchungsmethode fungierte eine Kombination aus transkranieller Dopplersonographie und Ableitung eines EEGs. Die Untersuchungen interferieren nicht miteinander und sind außerdem seit vielen Jahren bewährt. Mittels Ultraschall wurde die Blutflussgeschwindigkeit (CBF) in der Arteria cerebri posterior (ACP) gemessen. Gleichzeitig wurden durch visuelle Stimulation visuell evozierte Potentiale (VEPs) im visuellen Kortex hervorgerufen, von welchen die N75-P100 Amplitude analysiert wurde. Zur Erzeugung dieser diente ein Kontrast-Umkehr-Film, mittels welchem ein Muster-Umkehr-Reiz dargestellt wurde. Mit Hilfe eines mathematischen Modells zweiter Ordnung mit den Parametern Dämpfung, Verstärkung, Eigenfrequenz und Vorhaltezeit konnten die gemessenen Werte ausgewertet und anschließend beurteilt werden. Verglichen mit anderen geläufigen Auswertungsverfahren stellt diese, durch simultane Erfassung beider an der NVC beteiligten Seiten, eine geeignete Methode zur Beschreibung der Neurovaskulären Kopplung (NVC) dar, mit welcher darüber hinaus eine Dysfunktion der NVC frühzeitig erkannt werden kann, was zeitnahe therapeutische Konsequenzen erlaubt.

Die Untersuchungen wurden im Zeitraum von 2009 bis 2011 in der COPD-Ambulanz der pneumologischen Klinik des Universitätsklinikums Gießen an COPD-Patienten durchgeführt. Insgesamt wurden 66 Patienten in die Studie miteingeschlossen. Es erfolgte eine Unterteilung in vier Gruppen anhand der BODE-Stadien, wobei Individuen, bei denen im weiteren Verlauf eine COPD ausgeschlossen wurde, als Kontrollgruppe BODE 0 fungierten. Außerdem erfolgte eine Aufteilung in Patienten

mit und ohne Lungenemphysem sowie in Individuen mit progressivem und stabilem Verlauf. Auf eine Kontrollgruppe aus gesunden Probanden wurde verzichtet.

Überraschenderweise konnte in der vorliegenden Studie keine Dysfunktion der NVC bei COPD-Patienten festgestellt werden. Die untersuchten Individuen befanden sich in einem stabilen Zustand der Erkrankung mit einer lediglich moderat erhöhten Inflammation sowie ohne ausgeprägte Hypoxie. Dies lässt den Rückschluss zu, dass eher eine, wie bei Patienten im akuten Stadium einer Pneumonie gezeigt, stärker ausgeprägte Inflammation zu einer Beeinträchtigung der NVC führt. Für die vorliegende Studie wurde eine repräsentative Stichprobe von COPD-Patienten untersucht, welche sich in allen Stadien der Erkrankung befanden. Bei einer intakten NVC bei allen untersuchten Individuen lassen sich somit keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen einer dysfunktionellen NVC und den bekannten cerebralen Veränderungen bei COPD-Patienten finden.

Der pO_2 der Patienten dieser Studie befand sich in einem Bereich, welcher, wie bereits erläutert, noch keinen Anstieg der cerebralen Perfusion nach sich zieht.

Weitere Studien zur Untersuchung von COPD-Patienten mit einem höheren Grad an Hypoxie sollten somit folgen, um einen diesbezüglichen Einfluss auf die NVC im Rahmen dieser Erkrankung zu prüfen.

6.) Summary

By a rising prevalence, morbidity and mortality the COPD gets more and more important in our increasing aging population. Beside pulmonal effects the COPD causes also important systemic consequences, which finally affect the brain too. On the one side there are coming up aberrations of cerebral blood flow, on the other side cognitive disorders of the patients are recognized- a pathology especially hypoxic patients are affected of. In this clinical trial we wanted to examine the influence of the disease on the neurovascular coupling (NVC) respective to the severity and the course of the ailment as well as the presence of emphysema.

