

Etablierung einer ultrasonographischen Untersuchungstechnik
zur Bestimmung von cerebralen Blutflussgeschwindigkeiten
im Tiermodell

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

vorgelegt von

Annette Dorothee Kreis
aus Hannover

Gießen 2011

Aus dem
Medizinischen Zentrum für Neurologie und Neurochirurgie
Neurochirurgische Klinik
des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen
Kommissarischer Direktor: PD Dr. med. Matthias Oertel

Gutachter: PD Dr. med. Ulf Nestler

Gutachter: Prof. Dr. Gerhard Alzen

Tag der Disputation: 13. März 2012

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	4
1.1 Cerebrovaskuläre Erkrankungen.....	4
1.2 Circulus arteriosus cerebri.....	4
1.2.1 Circulus arteriosus cerebri des menschlichen Gehirns.....	5
1.2.2 Circulus arteriosus cerebri des Rattengehirns.....	5
1.3 Sonographie.....	5
1.3.1 Entwicklung der Ultraschalluntersuchung in der Medizin.....	6
1.3.2 Grundlagen der Sonographie.....	7
1.3.3 Untersuchungsarten.....	8
1.3.3.1 A-Mode.....	8
1.3.3.2 B-Mode.....	9
1.3.3.3 M-Mode.....	9
1.3.3.4 Doppler-Mode = Dopplersonographie.....	9
1.3.3.4.1 Dopplerformel.....	10
1.3.3.4.2 Doppler-Winkel.....	10
1.3.3.5 Farb-Doppler.....	10
1.3.3.6 Triplex-Mode.....	10
1.3.3.7 P-Mode.....	11
1.4 Cerebrovaskuläre Sonographie beim Menschen.....	11
1.5 Problemstellung.....	13
2 Material und Methoden	14
2.1 Materialien.....	14
2.1.1 Instrumente.....	14
2.1.2 Verbrauchsmaterialien.....	14
2.1.3 Medikamente.....	15
2.1.4 Geräte.....	15
2.1.5 Versuchstiere.....	15

2.2 Methoden.....	16
2.2.1 Narkose.....	16
2.2.2 Kraniektomie.....	16
2.2.3 Cerebrale Sonographie.....	17
2.2.3.1 Untersuchungsprogramm 1RB.....	18
2.2.3.2 Glossar Untersuchungsprogramm 1RB:.....	20
2.2.4 Referenzwertbestimmungen.....	21
2.2.4.1 Untersuchungsschema.....	21
2.2.4.2 Bestimmung der mittleren Flussgeschwindigkeit (52 Tiere).....	22
2.2.4.3 Bestimmung des Gefäßdurchmessers (39 Tiere).....	22
2.2.4.4 Bestimmung der Herzfrequenz.....	22
2.2.5 Langzeitmessungen (26 Tiere).....	23
2.2.6 Seitenunterschiede der paarigen Hirnarterien.....	23
2.2.7 Statistische Auswertung.....	24
2.2.7.1 Referenzwertbestimmung.....	24
2.2.7.2 Langzeitmessungen.....	25
3 Ergebnisse.....	26
3.1 Referenzwertbestimmungen.....	26
3.1.1 Relation der Durchschnittswerte der Blutflussgeschwindigkeit, der Gefäßdurchmesser, des Blutflussvolumens und des Gewichts.....	27
3.1.2 Vergleich der Durchschnittswerte der einzelnen Gefäßen.....	27
3.1.3 Volumenflussberechnung.....	28
3.2 Langzeitmessungen.....	29
3.2.1 Einfluss der Narkosemittel.....	29
3.2.2 Verhältnis von Blutflussgeschwindigkeit und Herzfrequenz.....	30
3.3 Seitenunterschiede der paarigen Hirnarterien.....	31
4 Diskussion.....	32
4.1 Diskussion der Methodik.....	32
4.2 Diskussion der Ergebnisse.....	34
4.2.1 Vergleichbare Publikationen.....	34
4.2.2 Referenzdatensatz.....	36

4.3 Ausblick	38
4.4 Stellungnahme zur Problemstellung und Bewertung.....	39
5 Zusammenfassung	40
6 Summary.....	41
7 Referenzen.....	42
8 Anhang.....	49
Tabellenverzeichnis.....	49
Tabellen.....	50
Abbildungsverzeichnis.....	54
Abbildungen.....	57
Ehrenwörtliche Erklärung	72
Danksagung	73

1 Einleitung

1.1 Cerebrovaskuläre Erkrankungen

In den westlichen Industrienationen haben cerebrovaskuläre Erkrankungen eine hohe Inzidenz mit 150 - 300 auf 100.000 Einwohner. Sie gelten als die häufigste Ursache von neu auftretenden Behinderungen im Erwachsenenalter und stehen an dritter Stelle der Todesursachenstatistik in der Bundesrepublik Deutschland [37].

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert den Schlaganfall als eine akute fokale oder globale cerebrale Zirkulationsstörung des Gehirns mit daraus resultierenden neurologischen Defiziten die mindestens 24 Stunden andauern.

Der Schlaganfall ist zu 80% ischämisch bedingt und zu 20% durch eine Hirnblutung verursacht. 10-12% der Fälle haben eine intraparenchymatöse Blutungsquelle und zählen zu den Intracerebralblutungen (ICB), während 8 -10% durch eine subarachnoidale Blutung (SAB) ausgelöst sind [22]. Es gibt zwei Formen der ICB, die spontane primäre Form, meist hypertensiv bedingt, und die sekundäre ICB, der eine Vielzahl von Ursachen zugrunde liegen kann. So sind rupturierte Hirnarterienaneurysmen, besonders an der Hirnbasis gelegen, meist Auslöser einer Subarachnoidalblutung, können aber sogar bis zu einer ICB führen.

Die Einteilung der cerebrovaskulären Insuffizienz reicht vom symptomlosen Stadium I über reversible Stadien unterschiedlicher Zeitdauer (TIA, PRIND) bis hin zu irreversiblen Gewebenekrosen.

Der Circulus arteriosus cerebri nimmt bei cerebrovaskulären Erkrankungen eine bedeutende Position ein. Ihm gilt ein besonderes Interesse bei Diagnostik und Behandlung. Neben anderen bildgebenden Verfahren, wie CT, MRT oder Angiographie, ermöglicht die sonographische Untersuchungsmethode hier einfach und effizient sowohl Diagnostik als auch Überwachung und Steuerung der therapeutischen Optionen.

1.2 Circulus arteriosus cerebri

Im 17. Jahrhundert wurde der menschlichen Circulus arteriosus cerebri erstmalig von dem englischen Anatomen Thomas Willis beschrieben und nach ihm als Circulus arteriosus willisii benannt [9].

1.2.1 Circulus arteriosus cerebri des menschlichen Gehirns

An der Hirnbasis sind die Stromgebiete der beiden Aa. carotides internae über die A. communicans anterior miteinander sowie über je eine A. communicans posterior mit der A. basilaris verbunden. Dadurch entsteht ein Anastomosengeflecht (Abbildung 1). Der Circulus arteriosus cerebri weist starke interindividuelle Varianten auf und kommt in der dargestellten Form nur in circa zwei Dritteln der Fälle vor [29, 33]. So lässt sich beispielsweise oft ein Kaliberunterschied zwischen der rechten und linken Vertebralarterie nachweisen.

Die basalen Abschnitte der Hirnarterien gehören phylogenetisch nicht zum Gehirn, sondern entstammen dem 3. und 4. Aortenbogen und werden zum Subarachnoidalraum gezählt. Die komplexen Vorgänge während der Embryonalzeit erklären warum die basalen Hirnarterien ein Unruhegebiet für die Entstehung von Anomalien, wie arterielle Aneurysmen oder Fenestrierungen, sind.

1.2.2 Circulus arteriosus cerebri des Rattengehirns

Der Circulus arteriosus cerebri der Ratte ähnelt dem des Menschen in seinem Grundaufbau [4, 11, 17] (Abbildung 2).

Im Gegensatz zum Menschen besitzt die Ratte nur eine Arteria pericallosa. Diese geht aus dem Truncus cerebri anterior hervor, dem Zusammenfluss der beiden Anteriores dorsal des Chiasma opticum. Aufgrund der weniger ausgeprägten Gyrierung des Frontalhirns, zusammen mit dem hohen Blutbedarf der Bulbi olfactorii sind die Anteriores der Ratte vom Kaliber her größer ausgelegt als die Mediae [17]. Ein dritter Unterschied betrifft den hinteren Kreislauf. Hier kommt bei der Versorgung der A. cerebri posterior der A. carotis interna eine größere Bedeutung als beim Menschen zu [44].

1.3 Sonographie

Zusammengesetzt aus lateinisch sonor: „Klang, Ton“ und griechisch graphein: „schreiben“ beschreibt das Wort Sonographie eine bildgebende Untersuchungstechnik mittels Ultraschallwellen.

1.3.1 Entwicklung der Ultraschalluntersuchung in der Medizin

Ultraschallwellen sind ein aus der Tierwelt seit langem bekanntes Phänomen. Die Aussendung von Ultraschallimpulsen und das Empfangen der reflektierten Echos dient zum Beispiel Fledermäusen zur Orientierung und ermöglicht sogar das Jagen fliegender Beutetiere. Bei Meeressäugern dienen Ultraschallsignale der Kommunikation.

Nach eingehender Beobachtung von Fledermäusen postulierte 1793 der italienische Forscher Spallanzini einen sechsten Sinn. Dieser wurde in den 1920er Jahren als Ultraschallsinn erkannt, aber erst 1939 als Ultraschall-Echoverfahren der Fledermäuse von Griffin und Galambos bewiesen und beschrieben [13].

Ein weiteres in der heutigen Untersuchungstechnik genutztes Phänomen ist der 1842 vom österreichischen Naturwissenschaftler Christian Doppler beschriebene und nach ihm benannte Dopplereffekt: Bewegt sich ein Objekt, das Schallwellen aussendet, auf einen Beobachter zu, so nimmt dieser eine höhere Frequenz wahr als das Objekt aussendet, da der Weg, den die Schallwellen zurücklegen müssen, sich stetig verkürzt. Umgekehrt sinkt die wahrgenommene Frequenz im Vergleich zur ausgesendeten, wenn sich das Objekt vom Beobachter entfernt.

Nachdem 1912 die Titanic sank, beschäftigte sich der deutsche Physiker Alexander K. Behm mit der Ortung von unter Wasser gelegenen Gegenständen und entwickelte das erste Echolotverfahren: Ein Sender gibt Schallimpulse ab und aus der Laufzeit der Echos wird der Ort des reflektierenden Objektes berechnet. Anwendung findet das Echolot zum Beispiel in der Schifffahrt, um Hindernisse unter Wasser aufzuspüren oder um die Wassertiefe zu messen. Die Weiterentwicklung dieser Technologie wurde unter dem Namen SONAR (Sound Navigation and Ranging) während des zweiten Weltkrieges stark forciert.

Die Idee, auch in der Medizin Gebrauch von Ultraschallwellen zu machen und das Echoortungsprinzip zu nutzen, entstand Ende der 1930er Jahre. Der Wiener Neurologe Dussik veröffentlichte 1942 seine Methode der Hyperphonographie zum Nachweis pathologischer Veränderungen des Gehirns innerhalb der geschlossenen Schädelkapsel [8]. Als Ergebnis seiner Methode entstanden die ersten medizinischen Ultraschallbilder nach dem Durchschallungsprinzip. Die Nutzung der Sonographie

entwickelte sich nun gleichzeitig innerhalb verschiedener medizinischer Fachgebiete zur Routinemethode. Führend waren hierbei die Kardiologie, die Gastro-Enterologie, die Gynäkologie und die Ophthalmologie.

In der Folge wurden verschiedene Darstellungsverfahren und Farbkodierungen entwickelt und durch die Einführung von Mikroprozessoren wurde das Echtzeitverfahren (real time motion) möglich. Hierbei wird die Bildebene mit einer Rate von acht Bildern/Sekunde oder höher abgetastet und dargestellt, so dass für das menschliche Auge der Eindruck eines bewegten Bildes entsteht. Diese Bildabfolge erlaubt die Darstellung von Bewegungsabläufen im menschlichen Organismus wie zum Beispiel des Herzschlages oder der Darmtätigkeit.

Sonographische Untersuchungen zählen heute in der Medizin zu den am häufigsten angewandten diagnostischen Untersuchungstechniken. Durch den stetigen technischen Fortschritt erschließen sich neue Anwendungsfelder für die wissenschaftliche Forschung.

1.3.2 Grundlagen der Sonographie

Die Sonographie ist eine nicht-invasive und risikoarme Untersuchungsmethode, die keine Strahlenexposition mit sich bringt. Die hohe Verfügbarkeit sowie die schnelle und problemlose Durchführung haben zu ihrem Einsatz als Routineverfahren beigetragen.

Grundlage des Verfahrens ist die Impuls-Echomethode: Dem kurzfristigen Aussenden (Größenordnung 1 μ s) von Ultraschallwellen folgt der Empfang des reflektierten Anteils der Schallwellen über einen längeren Zeitraum (Größenordnung 300 μ s) im selben Schallkopf [2]. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit von Ultraschallwellen im Körpergewebe ist abhängig von der Gewebedichte (circa 330 - 3500 m/s, Abbildung 3). Mit Hilfe des indirekten piezoelektrischen Effekts werden Ultraschallwellen erzeugt. Durch Anlegen einer elektrischen Spannung werden die Kristalle im Schallkopf elastisch verformt. Bei Anlegung von Wechselspannung verformen sich die Kristalle periodisch und es entstehen mechanische Schwingungen, das heißt Schallwellen. Durch Umkehrung des Effektes werden die piezoelektrischen Kristalle durch die eintreffenden Schallwellen verformt und es entsteht eine messbare elektrische Spannung. Die piezoelektrischen Kristalle im Schallkopf dienen sowohl als Sender als

auch als Empfänger von Ultraschallwellen. Der Ultraschallkopf wird auch als Applikator, Transducer, Array oder Sonde bezeichnet.

Die Ultraschallwelle ist eine mechanische Schwingung, die sich in einem angekoppelten Medium ausbreitet. Unter Ankoppelung versteht man die direkte Anbindung zwischen Ultraschallsender und zu untersuchendem Medium, um eine verlustarme Ausbreitung und eine optimale Schallleitung zu erreichen. So kann zur Untersuchung des menschlichen Körpers der zu überbrückende Zwischenraum von Schallkopf zu Haut durch ein spezielles Ultraschallgel geschlossen werden.

Ultraschallfrequenzen liegen oberhalb der menschlichen Hörgrenze von 20 kHz. Diagnostisch werden Frequenzbereiche zwischen 1 und 13 MHz genutzt. Je höher die Frequenz ist, umso besser ist die räumliche Auflösung, da die Schallwellen kürzer und besser gebündelt sind. Als Auflösungsvermögen wird der Abstand zwischen zwei Strukturen verstanden, bei dem sie noch als getrennte Objekte dargestellt werden können. Er wird in Millimetern angegeben und hängt von der Geometrie der kegelförmigen Schallausbreitung der Ultraschallwelle ab. Unterschieden wird zwischen axialem Auflösungsvermögen in Richtung der Schallausbreitung und lateralem Auflösungsvermögen in der Bildebene senkrecht zur Schallausbreitung [7].

Allerdings werden die Schallwellen mit steigender Frequenz immer energieärmer und damit beim Durchschallen des Gewebes stärker abgeschwächt, so dass die Eindringtiefe abnimmt (Tabelle 1). Dementsprechend werden für oberflächlich gelegene, hautnahe Regionen meist Schallköpfe mit höheren Frequenzen zwischen 5 und 13 MHz eingesetzt. Für die Untersuchung von tiefer gelegenen, beispielsweise abdominalen Regionen, die eine größere Eindringtiefe benötigen, wird eine niedrigere Frequenz im Bereich von 3,5 MHz verwendet.

1.3.3 Untersuchungsarten

In Anlehnung an das lateinische Wort *modus* (Art und Weise) beschreibt das englische Wort *mode* die Darstellungsweise des Sonographiebildes.

1.3.3.1 A-Mode

Der von „Amplitude“ abgeleitete A-Mode stellt einen Graphen dar, dessen x-Achse der Eindringtiefe entspricht und dessen y-Achse die Stärke der empfangenen Echos

widerspiegelt. Eingesetzt wird dieses Verfahrens hauptsächlich in der Ophthalmologie zur Dickenbestimmung der Hornhaut oder zur Vermessung raumfordernder Prozesse.

1.3.3.2 B-Mode

Der am häufigsten verwendete Mode ist der B-Mode, abgeleitet von „brightness“. Hierbei werden die von den piezoelektrischen Kristallen empfangenen und vermessenen Echos orts aufgelöst und in unterschiedlichen Graustufen als zweidimensionales Bild dargestellt. Die verschiedenen Grauwerte resultieren aus der unterschiedlichen Stärke der empfangenen Echos (Abbildung 4).

1.3.3.3 M-Mode

Bei dem von „time motion“ abgeleiteten M-Mode wird die Dimension Zeit miteinbezogen. Bei ortsfest gehaltenem Schallkopf bewegt sich das B-Bild mit konstanter Geschwindigkeit über den Bildschirm. Zeitlich aufeinander folgende B-Bilder werden aneinander gereiht dargestellt, was die Beurteilung von Membran- oder Wanddicken zulässt. Anwendungsgebiet hierfür ist vor allem die Echokardiographie zum Beispiel zur Herzklappendiagnostik.

1.3.3.4 Doppler-Mode = Dopplersonographie

Die Dopplersonographie dient der Bestimmung von Blutflussgeschwindigkeiten in den Gefäßen. Diese Untersuchungsmethode beruht auf der Messung von Strömungsgeschwindigkeiten mittels des Dopplereffektes. Dieser beschreibt die Differenz zwischen Sendefrequenz und der empfangenen Frequenz, das heißt der von bewegten Objekten (= Erythrozyten) reflektierten Frequenz. Die Erythrozyten dienen als Grenzfläche und führen eine Relativbewegung zur Schallquelle aus. Das eingehende Signal kann neben der elektronischen Auswertung auch akustisch dargestellt werden.