As examination method functioned a combination of transcranial Doppler sonography and EEG recording- both methods, which don't interfere with each other and are established for years. By ultrasound blood flow velocity (CBFV) in the Arteria cerebri posterior (ACP) was measured. Simultaneously visual stimulation generated visual evoked potentials, of which the N75-P100 amplitude was analysed. To create the VEPs a modified checkerboard test was used. The measured values could be analysed with the aid of a mathematical model of second order with the parameters gain, rate time, natural frequency and attenuation.

The examinations were realized on COPD patients in the COPD ambulance of the university hospital of Gießen in a period of 2009 to 2011. According to their BODE Score patients were divided into four groups, individuals with a BODE Score of 0 were regarded as reference group. Furthermore patients were grouped in individuals with and without emphysema as well as in patients with progressive and stable cours.

Surprisingly no dysfunction of the NVC in COPD patients could be noted. The patients having been examined were in a stable condition of the disease with only a moderate inflammation and without severe hypoxia. On the one hand this leads to the conclusion that rather a more distinct inflammation causes an impairment of the NVC, as shown in patients with acute pneumonia. For this study a representative sample of COPD patients in all stages of the disease was examined. With an unimpaired NVC in all patients there is no evidence for a correlation between a dysfunction of the NVC and the known cerebral aberrations of COPD patients.

The pO_2 of all patients was in an area with no increase of cerebral blood flow. Further trials on COPD patients with a higher degree of hypoxia should follow to prove the influence concerning to this on the COPD.

Abkürzungsverzeichnis

ACM	Arteria cerebri media
ACP	Arteria cerebri posterior
ANOVA	<i>Analysis of variance</i> , univariate Varianzanalyse
ATS	American Thoracic Society
BMI	Body Mass Index
CBFV	<i>cerebral blood flow velocity</i> , cerebrale Blutflussgeschwindigkeit
COPD	<i>Chronic obstructive lung disease</i> , Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-Reaktives Protein
DALY	Disability adjusted life year
DLCOC SB	Diffusionskapazität nach der Single Breath Methode
DLCOC/VA	Diffusionskapazität nach dem Transferkoeffizienten
EEG	Elektroenzephalographie
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxidsynthase
FEV ₁	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GOLD	Global Initiative for Obstructive Lung Disease
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Hämoglobin A1c
iNOS	induzierbare Stickstoffmonoxidsynthase
NO	Stickstoffmonoxid
nNOS	neuronale Stickstoffmonoxidsynthase
NVC	Neurovaskuläre Kopplung
pCO ₂	Partialdruck für Kohlendioxid
pO ₂	Partialdruck für Sauerstoff
py	Pack Year
PET	Positronen-Emissions-Tomographie

ROI	Region of Interest
RV	Reservevolumen
SPECT	Single Photon Emission Computertomographie
TCD	Transkranielle Dopplersonographie
TLC	Totale Lungenkapazität
VC	Vitalkapazität
VEP	Visuell evoziertes Potential

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Darstellung des Prinzips der Neurovaskulären Kopplung	-11-
Abb. 2: Darstellung der Position und Richtung der Dopplersonde zur Untersuchung des P2-Segments der ACP	-17-
Abb. 3: Schematische Darstellung der Kombination EEG-ftCD im visuellen Kortex	-21-
Abb. 4: Versuchsaufbau mit Film des Musterumkehrstimulus	-22-

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Charakteristika der Patienten bezüglich des BODE-Scores.	-30-
Tab. 2: Charakteristika der Patienten entsprechend der Unterteilung in Individuen mit progressivem und stabilem Verlauf.	-31-
Tab. 3: Charakteristika der Patienten entsprechend der Unterteilung in Personen mit und ohne Lungenemphysem.	-32-
Tab. 4: Ergebnisse der neurovaskulären Kopplung sowie der Fourieranalyse bezogen auf die BODE-Stadien.	-36-
Tab. 5: Ergebnisse der neurovaskulären Kopplung sowie der Fourieranalyse entsprechend der Unterteilung in progressiven und stabilen Verlauf.	-36-
Tab. 6: Ergebnisse der neurovaskulären Kopplung bezüglich der Unterteilung in Patienten mit und ohne Lungenemphysem	-37-