1.3.3.4.1 Dopplerformel

Dopplerformel: $F = 2f \times v/c \times \cos \alpha$ beziehungsweise $c = 2f \times v \times \cos \alpha / F$

F: Dopplerverschiebefrequenz

f: Sendefrequenz

v: Blutströmungsgeschwindigkeit

c: Schallausbreitungsgeschwindigkeit

α : Winkel zwischen Dopplerstrahl und Blutgefäß

1.3.3.4.2 Doppler-Winkel

Die Kenntnis des Winkels α zwischen Dopplerstrahl und Blutgefäß erlaubt anhand der obigen Formel die Umrechnung der gemessenen Frequenzänderungen in Geschwindigkeiten. Hierbei geht der Winkel mit seinem Kosinus in die Berechnung ein. Der Kosinus von 0° ist 1 und der von 90° beträgt 0. Da der Winkel vom Untersucher aus dem B-Bild ermittelt wird, sollte, um den Multiplikationsfehler bei der Berechnung der Blutflussgeschwindigkeit gering zu halten, ein möglichst kleiner Winkel zwischen Blutgefäß und einfallendem Dopplerstrahl angestrebt werden.

Die Winkelkorrektur verbessert ein unter ungünstigem Winkel aufgenommenes Signal nicht. Eine gegebenenfalls erforderliche Verbesserung des Dopplersignals muss durch andere Applikationen, wie zum Beispiel einen elektronisch geschwenkten Dopplerstrahl erzielt werden [7].

1.3.3.5 Farb-Doppler

Diese farbkodierte Dopplersonographie beruht auf den Grundlagen des Dopplereffektes. Die gemessenen Geschwindigkeiten werden hierbei zusätzlich farblich kodiert und können die Flussrichtungen des Blutes in Bezug zum Schallkopf anzeigen. So ist es möglich einen Blutfluss vom Schallkopf weg in blau darzustellen und die Bewegung hin zum Schallkopf in rot.

1.3.3.6 Triplex-Mode

Die simultane Darstellung des farbkodierten Blutflusses, der Doppleranalyse und des laufenden B-Mode Bildes wird als Triplexmode bezeichnet (Abbildung 9).

1.3.3.7 P-Mode

Beim Power-Mode, auch Angio-Mode, wird das Signal aus den Amplituden der zurückgesendeten Frequenzänderungen berechnet. Bei diesem Verfahren wird weder die Geschwindigkeit des Blutflusses gemessen noch die Richtung des Blutflusses angezeigt. Die Sensitivität der Darstellung für langsame Strömungen, tief liegende Gefäße und geschlängelte Gefäßverläufe ist sehr hoch, jedoch kommt es zu einer gesteigerten Störanfälligkeit gegenüber Bewegungsartefakten [15] (Abbildung 8).

1.4 Cerebrovaskuläre Sonographie beim Menschen

Bereits pränatal findet die cerebrovaskuläre Sonographie Anwendung. Die cerebralen Gefäße des Feten werden neben den Nabelschnurgefäßen und der A. uterina dargestellt und dopplersonographisch untersucht. Dabei wird unter anderem der Pulsatilitätsindex bestimmt. Durch diese Bestimmung können Aussagen über mögliche intrauterine Wachstumsretardierungen des Feten oder Hinweise für pränatale Infektionen oder Fehlbildungen getroffen werden [5, 10].

Beim Neugeborenen und bei Säuglingen besteht die Möglichkeit, das Gehirn und gegebenenfalls pathologische Veränderungen durch die noch nicht verschlossene Fontanelle sonographisch zu beurteilen. Diese Untersuchungstechnik wird beispielsweise zur Diagnostik von Hirnblutungen oder bei Verdacht auf Fehlbildungen eingesetzt.

Selbst nach Verschluss der Fontanellen ist es möglich, ultrasonographisch Aussagen über den cerebralen Blutkreislauf zu treffen [24]. Besonders dünne Anteile der Schädelkalotte werden als Schallfenster bezeichnet, da hier eine Untersuchung möglich ist. Diese Areale befinden sich temporal und orbital, darüber hinaus ist nuchal eine Untersuchung der A. vertebralis und der A. basilaris möglich. Mittels transkranieller Doppler- beziehungsweise Farbduplexsonographie können die Flussgeschwindigkeit, Flussrichtung und Pulsatilität der basalen Hirnarterien bestimmt werden [25]. Eingesetzt wird diese Untersuchungsmethode unter anderem zur Diagnostik von Schlaganfällen, zur Verlaufskontrolle nach Hirnblutungen und gelegentlich als Screeningmethode bei Kopfschmerzpatienten.

Regelmäßig werden dopplersonographische Verlaufskontrollen zum Beispiel nach Subarachnoidalblutung auf Neuro-Intensiv-Stationen durchgeführt, um Vasospasmen oder erneute Blutungen zu detektieren [31, 36].

Anwendung finden cerebrale Ultraschalluntersuchungen auch intraoperativ zur dopplersonographischen Darstellung von Gefäßanomalien oder Ermittlung der Blutflussgeschwindigkeiten in den einzelnen Hirngefäßen [21]. Durch den Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln können sogar cerebrale Tumore dargestellt und deren Resektion überwacht werden.

Die dopplersonographische Darstellung der cerebralen Gefäße eignet sich dazu den Hirntod, unterstützend zu den klinischen Hirntodzeichen, zu diagnostizieren. Um einen cerebralen Zirkulationsstillstand zweifelsfrei festzustellen, muss die Untersuchung kontinuierlich über 30 Minuten erhoben werden oder mindestens zweimal in einem Abstand von wenigstens 30 Minuten erfolgen und darf nur von einem erfahrenen Untersucher vorgenommen werden [16].

1.5 Problemstellung

Cerebrovaskuläre Erkrankungen haben einen bedeutenden Einfluss auf die menschliche Gesundheit. Aufgrund der Schwere der Erkrankungen und den daraus resultierenden Folgen stellen sie einen wichtigen Forschungsschwerpunkt dar, um bestehende Behandlungsmethoden zu verbessern und neue therapeutische Optionen zu entwickeln.

Grundlage der klinischen und experimentellen Forschung sind zahlreiche Tiermodelle. Aufgrund der großen Ähnlichkeit des Circulus arteriosus cerebri von Mensch und Ratte werden in vielen Tiermodellen Ratten verwendet. Eines der meistverwendeten Tiermodelle zur Erforschung intracerebraler Minderperfusion ist die intravasale Embolisation mittels eines Fadens [1, 43]. In anderen Modellen wird die Entstehung von Vasospasmen nach Subarachnoidalblutung analysiert [41, 42].

Im experimentellen Rahmen kann die diagnostische Abklärung mit hochentwickelten Geräten wie zum Beispiel MRT, Angiographie und Laser-Flussmessung durchgeführt werden [19, 34, 38, 40]. Diese Modalitäten sind allerdings in der täglichen klinischen Routine nicht verfügbar, schwer standardisierbar, zeitaufwendig und teuer.

Die sonographische Untersuchung cerebraler Gefäße als kostengünstige und leicht durchzuführende Methode wird zur Diagnostik und Therapiesteuerung von Schlaganfällen und Hirnblutungen sowie in der Pränataldiagnostik regelmäßig eingesetzt, während sie aber bisher nur wenige Male im Rattenmodell cerebrovaskulärer Erkrankungen beschrieben wurde [3, 20, 26].

Die vorliegende Arbeit untersucht, ob die ultrasonographische Darstellung der basalen Hirnarterienabschnitte eine Ergänzung bestehender Schlaganfallmodelle der Ratte bieten kann. Hierzu wurden folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Erhebung von Referenzwerten zu Blufflussgeschwindigkeiten und Gefäßdurchmessern in elf Gehirngefäßabschnitten der weiblichen Wistar-Ratte.
2. Langzeitbeobachtung von Herzfrequenz und Bluffluss in drei Gefäßabschnitten während Xylazin-Ketanest-Narkose unter sonst physiologischen Bedingungen.
3. Beschreibung physiologischer Varianten wie Gefäßaberrationen oder Seitenunterschiede der Blufflussgeschwindigkeiten.