Literaturverzeichnis

- Aaslid, R. et al., 1989. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 20(1), pp.45–52.
- Aaslid, R., 1987. Visually evoked dynamic blood flow response of the human cerebral circulation. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 18(4), pp.771–5.
- Aaslid, R., Markwalder, T.M. & Nornes, H., 1982. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *Journal of neurosurgery*, 57(6), pp.769–74.
- Aaslid R., 1986. *Transcranial Doppler Sonography*. New York: Springer
- Al-shair, K. et al., 2009. Depression and its relationship with poor exercise capacity, BODE index and muscle wasting in COPD. *Respiratory medicine*, 103(10), pp.1572–9.
- American Thoracic Society, 1995a. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 152(3), pp.1107–36.
- American Thoracic Society, 1987. Standardization of spirometry, 1987 Update. Statement of the American Thoracic Society. *The American review of respiratory disease*, 136(5), pp.1285–98.
- American Thoracic Society, 1995b. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 152(5 Pt 2), pp.77–121.
- American Thoracic Society / European Respiratory Society Task Force. Standards for the Diagnosis and Management of Patients with COPD [Internet]. Version 1.2. New York: American Thoracic Society; 2004 [updated 2005 September 8].
- Anderson, C.M. & Nedergaard, M., 2003. Astrocyte-mediated control of cerebral microcirculation. *Trends in neurosciences*, 26(7), pp.340–4; author reply 344–5.
- Anthonisen, N.R. et al., 1994. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 272(19), pp.1497–505.
- Antonelli Incalzi, R. et al., 2003. Cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease- a neuropsychological and spect study. *Journal of neurology*, 250(3), pp.325–32.

- Archer, S.L., 1994. Nitric Oxide and cGMP Cause Vasorelaxation by Activation of a Charybdotoxin-Sensitive K Channel by cGMP-Dependent Protein Kinase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(16), pp.7583–7.
- Azevedo, E. et al., 2007. Interplay of cerebral autoregulation and neurovascular coupling evaluated by functional TCD in different orthostatic conditions. *Journal of neurology*, 254(2), pp.236–41.
- Bach, M. & Ullrich, D., 1997. Contrast dependency of motion-onset and pattern-reversal VEPs: interaction of stimulus type, recording site and response component. *Vision research*, 37(13), pp.1845–9.
- Barberà, J.A. et al., 2001. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in pulmonary arteries of smokers. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 164(4), pp.709–13.
- Baseler, H.A. et al., 1994. The topography of visual evoked response properties across the visual field. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 90(1), pp.65–81.
- Becker, V.U. et al., 1996. Visually Evoked Cerebral Blood Flow Velocity Changes in Different States of Brain Dysfunction. *Stroke*, 27(3), pp.446–9.
- Betz, E. & Csornai, M., 1978. Action and interaction of perivascular H⁺, K⁺ and Ca⁺⁺ on pial arteries. *Pflügers Archiv : European journal of physiology*, 374(1), pp.67–72.
- Borgström, L., Jóhannsson, H. & Siesjö, B.K., 1975. The influence of acute normovolemic anemia on cerebral blood flow and oxygen consumption of anesthetized rats. *Acta physiologica Scandinavica*, 93(4), pp.505–14.
- Bor-Seng-Shu, E. et al., 2012. Cerebral hemodynamics: concepts of clinical importance. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 70(5), pp.352–6.
- Boschetto, P. et al., 2003. Predominant emphysema phenotype in chronic obstructive pulmonary. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, 21(3), pp.450–4.
- Branston, N.M., 1995. Neurogenic control of the cerebral circulation. *Cerebrovascular and brain metabolism reviews*, 7(4), pp.338–49.
- Calverley, P.M., 2001. Modern treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal. Supplement*, 34, p.60s–6s.
- Cauli, B. et al., 2004. Cortical GABA interneurons in neurovascular coupling: relays for subcortical vasoactive pathways. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 24(41), pp.8940–9.
- Cella, G. et al., 2001. Plasma markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of*