2 Material und Methoden

2.1 Materialien

2.1.1 Instrumente

Bohraufsätze Modelle 2524XX Hartmetall/Rosen 649627 Diamant 649727 G	Karl Storz, Tuttlingen
Dissektor, gebogen 226101 ES	Karl Storz, Tuttlingen
Hochgeschwindigkeitstrepan; Elektrischer Handbohrer; unidrive II plus 20711520	Karl Storz, Tuttlingen
Lidspreizer BV007R	Aesculap, Tuttlingen
Nadelhalter BM 33 005-597-01	Aesculap, Tuttlingen
Pinzette chirurgisch OC 24 inox	Aesculap, Tuttlingen
Pinzette anatomisch, spitz 19035	Geuder, Heidelberg
Pinzette anatomisch 12-172-12	Martin, Tuttlingen
Operationsmikroskop OPMI f170	Carl Zeiss, Oberkochen
Stanze NNS-2	Fehling Instruments, Karlstein
Stereotaktischer Rahmen für Kleintiere Modell 900	David Kopf Instruments, Tujunga, Kalifornien, USA

2.1.2 Verbrauchsmaterialien

Einmalskalpell	Medical Division, Japan
Insulinspritzen	Becton Dickinson S.A., Madrid, Spanien
Prolene 5-0 monofil	Ethicon, Norderstedt
Spinal-Anästhesie-Lochtuch, 45 x 75 cm	Raguse Ascheberg
Subkutannadeln	Becton Dickinson Drogheda, Irland
Ultraschall-Gel	Arne Maass, Versmold
Vlieskompressen, 5 x 5 cm	Fuhrmann Verbandstoffe, Much
Wattestäbchen, kleiner Kopf	Karl Beese, Barsbüttel

2.1.3 Medikamente

Ketamin Inresa 50 mg/ml (Ketamin)	Inresa Arzneimittel, Freiburg
Isotonische Kochsalzlösung (NaCl 0,9%)	Braun, Melsungen
Wasserstoffperoxidlösung 3% (H ₂ O ₂)	Otto Fischer, Saarbrücken
Rompun 2%, (Xylazin)	Bayer, Leverkusen

2.1.4 Geräte

Ultraschallgerät: SONOLINE Elegra Advanced der Firma Siemens, Erlangen.

Schallkopf: Linearschallkopf VFX 13-5, Betriebsfrequenz 12 MHz.

2.1.5 Versuchstiere

Die weiblichen Wistar Ratten aus der Eigenzucht des Physiologischen Institutes der Universität Gießen waren älter als sechs Wochen mit einem Gewicht zwischen 250 und 400 g.

Zur Unterscheidung und Individualisierung der Tiere wurden diese mittels eines nicht-löslichen Stiftes an der Schwanzwurzel farbig gekennzeichnet. Diese Markierung wurde bei jeder Untersuchung beziehungsweise Messung nachgezogen.

Die Tiere wurden unter regelmäßigem Tag-Nacht-Lichtrhythmus gehalten. Sie erhielten Wasser und Futter ad libitum.

Die Untersuchungen wurden im Rahmen des vom Regierungspräsidium Gießen genehmigten Antrages (Aktenzeichen VI 63 - 19 c 20-15 (1) GI 20/18 Nr. 01/2003 - Genehmigung vom 22.04.2003, Änderung vom 22.05.2003) durchgeführt.

Es erfolgte eine Verlängerung des Tierversuchsantrages am 08.03.2006 sowie eine zweite Verlängerung am 06.02.2007.

Zum 30.04.2008 wurde die Beendigung des Tierversuches angezeigt.

Für die Studie wurden 52 Tiere verwendet.

2.2 Methoden

2.2.1 Narkose

Zur Durchführung der Kraniektomie und der einzelnen Ultraschallmessungen werden die Tiere mittels einer intraperitonealen Narkose, bestehend aus Xylazin 10 µg/g, Ketamin 50 µg/g anästhesiert. Hierzu werden Ketanest und Xylazin in NaCl 0,9% im Volumenverhältnis 2:1:1 gelöst.

Für die Narkose werden im Mittel 1-2 µl aus einer Insulinspritze pro 10 Gramm Körpergewicht injiziert, die Narkosedosis wird in µl/Gramm Körpergewicht dokumentiert.

2.2.2 Kraniektomie

Das operative Vorgehen verläuft unter Sicht des Operations-Mikroskopes.

Nach einer medianen Hautinzision, ausgehend von der interokularen Linie bis zur interaurikularen Linie, wird der Skalp zu beiden Seiten gelöst und das Periost bis zum Temporalmuskelansatz stumpf abpräpariert. Kleine Perioststücke werden als eventuell nötiges Blutstillungsmaterial gesondert aufbewahrt. Zum Offenhalten der Wunde wird ein Lidspreizer eingesetzt. Das freigelegte Kalottenareal beträgt circa 15 mm x 20 mm. Die Sagittalnaht, die Koronarnähte sowie die Lambdanähte dienen als operative Landmarken. Zum Abtragen des Knochenmaterials wird ein elektrisch betriebener Handbohrer eingesetzt. Als Bohraufsatz wird mit einem Rosen- oder Diamantkopf gearbeitet. Mit einer hohen Umdrehungszahl (40000/min) und wenig Druck wird Schicht um Schicht die Kalotte ausgedünnt. Sobald das Gehirn durchscheint und eine lederartige elastische Konsistenz besteht, wird der Dissektor zum weiteren Lösen des Knochens eingesetzt. Mit diesem wird eine Knochenöffnung gesucht und die darunterliegende Dura mater gelöst. Kleine Knochenschuppen können nach und nach abgetragen werden. An der Sagittalnaht und den Übergängen in die Koronar-beziehungsweise Lambdanähte wird eine Watte untergeschoben, um die Sinusvenen zu schonen. Randständige Bereiche und unterminierte Fragmente werden mit einer Stanze entfernt. Nach Freilegung eines circa 20 mm langen und 15 mm breiten Fensters und der Darstellung von acht Quadranten, abgegrenzt durch den Sinus sagittalis und den senkrecht dazu verlaufenden Venen, erfolgt der Hautverschluss in Einzelknopfnahntechnik mit 5-0 Prolene (Abbildung 5 und 6).

Fünf bis sieben Tage postoperativ, nach Abheilen der Wunde und Entfernen des Nahtmaterials, wird die Durchführung der cerebralen Sonographie möglich.

2.2.3 Cerebrale Sonographie

Zur sonographischen Untersuchung des Rattengehirns wird der Linearschallkopf VFX 13-5 mit einer Betriebsfrequenz von 12 MHz gewählt, dessen Eindringtiefe bei 1,5 cm liegt. Als Ultraschallgerät wird das Ultraschallsystem SONOLINE® Elegra Advanced der Firma Siemens, Erlangen, genutzt.

Es wird ein speziell auf die gegebenen Anforderungen eingerichtetes Untersuchungsprogramm benutzt, welches mit seinen spezifischen Einstellungen sowohl den anatomischen Strukturen gerecht wird als auch die gewünschten Messvorgänge ermöglicht. Diese Einstellungen sind durch einen Fachmann der Firma Siemens kontrolliert und verfeinert worden. Das Untersuchungsprogramm 1RB umfasst die verschiedenen sonographischen Verfahren, angefangen vom B-Mode über den Doppler- beziehungsweise Farb-Doppler-Mode bis hin zum Power-Mode.

2.2.3.1 Untersuchungsprogramm 1RB

B-Mode

10% Sendeleistung
46 dB Verstärkung
Zeilendichte ZD3
Abbildungstiefe 1,5 cm
Bildrate 14 Bilder/Sekunde
Kein Zoom
Dynamischer Bereich 70
Korrelation 2
Fokuszone 1
Kontur aus
Kurven 2

Doppler-Mode

Doppler-Frequenz DF 9,0 MHz
Impulswiederholungsrate PRF 6944 HZ
Doppler-Verstärkung 66 dB
Fensterbreite FT7
Fenstergröße FG1,0
Manuelle Winkelkorrektur
Filter 75
Dynamischer Bereich 60
Max Kurve hell
Zeitachse 2
Kurven 2

Farb-Doppler-Mode

Farb-Doppler-Frequenz CF 9,0 MHz
Impulswiederholungsrate PRF3125 Hz
Filter F-Mittel
Farb-Doppler-Verstärkung 4 dB
Zeilendichte ZD6
Priorität 12
Korrelation 4
Räumliche Mittelung 2
Zeitliche Auflösung 8
Farbskala 6

Power-Mode

Power-Frequenz PF 9,0 MHz
Impulswiederholungsrate PRF1500 Hz
Filter F-Mittel
Polverstärkung 67 dB
Zeilendichte ZD7
Priorität 12
Korrelation 3
Mittelung 1
Zeitliche Auflösung 14
Power Skala 1
Powerumkehr aus

2.2.3.2 Glossar Untersuchungsprogramm 1RB:

Zeilendichte = Abgleich zwischen zunehmender und abnehmender Dichte der senkrechten Linien und der Bildrate innerhalb des Farb-Doppler-Fensters

Fenstertiefe FT = Anzeige der momentanen Tiefe des Messvolumens, wobei die Zahl den Abstand von der Hautlinie zur Mitte des Messvolumens in Millimetern darstellt

Fenstergröße FG = Anzeige der aktuellen Größe des Messvolumens in Millimetern

Impulswiederholungsrate = pulse repetition frequency = PRF

Filter F-Mittel = aktuelle Einstellung zum Flusszustand. F-Mittel liegt keine Einheit zugrunde und bedeutet hierbei die Anwahl der dritten von vier möglichen Stufen.

Örtliches Auflösungsvermögen = Maß für die Fähigkeit eines Messgeräts, nah beieinander liegende Objekte getrennt wahrnehmen zu können. Hierzu dient die Zwei-Punkt-Diskrimination: Dabei wird die Länge einer geraden Linie zwischen zwei Punkten bestimmt. Die Auflösung entspricht der des B-Modes, das heißt, es können mit diesem Schallkopf (Betriebsfrequenz 12 MHz) Gefäßdurchmesser nicht kleiner als 0,2 mm gemessen werden.

Winkel = Einstellung des Schwenkwinkels bei Linearschallkopf innerhalb des Farb-Doppler-Modes. Der Schwenkwinkel ist der Winkel in Grad zwischen einer Linie senkrecht zum Schallkopf und den vertikalen Rändern des Farb-Doppler-Fensters. Die Winkelsteuerung des Farb-Doppler-Fensters ist unabhängig von der Winkelsteuerung des zugrunde liegenden B-Bildes.

2.2.4 Referenzwertbestimmungen

Zur Durchführung der einzelnen Messungen werden die Ratten intraperitoneal anästhesiert. Nach Narkosewirkungseintritt, circa drei Minuten nach Injektion, erfolgt die Gewichtskontrolle.

Das Tier wird in Pronationsstellung gelagert, die Farbmarkierung erneuert und die zu schallende Kopfpattie rasiert. Zur Ankopplung des Schallkopfes wird handelsübliches Ultraschallgel eingesetzt.

Nun wird zunächst im B-Mode das Gehirn mit dem Schallkopf auf Strukturunregelmäßigkeiten hin untersucht bevor die Blutflussgeschwindigkeitsmessungen im Triplex-Mode durchgeführt werden. Zur Referenzwertbestimmung werden nur therapie-naive Tiere mit einer unauffälligen Darstellung der Hirnstrukturen, also beispielsweise ohne Abszess oder Kontusion einbezogen. Zur Mittelwertbestimmung werden mindestens fünf voneinander unabhängige Untersuchungen mit einem zeitlichen Abstand von zwei Tagen zwischen den einzelnen Untersuchungen herangezogen.

2.2.4.1 Untersuchungsschema

Die Untersuchung erfolgt standardisiert (Abbildung 7). Zusätzlich zum B-Mode werden der C-Mode und der Doppler-Mode zugeschaltet, so dass die Triplex-Darstellung möglich wird.

Als erstes zu untersuchendes Gefäß wird der Truncus arteriosus anterior kurz distal vor dem Zusammenfluss der beiden Aa. cerebri anteriores aufgesucht, der typischerweise als "umgedrehtes Y" zu erkennen ist (Abbildung 8). Hierbei wird der Schallkopf in Coronarrichtung aufgesetzt.

Nachfolgend werden die beiden Aa. cerebri anteriores aufgesucht und mit Winkelkorrektur vermessen (Abbildung 9). Im nächsten Schritt werden die Aa. cerebri mediae links und rechts ebenfalls mit Winkelkorrektur untersucht (Abbildung 10 und 11). Für die Darstellung der beiden Carotiden, die die Schädelbasis in sagittaler Richtung durchziehen, wird der Schallkopf wenige Millimeter nach hinten bewegt. Auf eine Winkelkorrektur kann verzichtet werden (Abbildung 12). Wenige Millimeter weiter okzipital befindet sich die A. basilaris, die ohne Winkelkorrektur gemessen werden kann, da sie dem Clivus von dorsal anliegt (Abbildung 13).

Die beiden Aa. cerebri posteriores werden an den medialen Felsenbeinkanten identifiziert, wo sie meist im 45° Winkel zur Mittellinie darstellbar sind (Abbildung 14). Hier ist eine Winkelkorrektur erforderlich.

Zum Abschluss wird der Blutfluss in der A. pericallosa bestimmt. Hierzu wird der Schallkopf in sagittaler Richtung in der Mittellinie aufgesetzt. Die Balkenarterie wird mit ihren callosomarginalen Aufzweigungen sichtbar. Die Messung von Geschwindigkeit und Gefäßweite erfolgt distal der ersten Aufzweigung des Gefäßes mit Winkelkorrektur (Abbildung 15). Somit liefert der Untersuchungsgang Ergebnisse für elf Gefäße.

2.2.4.2 Bestimmung der mittleren Flussgeschwindigkeit (52 Tiere)

Die Bestimmung der mittleren Flussgeschwindigkeit (TAMn) in cm/s erfolgt im Triplex-Mode. Es werden die einzelnen aufeinanderfolgenden Pulswellen innerhalb einer Zeitdauer von circa 4,3 Sekunden auf dem Bildschirm angezeigt und festgehalten. Am Anfang des ersten Herzzyklus und am Ende des letzten Herzzyklus werden manuell Markierungspunkte gesetzt. Zwischen diesen beiden Markierungspunkten führt das Ultraschallgerät eine automatische Hüllkurvenmessung durch. Daraus werden Mittelwerte der Flussgeschwindigkeiten über die Messzeit und weitere Parameter, wie zum Beispiel der Mittelwert der maximalen Flussgeschwindigkeit (TAMx) und der Pulsatilitätsindices geräteseitig berechnet.

2.2.4.3 Bestimmung des Gefäßdurchmessers (39 Tiere)

Nachdem die Werte der Blutflussgeschwindigkeiten aller Arterien im Triplex-Mode untersucht sind, werden anschließend im Power-Mode die einzelnen Gefäße dargestellt (Abbildung 8). Die Darstellung des aktuell auszumessenden Gefäßes wird mit der Freeze-Taste angehalten. Es entsteht ein Standbild, aus dem der Gefäßdurchmesser an derselben Lokalisation bestimmt wird, wo bereits die Messung der Blutflussgeschwindigkeit stattgefunden hat. Orientierungshilfe dazu und zur Reproduzierbarkeit bieten die beschriebenen anatomischen Landmarken. Die Bestimmung des Gefäßdurchmessers erfolgt über eine intraluminale Distanzmessung, die senkrecht zur Gefäßwand verläuft.

2.2.4.4 Bestimmung der Herzfrequenz

Zur Bestimmung der Herzfrequenz wird das Standbild der Triplex-Mode-Messung genutzt. Hierbei werden wie bei der Bestimmung der mittleren Flussgeschwindigkeit die

einzelnen Pulswellen über eine Zeitspanne von 4,3 Sekunden dargestellt und festgehalten. Dann werden vom Untersucher der Beginn eines Herzzyklus und das Ende des dritten darauf folgenden Herzzyklus markiert. Daraus berechnet das Sonoline-Elegra-System die Herzfrequenz in Schlägen/Minute mittels der Distanz der systolischen Spitzen in Bezug zur Zeitachse.

2.2.5 Langzeitmessungen (26 Tiere)

Bei den Langzeitmessungen werden Blutflussgeschwindigkeit und Herzfrequenz kontinuierlich erhoben. Den 26 untersuchten Tieren wurde das Narkosegemisch ebenfalls intraperitoneal appliziert.

Es wird nach Wirkungseintritt mit der sonographischen Untersuchung zur Messung der Blutflussgeschwindigkeit begonnen. Die Untersuchung erfolgt wie die Referenzwertbestimmung im Triplex-Mode. Im Unterschied zu den Referenzwertbestimmungen werden bei dieser Methode nur drei Gefäße untersucht und deren Blutflußgeschwindigkeit gemessen: Der Truncus arteriosus anterior, die A. carotis links und die A. basilaris. Die Messungen in diesen Gefäßen erfolgt ohne Winkelkorrektur. Die Erfassung des Gefäßdurchmessers entfällt. Ziel dieser Untersuchung ist, jede Minute die Blutflussgeschwindigkeit der drei Gefäße und die entsprechende Herzfrequenz zu ermitteln.

Die Untersuchung endet, circa 45 - 60 Minuten nach Narkoseeintritt, sobald das Tier wieder beginnt sich zu bewegen.

2.2.6 Seitenunterschiede der paarigen Hirnarterien

Für die acht paarig angelegten Gefäßabschnitte (A. cerebri anterior, A. cerebri media und A. cerebri posterior sowie A. carotis interna) werden Seitenunterschiede ermittelt. Hierzu wird als zu untersuchender Parameter die Geschwindigkeit (n=52) herangezogen. Eine signifikante Lateralisierung wird angenommen, wenn der Mittelwert der schnelleren Seite höher ist als der Mittelwert der langsameren Seite zuzüglich der doppelten Standardabweichung der langsameren Seite.

Definition Lateralisierung:

Mittelwert (schnell) \geq Mittelwert (langsam) + 2x Standardabweichung (langsam)

Zur genaueren Beschreibung der Lateralisierung werden zusätzlich vorderer Kreislauf (A. cerebri anterior, A. cerebri media, A. carotis interna) und hinterer Kreislauf (A. cerebri posterior) gegeneinander verglichen.

2.2.7 Statistische Auswertung

Die bei den oben beschriebenen Untersuchungen gewonnenen Rohdaten werden zur statistischen Aufbereitung und Auswertung in die Computerprogramme Microsoft Excel und das Statistikprogramm Predictive Analytics Software Statistics 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) übertragen. Es erfolgt die Darstellung in tabellarischer und graphischer Form sowie die Anwendung nicht-parametrischer, zweiseitiger Tests. Die Ergebnisse werden als signifikant gewertet, wenn der p-Wert kleiner als 0,05 ist.