- the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 7(3), pp.205–8.
- Celli, B.R. et al., 2004. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*, 350(10), pp.1005–12.
- Celli, B.R. & MacNee, W., 2004. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, 23(6), pp.932–46.
- Celotto, A.C. et al., 2008. Effects of acid-base imbalance on vascular reactivity. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas médicas e biológicas / Sociedade Brasileira de Biofísica ... [et al.]*, 41(6), pp.439–45.
- Cohen, J., 2000. The Global Burden of Disease Study: a useful projection of future global health? *Journal of public health medicine*, 22(4), pp.518–24.
- Colebatch, J.G. et al., 1991. Regional cerebral blood flow during voluntary arm and hand movements in human subjects. *Journal of neurophysiology*, 65(6), pp.1392–401.
- Conrad, B. & Klingelhöfer, J., 1989. Dynamics of regional cerebral blood flow for various visual stimuli. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation cérébrale*, 77(2), pp.437–41.
- Creutzberg, E.C. et al., 1998. Prevalence of an elevated resting energy expenditure in patients with chronic obstructive pulmonary disease in relation to body composition and lung function. *European journal of clinical nutrition*, 52(6), pp.396–401.
- Dannhardt, V., 2012, Einfluss eines cholinergen Defizits auf die neurovaskuläre Kopplung: eine simulatene EEG-Doppler-Studie an Parkinson-Patienten, p.19
- Dirnagl, U. et al., 1994. Coupling of cerebral blood flow to neuronal activation: role of adenosine and nitric oxide. *The American journal of physiology*, 267(1 Pt 2), pp.H296–301.
- Eickhoff, P. et al., 2008. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 178(12), pp.1211–8.
- Eid, A.A. et al., 2001. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 164(8 Pt 1), pp.1414–8.
- Evora, P.R., 2000. An open discussion about endothelial dysfunction: is it timely to propose a classification? *International journal of cardiology*, 73(3), pp.289–92.

- Fletcher, C. & Peto, R., 1977. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ*, 1(6077), pp.1645–8.
- Gan, W.Q., 2004. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*, 59(7), pp.574–80.
- Ginsberg, M.D. et al., 1988. Increases in both cerebral glucose utilization and blood flow during execution of a somatosensory task. *Annals of neurology*, 23(2), pp.152–60.
- Guhr, 2002. Visuell evozierte Flussgeschwindigkeitsänderungen in der A. cerebri posterior bei Normalprobanden und Patienten mit Leitungsverzögerungen im Sehbahnbereich: eine Untersuchung mit der funktionellen transkraniellen Dopplersonographie. <http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/guhr-susanne-2002-07-24/PDF/Guhr.pdf>
- Gupta, P.P. et al., 2010. Assessment of visual evoked potentials in stable COPD patients with no visual impairment. *Annals of thoracic medicine*, 5(4), pp.222–7.
- Hacke, W., 2010. Neurologie. Vol. 13: Springer Medizin Verlag Heidelberg, p.123
- Hallin, R. et al., 2006. Nutritional status, dietary energy intake and the risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiratory medicine*, 100(3), pp.561–7.
- Hartlage-Rübsamen, M. & Schliebs, R., 2001. Rat basal forebrain cholinergic lesion affects neuronal nitric oxide synthase activity in hippocampal and neocortical target regions. *Brain research*, 889(1-2), pp.155–64.
- Higuchi, S. et al., 2001. Diurnal variations in alpha power density and subjective sleepiness while performing repeated vigilance tasks. *Clinical Neurophysiology*, 112(6), pp.997–1000.
- Horton, J.C. & Hoyt, W.F., 1991. The representation of the visual field in human striate cortex. A revision of the classic Holmes map. *Archives of ophthalmology*, 109(6), pp.816–24.
- Hossmann, K.A., 1994. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Annals of neurology*, 36(4), pp.557–65.
- Hung, W.W. et al., 2009. Cognitive decline among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 180(2), pp.134–7.
- Iadecola, C., 2004. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nature reviews. Neuroscience*, 5(5), pp.347–60.
- Iadecola, C., 1993. Regulation of the cerebral microcirculation during neural activity: is nitric oxide the missing link? *Trends in neurosciences*, 16(6), pp.206–14.