2.2.7.1 Referenzwertbestimmung

Bei jedem Tier werden für jedes der elf Gefäße der Mittelwert und die Standardabweichung der Blutflussgeschwindigkeit aus den Einzelmessungen errechnet (n=52). Aus diesen 52 Durchschnittswerten für die Blutflussgeschwindigkeit werden erneut der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet, um einen Referenzwert pro Gefäß für die gesamte Population zu erhalten. Alle ermittelten Durchschnittswerte werden mit dem zweiseitigen Spearman's Rangkorrelationskoeffizienten analysiert.

Das gleiche Verfahren wird für die Durchschnittswerte der ermittelten Gefäßdurchmesser von 39 Tieren angewendet.

Die Daten dieser 39 Tiere werden genutzt, um das Blutflussvolumen aus der Blutflussgeschwindigkeit und dem Gefäßdurchmesser zu errechnen [35]:

$$Q = Av = \frac{1}{4}\pi d^2v$$

Blutflussvolumen = Gefäßquerschnitt * Blutflussgeschwindigkeit

=> Blutflussvolumen = $\frac{1}{4}\pi * d^2 * \text{Geschwindigkeit}$

<=> Blutflussvolumen = $0,7854 * d^2 * \text{Geschwindigkeit}$

Q = Blutflussvolumen [cm³/s]

A = Gefäßquerschnitt [cm²]

v = Blutflussgeschwindigkeit [cm/s]

d = Gefäßdurchmesser [cm] (1 cm³ = 1 ml)

Die Ergebnisse des errechneten Blutflussvolumens werden dann als interne Plausibilitätskontrolle der gewonnenen Daten herangezogen, um die hemisphärischen Blutvolumenflüsse zu vergleichen oder das in der A. carotis interna strömende Blutflussvolumen in Relation zu der Summe der Blutflussvolumina der von ihr abgehenden A. cerebri media und A. cerebri anterior zu betrachten.

2.2.7.2 Langzeitmessungen

Die jede Minute gemessenen Blutflussgeschwindigkeiten und die entsprechenden Herzfrequenzen werden in chronologischer Folge tabellarisch aufgelistet. Daraus wird ein Graph erstellt. Sowohl tabellarisch als auch graphisch werden dann die Zeitpunkte der niedrigsten Herzfrequenz, der niedrigsten Blutflussgeschwindigkeit und die Aufwachherzfrequenz bestimmt. Zusätzlich werden die Herzfrequenz und Blutflussgeschwindigkeit aller Tiere in der zehnten Minute verglichen und die Narkosedauer festgehalten.

Es erfolgt eine graphische Auswertung des Zusammenhanges zwischen der Narkosedauer und der Herzfrequenz. Zusätzlich werden die minütlich bestimmten Blutflussgeschwindigkeiten der drei Gefäßabschnitte verglichen.

3 Ergebnisse

3.1 Referenzwertbestimmungen

Die Kraniektomie zeigte eine sehr geringe Mortalitätsrate, eine letale Schädigung trat entweder intraoperativ auf oder in seltenen Fällen innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ. Nach einer Erholungsphase von fünf bis sieben Tagen wurden letztendlich 52 Tiere für die Referenzwertbestimmung untersucht. In 399 Messungen wurden die Blutflussgeschwindigkeiten bestimmt, bei 39 dieser Tiere wurden zusätzlich die Gefäßdurchmesser in 301 Untersuchungen erfasst. Zum Errechnen eines Mittelwertes wurden mindestens fünf Einzelbestimmungen durchgeführt. Der gesamte Untersuchungsvorgang betrug in der Regel 15-20 Minuten. Die regelmäßig wiederholten Narkosen schädigten die Tiere nicht und hatten keinen Einfluss auf deren Gesundheit oder Lebenserwartung.

Die aus der Mittelung der 52 individuellen Mittelwerte erhaltenen Referenzwerte zu Blutflussgeschwindigkeit und der 39 Werte für die Gefäßdurchmesser sowie die daraus berechneten Blutvolumenflüsse sind in Tabelle 2 und in Abbildung 16 dargestellt.

Bei der Referenzwertbestimmung konnten Unterschiede der Blutflussgeschwindigkeit zwischen den vorderen und den hinteren Gefäßabschnitten des Circulus arteriosus festgestellt werden.

Die Blutflussgeschwindigkeiten des vorderen Kreislaufabschnittes waren im Schnitt 2 bis 4 cm/s schneller und die Standardabweichungen mit 1,5 bis 2,5 cm/s höher als im hinteren Abschnitt. Dort betrug die Standardabweichung im Mittel 1 cm/s.

Die Gefäßdurchmesser wurden in einer Größenordnung von mehreren Zehntelmillimetern gemessen. Die größten Durchmesser wurden in den Carotiden gefunden, gefolgt von den unpaaren Cerebralarterien und den beiden Aa. cerebri anteriores. Die übrigen paarigen Gefäße, das heißt die Aa. cerebri mediae und Aa. cerebri posteriores, wiesen die kleinsten Gefäßdurchmesser auf.

Das aus der Blutflussgeschwindigkeit und den gemessenen Gefäßdurchmessern errechnete Blutflussvolumen der Tiere reichte von 12 Mikrolitern/s in den

Aa. cerebri posteriores bis hin zu über 50 Mikrolitern/s in den Carotiden, allerdings mit erheblichen Standardabweichungen (Tabelle 2).

3.1.1 Relation der Durchschnittswerte der Blutflussgeschwindigkeit, der Gefäßdurchmesser, des Blutflussvolumens und des Gewichts

In Tieren mit einem höheren Körpergewicht fanden sich schmalere Gefäßdurchmesser und schnellere Blutflussgeschwindigkeiten als in leichteren Tieren.

Um die Verhältnisse der verschiedenen Durchschnittswerte zueinander zu beschreiben, wurde der Datensatz der für die elf Gefäße berechneten Referenzwerte mit dem zweiseitigen Spearman's Rangkorrelationskoeffizienten analysiert (Tabelle 3).

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation der Blutflussgeschwindigkeit mit dem Körpergewicht ($n=572$, $p>0,01$) und den Gefäßdurchmessern ($n=429$, $p>0,01$). Schwerere Tiere zeigten höhere Flussgeschwindigkeiten und in größeren Gefäßen lagen höhere Geschwindigkeiten vor. Die Gefäßdurchmesser korrelierten dagegen negativ mit dem Körpergewicht ($n=429$, $p>0,01$), das heißt schwerere Tiere hatten engere Gefäße.

Insgesamt ergab sich daraus, dass schwerere Tiere einen niedrigeren cerebralen Blutvolumenfluss haben und dass größere Gefäßdurchmesser und höhere Blutflussgeschwindigkeiten den Blutvolumenfluss erhöhen.

3.1.2 Vergleich der Durchschnittswerte der einzelnen Gefäßen

Die drei Parameter Blutflussgeschwindigkeit, Gefäßdurchmesser und Blutflussvolumen wurden Gefäß für Gefäß miteinander verglichen und in Bezug zum Körpergewicht gestellt. Ein spezieller Schwerpunkt lag dabei in Hinsicht auf das Verhältnis des Truncus arteriosus anterior, der A. carotis links und der A. basilaris zueinander, wie es auch in den Langzeitmessungen untersucht wurde.

Bei der Analyse der einzelnen Gefäße konnte die vorherrschende Korrelation, die für den gesamten Datensatz beobachtet wurde, nicht gänzlich reproduziert werden (Tabelle 3). So war zum Beispiel die Korrelation von Durchschnittsflussgeschwindigkeit zu Körpergewicht nicht signifikant in der A. cerebri anterior rechts.

Die Korrelation der Geschwindigkeit zum Gefäßdurchmesser erreichte keine Signifikanz in den Aa. cerebri anteriores, der linken A. media und der A. basilaris.

Die Durchschnittsblutflussgeschwindigkeit der A. pericallosa, des Truncus arteriosus anterior und der beiden Carotiden und der Aa. cerebri posteriores korrelierte signifikant mit den Gefäßdurchmessern mit einer inversen Proportionalität.

Hinsichtlich der Relation zwischen Durchschnittsgefäßdurchmesser und Körpergewicht wurde eine negative Korrelation in allen Gefäßen bestätigt, allerdings mit mangelnder Signifikanz in der A. pericallosa, dem Truncus arteriosus anterior, der A. cerebri anterior links, sowie der A. carotis links.

In Hinblick auf das berechnete Blutflussvolumen in Relation zu Körpergewicht oder Durchschnittsgeschwindigkeit war eine Signifikanz nur in wenigen Arterien erreicht und das mit wechselnden Proportionalitäten (Tabelle 3). Im Gegensatz dazu war die Relation Flussvolumen zu Gefäßdurchmesser hochsignifikant in jedem Gefäß.