- Isoaho, R. et al., 1995. Chronic obstructive pulmonary disease and symptoms related to depression in elderly persons. *Psychological Reports*, 76(1), pp.287–97.
- Johnston, A.J. et al., 2003. Cerebral oxygen vasoreactivity and cerebral tissue oxygen reactivity. *British journal of anaesthesia*, 90(6), pp.774–86.
- Kiechl, S. & Willeit, J., 1999. The natural course of atherosclerosis. Part I: incidence and progression. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 19(6), pp.1484–90.
- Kim, W.D. et al., 1991. Centrilobular and panlobular emphysema in smokers. Two distinct morphologic and functional entities. *The American review of respiratory disease*, 144(6), pp.1385–90.
- Ko, K.R., Ngai, A.C. & Winn, H.R., 1990. Role of adenosine in regulation of regional cerebral blood flow in sensory cortex. *The American journal of physiology*, 259(6 Pt 2), pp.H1703–8.
- Kontos, H.A., 1989. Validity of cerebral arterial blood flow calculations from velocity measurements. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 20(1), pp.1–3.
- Koskinen, L.-O.D. et al., 2009. Prostacyclin treatment normalises the MCA flow velocity in nimodipine-resistant cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a pilot study. *Acta neurochirurgica*, 151(6), pp.595–9; discussion 599.
- Krimer, L.S. et al., 1998. Dopaminergic regulation of cerebral cortical microcirculation. *Nature neuroscience*, 1(4), pp.286–9.
- Kuschinsky, W., 1990. Coupling of blood flow and metabolism in the brain. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*, 1(1-4), pp.191–201.
- Kuschinsky, W., 1997. Neuronal-vascular coupling. A unifying hypothesis. *Advances in experimental medicine and biology*, 413, pp.167–76.
- Lindauer, U. et al., 2003. Cerebrovascular vasodilation to extraluminal acidosis occurs via combined activation of ATP-sensitive and Ca²⁺-activated potassium channels. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 23(10), pp.1227–38
- Lisansky, D.P. & Clough, D.H., 1996. A cognitive-behavioral self-help educational program for patients with COPD. A pilot study. *Psychotherapy and psychosomatics*, 65(2), pp.97–101.
- Lopez, A.D. & Murray, C.C., 1998. The global burden of disease, 1990-2020. *Nature medicine*, 4(11), pp.1241–3.
- Lupetin, A.R. et al., 1995. Transcranial Doppler sonography. Part 1. Principles, technique, and normal appearances. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 15(1), pp.179–91.

- MacNee, W. & Rahman, I., 2001. Is oxidative stress central to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease? *Trends in molecular medicine*, 7(2), pp.55–62.
- Mannino, D.M. et al., 2002. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance-United States, 1971-2000. *Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries (Washington, D.C. : 2002)*, 51(6), pp.1–16.
- Mannino, D.M., 2011. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonologia i alergologia polska*, 79(2), pp.139–43.
- Mannino, D.M., Ford, E.S. & Redd, S.C., 2003. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the third national health and nutrition examination. *The American Journal of Medicine*, 114(9), pp.758–62.
- Marquis, K. et al., 2002. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 166(6), pp.809–13.
- Matsuba, K. et al., 1989. The changes in airways structure associated with reduced forced expiratory volume in one second. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, 2(9), pp.834–9.
- Mills, N.L. et al., 2008. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk. *Thorax*, 63(4), pp.306–11.
- Moncada, S., Palmer, R.M. & Higgs, E.A., 1991. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacological reviews*, 43(2), pp.109–42.
- Newell DW, Aaslid R., 1992. Transcranial Doppler. New York: Raven, pp. 49–55.
- Newell, D.W. et al., 1994. Comparison of flow and velocity during dynamic autoregulation testing in humans. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 25(4), pp.793–7.
- Ng, T.-P. et al., 2007. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Archives of internal medicine*, 167(1), pp.60–7.
- Obrig, H. et al., 2002. Habituation of the visually evoked potential and its vascular response: implications for neurovascular coupling in the healthy adult. *NeuroImage*, 17(1), pp.1–18.
- Odom, J.V. et al., 2004. Visual evoked potentials standard (2004). *Documenta ophthalmologica. Advances in ophthalmology*, 108(2), pp.115–23.

- Oláh, L. et al., 2008. Visually evoked cerebral vasomotor response in smoking and nonsmoking young adults, investigated by functional transcranial Doppler. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*, 10(2), pp.353–8.
- Oncel, C. et al., 2010. Peripheral neuropathy in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*, 7(1), pp.11–6.
- Ortapamuk, H. & Naldoken, S., 2006. Brain perfusion abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease: comparison with cognitive impairment. *Annals of nuclear medicine*, 20(2), pp.99–106.
- Ozge, A., Atiş, S. & Sevim, S., 2001. Subclinical peripheral neuropathy associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Electromyography and clinical neurophysiology*, 41(3), pp.185–91.
- Ozge, C. et al., 2005. Cranial optic nerve involvements in patients with severe COPD. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 10(5), pp.666–72.
- Peinado, V.I. et al., 1998. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *The American journal of physiology*, 274(6 Pt 1), pp.L908–13.
- Peinado, V.I. et al., 1999. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 159(5 Pt 1), pp.1605–11.
- Phillis, J.W., 1989. Adenosine in the control of the cerebral circulation. *Cerebrovascular and brain metabolism reviews*, 1(1), pp.26–54.
- Pleis, J.R. & Lethbridge-Cejku, M., 2007. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2006. *Vital and health statistics. Series 10, Data from the National Health Survey*, (235), pp.1–153.
- Pouw, E.M. et al., 2000. Early non-elective readmission for chronic obstructive pulmonary disease is associated with weight loss. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 19(2), pp.95–9.
- Ream, E. & Richardson, A., 1997. Fatigue in patients with cancer and chronic obstructive airways disease: a phenomenological enquiry. *International journal of nursing studies*, 34(1), pp.44–53.
- Ream, E. & Richardson, A., 1996. Fatigue: a concept analysis. *International journal of nursing studies*, 33(5), pp.519–29.
- Rennard, S.I., 1999. Inflammation and repair processes in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 160(5 Pt 2), pp.S12–6.
- Renvall, M. J., Friedman, P., & Ramsdell, J. W. (2009). Predictors of body mass index in patients with moderate to severe emphysema. *COPD*, 6(6), 432–6.