Beim Vergleich der einzelnen Gefäße zueinander korrelierte die Durchschnittsgeschwindigkeit im Truncus arteriosus anterior signifikant mit den Blutflussgeschwindigkeiten in allen anderen Gefäßen mit Ausnahme der rechten A. cerebri media ($p > 0,05$). Die Durchschnittsgeschwindigkeit der linken A. carotis war signifikant im Verhältnis zu den meisten anderen Arterien. Ausnahmen bestanden hierbei nur bei beiden Aa. cerebri mediae, der A. pericallosa und der A. basilaris. Eine signifikante Korrelation der Durchschnittsblutflussgeschwindigkeit der A. basilaris bestand zu allen Arterien außer den Anteriores und Carotiden.

Während die Flussgeschwindigkeiten der einzelnen Gefäße wie oben dargestellt die unterschiedlichsten Korrelationen zueinander aufwies, fand sich in der Einzelanalyse von Gefäßdurchmesser und Blutvolumenfluss in jedem Fall eine signifikante Korrelation mit $p < 0,01$ im Direktvergleich der Gefäße zueinander.

3.1.3 Volumenflussberechnung

Als interne Plausibilitätskontrolle der gewonnenen Daten wurden die errechneten Ergebnisse des Durchschnittsvolumenflusses benutzt, um die Blutflüsse in den cerebralen Gefäßen zusammenzufassen (Tabelle 2):

In beiden Hemisphären ist die Summe des abfließenden Volumens in den

Aa. cerebri mediae und den Aa. cerebri anteriores kleiner als das durch die Carotiden einfließende Flussvolumen: (In Mikroliter/s, links: $18,56 + 27,94 = 46,5 < 53,66$; rechts: $16,58 + 23,45 = 40,03 < 52,34$).

Das abfließende Blutflussvolumen in der A. pericallosa (23,7 Mikroliter/s) ist kleiner als das zuströmende Blutflussvolumen im Truncus arteriosus anterior (38,42 Mikroliter/s) und dieses wiederum kleiner als die Summe der in den Truncus einfließenden Blutflussvolumina aus den beiden Aa. cerebri anteriores (51,39 Mikroliter/s).

Die Auswertung der hinteren Gefäßabschnitte zeigt, dass der Volumeneinstrom aus der A. basilaris (16,57 Mikroliter/s) geringer ist als die beiden Aa. cerebri posteriores ($12,9 + 12,86 = 25,76$ Mikroliter/s) fördern. Das bedeutet, dass ein Drittel des in den Aa. cerebri posteriores fließenden Blutflussvolumens aus den Carotiden einströmt. Dementsprechend ist die Aufsummierung der Volumina der von den Carotiden gespeisten Gefäße (Anterior + Media + 1/3 Posterior) auf jeder Seite fast so hoch wie das Volumen in der Carotis selbst (links: $27,94 + 18,56 + 4,3 = 50,8 < 53,66$; rechts: $23,45 + 16,58 + 4,29 = 44,32 < 52,34$).

3.2 Langzeitmessungen

Für die Langzeitmessungen wurden 25 Tiere untersucht. Bei einem Tier wurde die Untersuchung zweimal durchgeführt, so dass insgesamt 26 Langzeitmessungen analysiert wurden. Drei Gefäße ohne Winkelkorrektur, nämlich der Truncus arteriosus anterior, die A. carotis links und die A. basilaris wurden untersucht. Im Verlauf der Narkose fiel regelmäßig zu Beginn der Untersuchung die Herzfrequenz schnell ab, gefolgt von einem langsameren Abfall bis zum Erreichen des Minimums an Schlägen pro Minute. Danach folgte ein schneller Anstieg der Herzfrequenz, der sich dann asymptotisch bis zum Erreichen der Aufwachherzfrequenz verlangsamte.

3.2.1 Einfluss der Narkosemittel

Tiere mit einer höheren Dosis Narkosemittel pro Gramm Körpergewicht wiesen tiefere minimale Herzfrequenzen und eine längere Narkosedauer auf (Abbildung 17). Für den Zeitpunkt des Erreichens der minimalen Herzfrequenz nach Narkoseeinleitung berechnet sich ein exponentieller Zusammenhang zur Höhe der minimalen Herzfrequenz ($0,000005x^{-2,3022}$). Tiefere Minimalwerte wurden im späteren Schlafverlauf erreicht als flachere Minimalwerte (Abbildung 18).

Tiere mit tieferer minimaler Herzfrequenz hatten eine länger anhaltende Narkose, ebenfalls mit exponentiell darstellbarem Zusammenhang, aber mit geringerer Korrelation (Abbildung 18). Im Gegensatz dazu korrelierte die Herzfrequenz des Aufwachzeitpunktes weder mit der geringsten Herzfrequenz noch mit Dauer der Anästhesie oder dem Körpergewicht des Tieres.

3.2.2 Verhältnis von Blutflussgeschwindigkeit und Herzfrequenz

Für jedes der drei Gefäße wurde eine Regressionsanalyse mit Korrelation der Durchschnittsblutflussgeschwindigkeit zur Herzfrequenz durchgeführt. Für die Gesamtheit aller Untersuchungen war die Inklination der Regressionslinie 0,009 in der A. carotis, 0,011 in der A. basilaris und 0,015 im Truncus arteriosus anterior. Dies kann pauschal als Anstieg der Blutflussgeschwindigkeit von ungefähr 1 cm/s pro 100 Schlägen Herzfrequenzbeschleunigung interpretiert werden.

Bei Analyse der individuell pro Tier erhaltenen Ergebnisse fand sich für die A. basilaris in 21 der 26 Tiere (80,8%) keine Korrelation (Inklination $< 0,01$), während dies für die A. carotis nur in 9 der 26 (34,6%) und für den Truncus arteriosus anterior nur in 8 der 26 (30,8%) der Tiere der Fall war.

Dies spiegelt sich beim Vergleich der Blutflussgeschwindigkeiten von Gefäß zu Gefäß wider (Abbildung 19).

In 20 der 26 Fälle (76,9%) korrelierte die Flussgeschwindigkeit des Truncus arteriosus anterior zu den Änderungen der Geschwindigkeit in der Carotis (Inklination der linearen Regressionslinie $> 0,4$), während der Fluss in der A. basilaris in 24 von 26 (92,3%) Tieren stabil blieb (Inklination der linearen Regressionslinie $< 0,2$).

Das unterschiedliche Verhalten der Blutflussgeschwindigkeit im Truncus arteriosus anterior und der A. basilaris im Bezug zu der Geschwindigkeit in der A. carotis war damit ähnlich zu den Ergebnissen im Referenzkollektiv (Tabelle 3).

Zusammengefasst heißt das, dass sich die Blutflussgeschwindigkeiten des vorderen Gefäßabschnittes in Abhängigkeit vom Blutfluss in den Carotiden und von der Herzfrequenz ändern, während die Blutflussgeschwindigkeit in der A. basilaris bei Herzfrequenzveränderungen in der überwiegenden Zahl der Fälle konstant bleibt und weitgehend unabhängig von Veränderungen im Flussprofil der Carotiden ist.

3.3 Seitenunterschiede der paarigen Hirnarterien

Mit der in dieser Arbeit verwendeten Definition einer Seitendifferenz (anzunehmen, wenn der Mittelwert der schnelleren Seite größer ist als der Mittelwert der langsameren Seite zuzüglich der doppelten Standardabweichung der langsameren Seite) konnte in den paarigen Gefäßabschnitten keine signifikante Lateralisierung nachgewiesen werden.

Bezüglich der Untersuchung von anatomischen Varianten fand sich in einem Tier eine Doppelung der A. basilaris (Abbildung 20).

4 Diskussion

Die in dieser Arbeit vorgestellte ultrasonographische Untersuchung der cerebralen Gefäße von Wistar Ratten im Triplex-Mode liefert reproduzierbare Ergebnisse für die Messung von Blutflussgeschwindigkeit, Gefäßdurchmesser und Herzfrequenz. Die Untersuchung ist ein Echtzeitverfahren und erlaubt damit Langzeitbeobachtungen, sie kann aufgrund der schonenden Narkoseführung gegebenenfalls mehrmals täglich wiederholt werden. Es wurden Referenzwerte bestimmt und die Reagibilität des Gefäßsystems im vorderen und hinteren Gehirnkreislauf untersucht. Die aus den Ergebnissen berechneten Näherungswerte für Blutflussvolumina sind vereinbar mit anatomischen und rheologischen Grundlagen.

4.1 Diskussion der Methodik

Die Kraniektomie hat sich unter Verwendung der mikrochirurgischen Technik als sicherer und wenig belastender Eingriff erwiesen, der mit einer geringen Mortalität der Tiere einhergeht. Im Vergleich zur sonographischen Technik am geschlossenen Schädel wird hiermit eine Untersuchung adulter Tiere möglich [3]. Demgegenüber steht die Veränderung der intrakraniellen Druckverhältnisse, deren Auswirkung auf die arterielle Wandspannung nur schwer abzuschätzen ist. Theoretisch wäre in Folge der veränderten Wandspannung eine Änderung der cerebralen Blutflussverhältnisse denkbar. Ergebnisse mit einer sehr kleinen hochfrequenten Kontakt-Ultraschallsonde, deren stereotaktische Implantation an der Membrana atlanto-okzipitalis ohne Kraniektomie möglich ist, zeigten jedoch für die A. basilaris Blutflussgeschwindigkeiten um 4,9 cm/s [20]. Die gute Übereinstimmung dieser Messwerte mit den Resultaten der hier vorliegenden Studie legt nahe, dass die Kraniektomie nur wenig Einfluss auf die Blutflussgeschwindigkeiten der basalen Hirnarterien hat.