- Rodriguez-Roisin, R.. & MacNee, W., 1998. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mono*, 3, 107–26.
- Roland, P.E. & Friberg, L., 1985. Localization of cortical areas activated by thinking. *Journal of neurophysiology*, 53(5), pp.1219–43.
- Rosengarten, B. et al., 2007a. Activation-flow coupling differentiates between vascular and Alzheimer type of dementia. *Journal of the neurological sciences*, 257(1-2), pp.149–54.
- Rosengarten, B. et al., 2001a. Comparison of visually evoked peak systolic and end diastolic blood flow velocity using a control system approach. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 27(11), pp.1499–503.
- Rosengarten, B. et al., 2012. Early neurovascular uncoupling in the brain during community acquired pneumonia. *Critical care (London, England)*, 16(2), p.R64.
- Rosengarten, B. et al., 2003a. Effect of heart rate on regulative features of the cortical activity-flow coupling. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 16(1), pp.47–52.
- Rosengarten, B. et al., 2002. Impaired cerebrovascular reactivity in type 1 diabetic children. *Diabetes care*, 25(2), pp.408–10.
- Rosengarten, B. et al., 2007b. Microcirculatory dysfunction in the brain precedes changes in evoked potentials in endotoxin-induced sepsis syndrome in rats. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 23(2-3), pp.140–7.
- Rosengarten, B. et al., 2003c. Neurovascular Coupling Remains Unaffected During Normal Aging. *Journal of Neuroimaging*, 13(1), pp.43–7.
- Rosengarten, B. et al., 2006. Simultaneous VEP and transcranial Doppler ultrasound recordings to investigate activation-flow coupling in humans. *Ultrasound in medicine & biology*, 32(8), pp.1171–80.
- Rosengarten, B., Huwendiek, O. & Kaps, M., 2001b. Neurovascular coupling and cerebral autoregulation can be described in terms of a control system. *Ultrasound in medicine & biology*, 27(2), pp.189–93.
- Rosengarten, B. & Kaps, M., 2010. A simultaneous EEG and transcranial Doppler technique to investigate the neurovascular coupling in the human visual cortex. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 29(3), pp.211–6.
- Rosengarten, B. & Kaps, M., 2007c. Kombinierte EEG- und Doppler-Methode zur Bestimmung der neurovaskulären Kopplung am visuellen Kortex des Menschen. *Klinische Neurophysiologie*, 38(2), pp.128–35.
- Rosengarten, B., Lutz, H. & Hossmann, K.-A., 2003b. A control system approach for evaluating somatosensory activation by laser-Doppler flowmetry in the rat cortex. *Journal of Neuroscience Methods*, 130(1), pp.75–81.

- Ross, R., 1993. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 362(6423), pp.801–9.
- Roy, C.S. & Sherrington, C.S., 1890. On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *The Journal of physiology*, 11(1-2), pp.85–158.17.
- Saetta, M. et al., 1998. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 157(3 Pt 1), pp.822–6.
- Sakamaki, F., 1999. Abnormality of Left Ventricular Sympathetic Nervous Function Assessed by 123I-Metaiodobenzylguanidine Imaging in Patients With COPD*. *Chest*, 116(6), pp.1575–81.
- Schols, A.M., 2000. Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease. *Current opinion in pulmonary medicine*, 6(2), pp.110–5.
- Schols, A.M. et al., 1998. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 157(6 Pt 1), pp.1791–7.
- Shim, T.S. et al., 2001. Cerebral metabolic abnormalities in COPD patients detected by localized proton magnetic resonance spectroscopy. *Chest*, 120(5), pp.1506–13.
- Silbernagel S., 2005, *Taschenatlas der Pathophysiologie*, Thieme Verlag, p. 78
- Smit, A.S. et al., 2005. Diurnal spectral EEG fluctuations in narcoleptic patients during rest and reaction time tasks. *Journal of sleep research*, 14(4), pp.455–61.
- Statistisches Bundesamt 2009, 2009. Staat & Gesellschaft - Gesundheitszustand & -relevantes Verhalten - Gesundheitsrelevantes Verhalten - Statistisches Bundesamt (Destatis).
- Stuss, D.T. et al., 1997. Chronic obstructive pulmonary disease: effects of hypoxia on neurological and neuropsychological measures. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 19(4), pp.515–24.
- Tanaka, M. et al., 2012. Effect of mental fatigue on the central nervous system: an electroencephalography study. *Behavioral and brain functions : BBF*, 8(1), p.48.
- Tantucci, C. & Modina, D., 2012. Lung function decline in COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 7, pp.95–9.
- Thakur, N. et al., 2010. COPD and cognitive impairment: the role of hypoxemia and oxygen therapy. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 5, pp.263–9.
- Theander, K. & Unosson, M., 2004. Fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Advanced Nursing*, 45(2), pp.172–7.

- Toda, N., Ayajiki, K. & Okamura, T., 2009. Cerebral blood flow regulation by nitric oxide: recent advances. *Pharmacological reviews*, 61(1), pp.62–97.
- Tong, X.K. & Hamel, E., 1999. Regional cholinergic denervation of cortical microvessels and nitric oxide synthase-containing neurons in Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 92(1), pp.163–75.
- Vestbo, J. et al., 2013. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, GOLD Executive Summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 187(4) pp.347-65
- Villringer, A. & Dirnagl, U., 1995. Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging. *Cerebrovascular and brain metabolism reviews*, 7(3), pp.240–76.
- Vogelmeier, C. et al., 2007. [Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*, 61(5), pp.e1–40.
- Wallace, B.E. et al., 2001. A history and review of quantitative electroencephalography in traumatic brain injury. *The Journal of head trauma rehabilitation*, 16(2), pp.165–90.
- Wang, W. et al., 2003. Interaction among nitric oxide, reactive oxygen species, and antioxidants during endotoxemia-related acute renal failure. *American journal of physiology. Renal physiology*, 284(3), pp.F532–7.
- Wedzicha, J.A. et al., 2000. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thrombosis and haemostasis*, 84(2), pp.210–5.
- Widder, 1995. *Intrakranielle Dopplersonographie. Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien*. Vol 4. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin, ed., pp. 161-4
- Yanbaeva, D.G. et al., 2007. Systemic effects of smoking. *Chest*, 131(5), pp.1557–66.
- Zaletel, M. et al., 2004. The relationship between visually evoked cerebral blood flow velocity responses and visual-evoked potentials. *NeuroImage*, 22(4), pp.1784–9.
- Zonta, M. et al., 2003. Neuron-to-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation. *Nature neuroscience*, 6(1), pp.43–50.

Publikationserzeichnis:

Neurovascular coupling and EEG band distribution in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Prof. Dr. Bernhard Rosengarten, Melanie Schmid, Anna Steinmann, Dr. Tobias Gessler, Dr. Stefan Kuhnert; international Journal of clinical neurosciences and mental health, 2013

Eidesstattliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

.....
Ort

.....
Unterschrift

.....
Datum

Danksagung:

Zuerst möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Kaps bedanken, der es mir ermöglichte die vorliegende Arbeit in der neurologischen Klinik der Justus-Liebig-Universität Gießen in Kooperation mit der pulmologischen Ambulanz der medizinischen Klinik durchzuführen.

Mein ganz besonderer Dank gilt außerdem Herrn Prof. Rosengarten, unter dessen Leitung diese Arbeit entstand und der ein zu jeder Zeit zu erreichender Ansprechpartner war. Vielen Dank für die gute Betreuung und die stets konstruktive Kritik.

Außerdem danke ich allen Patienten, die sich bereit erklärt haben an dieser Studie teilzunehmen für deren Geduld. Ohne sie wäre die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen.

Mein großer Dank gilt des Weiteren meiner Familie, die mich während des ganzen Medizinstudiums zu jeder Zeit unterstützt und motiviert hat. Insbesondere meiner Schwester möchte ich für die wertvolle Korrektur und Formatierung dieser Arbeit danken.

Danken möchte ich außerdem Matthias M., der mir stets mit großer Geduld zur Seite stand und mir durch seinen Glauben an mich immer die nötige Kraft zur Anfertigung dieser Arbeit gab.

Schließlich danke ich meinen Freunden und Kommilitonen für die Unterstützung während dieser Arbeit.