Sonographische Untersuchungsmethoden sind Echtzeitverfahren und ihre Resultate hängen vom individuellen Untersucher ab. Um dem systematischen Fehler entgegenzuwirken, wurden die Zahl der Untersucher auf drei limitiert, ein streng standardisiertes Untersuchungsschema eingesetzt sowie eine möglichst hohe Untersuchungsanzahl (mindestens fünf) vor Berechnung von Referenzwerten pro Tier gefordert. Mit diesem Protokoll wurde eine insgesamt gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse mit einer akzeptablen Standardabweichung, insbesondere der Gefäßabschnitte im hinteren Kreislauf, erreicht. Das Fehlen einer Lateralisierung

bestimmter Gefäßabschnitte oder einer ganzen Hemisphäre unterstützt die Annahme, dass kein erheblicher systematischer Fehler vorliegt.

Die Untersuchung ist schnell und schonend durchführbar, die Zeitdauer beträgt im Durchschnitt 20 Minuten. Die gleiche Untersuchung mittels Kernspintomographie zur Ermittlung von Blutfluss und Gefäßdurchmesser kann bis zu zwei Stunden dauern [40].

Das Sonoline-Elegra System ist ein klinisch bewährtes, hochspezialisiertes Ultraschallgerät mit Auslegung auf vaskuläre sonographische Untersuchungen. Messungen der Blutflussgeschwindigkeit und der Herzfrequenz sind routinemäßig durchführbar und das in der vorliegenden Studie verwendete Gerät wurde nochmals von einem Fachmann der Firma Siemens auf die Verhältnisse im Rattengehirn angepasst. Jedoch sind die technischen Grenzen des Auflösungsvermögen zur Messung kleinster Gefäßdurchmesser erreicht. Das Gerät kann eine Distanz nicht kleiner als 0,2 mm messen, die Schrittweite der Messungen beträgt 0,1 mm und die physikalische Zwei-Punkt-Diskrimination eines 12 MHz-Schallkopfes liegt ebenfalls etwa bei 0,1 mm (Tabelle 1). Dies bedeutet, dass die Gefäßdurchmesser nicht kontinuierlich gemessen werden, sondern eher semiquantitativ in elf Gruppen, die 0,1 mm entfernt liegen (0,2-1,2 mm). Die zusätzliche Anwendung des zeitverzögerten Power-Modes führt zu einer Überkontrastierung des Gefäßlumens, so dass der Gefäßdurchmesser stets zu groß gemessen wird. Dies bestätigt sich im Vergleich mit weiteren Veröffentlichungen, die meist andere Messmethoden, wie Kernspintomographie, Angiographie oder histopathologische Verfahren anwenden, aber regelhaft kleinere Gefäßdurchmesser angeben [12, 19, 23, 42]. Die neueren Ultrasonographiesysteme verschiedener Hersteller erlauben die Unterdrückung bewegter Strukturen im B-Modebild und damit eine unkontrastierte Gefäßwanddarstellung, so dass in zukünftigen Arbeiten dieser Fehler bereinigt werden könnte.

Dieser systematische Fehler bedeutet, dass insbesondere bei der Berechnung der Blutflussvolumina, bei der der Durchmesser des Gefäßes mit der zweiten Potenz eingeht (siehe Kapitel 2.2.7.1), die absoluten Werte ebenfalls zu hoch liegen [39]. Hieraus erklären sich außerdem die hohen Standardabweichungen der Blutflussvolumina. Dementsprechend muss sich die Auswertung dieser Ergebnisse auf vergleichende Betrachtungen beschränken, da die Relation der Werte zueinander unbeeinträchtigt bleibt.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Vergleichbare Publikationen

Derzeit finden sich in der Literatur nur wenige Publikationen mit Angaben zum Blutfluss der großen cerebralen Arterien im Rattenmodell. Zu Beginn dieser Studie konnten keine Publikationen mit Angaben zur Blutflussgeschwindigkeit gefunden werden. Dementsprechend wurden 399 sonographische Untersuchungen in 52 Tieren vorgenommen mit dem Ziel, Referenzwerte für den Blutfluss zu definieren. Nach Erhalt der ersten Resultate wurden zusätzlich Gefäßdurchmesser (301 Messungen in 39 Tieren) bestimmt, um die Validität des Verfahrens mit den Ergebnissen anderer Veröffentlichungen abzugleichen.

Zwischenzeitlich sind einige wenige Artikel weiterer Arbeitsgruppen erschienen [3, 18, 20]. In einer 2008 veröffentlichten Publikation wurden zehn Ratten im Alter von sieben Tagen und im Schnitt 20 Gramm schwer ultrasonographisch transkraniell untersucht. Im Rahmen eines Ischämie-Reperfusion-Modells mit lateral temporaler Kraniektomie wurden zu verschiedenen Zeitpunkten Blutflussgeschwindigkeiten ausgewählter Arterien bestimmt [3]. Hierbei wurden als Ausgangswerte für beide Aa. carotides geringfügig höhere Flussgeschwindigkeiten gefunden (11,85 cm/s) als in dieser Arbeit. Die Flussgeschwindigkeit in der linken A. cerebri media (5,2 cm/s) war deutlich niedriger als in adulten Tieren. Hingegen lag die Geschwindigkeit in der A. basilaris (9,5 cm/s) fast zweimal so hoch wie der hier bestimmte Wert.

Eine weitere ultrasonographische Untersuchung aus 2009 verwendet ein miniaturisiertes Hochfrequenz-Kontaktdopplergerät, welches mit Hilfe einer stereotaktischen mikrochirurgischen Operation unter Vermeidung einer Kraniektomie von dorsal auf die Membrana atlanto-okzipitalis aufgesetzt wird [20]. Die in 20 männlichen Wistar Ratten erhaltenen Werte für die A. basilaris korrespondieren mit einem Mittelwert von 4,9 cm/s sehr gut mit dem Ergebnis dieser Arbeit (5,9 cm/s).

Die in 2010 erschienene Beschreibung eines weiteren Ischämie-Reperfusionmodells erfasst transkraniell ohne Kraniektomie die über die Zeit gemittelten Maximalwerte (TAMx) an 12 männlichen Sprague Dawley Ratten [18]. Die in dieser Doktorarbeit

erhobenen TAMx-Werte waren mitbestimmt, aber aufgrund ihrer hohen Variabilität statistisch nicht ausgewertet worden.

Nach Erscheinen der oben zitierten Publikation wurde ein Vergleich der archivierten, aus 399 Untersuchungen erhaltenen Daten durchgeführt. Dieser ergab für die beiden Aa. cerebri mediae weitgehend übereinstimmende Werte. Die Maximalgeschwindigkeiten in der A. basilaris waren in der genannten Publikation deutlich höher und in den beiden Aa. carotides mehr als doppelt so hoch wie in dieser Arbeit (Tabelle 4).

Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit wurden männliche Tiere und ein anderer Rattenstamm verwendet. Darüber hinaus wurde auf eine Kraniektomie und den Einsatz des Triplex-Modes verzichtet. Dies kann die unterschiedlichen Ergebnisse in den Aa. cerebri mediae und der A. basilaris begründen.

Die durch Li et al. in einer sagittalen Schnittführung für den Blutfluss in der A. carotis ermittelten Werte liegen im Bereich menschlicher cerebraler Blutflussgeschwindigkeiten [32]. Im Gegensatz hierzu wurde in der vorliegenden Arbeit eine coronare Schnittführung gewählt.

Ähnlich der Situation beim Menschen ergaben sich in der A. cerebri media und der A. basilaris Blutflussgeschwindigkeiten, die von proximal nach distal abnehmen und um ein Drittel bis ein Viertel des Flusses in der A. carotis niedriger sind. Das Ergebnis von Li zeigt einen Abfall der Blutflussgeschwindigkeit von A. carotis zu A. cerebri media auf ein Fünftel. Die Abschätzung zu- und abfließender Blutvolumina legt die Annahme nahe, dass ein großer Unterschied der Blutflussgeschwindigkeit eng benachbarter Gefäßabschnitte nicht mit einem ungestörtem Volumenfluss einhergehen kann. Zieht man zusätzlich die Situation im Menschen in Betracht, erscheint die von Li et al. angegebene Blutflussgeschwindigkeit in den Aa. carotides als zu hoch ermittelt.

Bereits 2005 waren bei sechs männlichen Wistar Ratten mittels Kernspintomographie pro Tier dreimalig cerebrale Flussgeschwindigkeiten und Gefäßdurchmesser untersucht und das Blutflussvolumen in gleicher Weise wie in dieser Arbeit berechnet worden [40]. In vergleichbaren Gefäßabschnitten wurden zumeist deutlich höhere Flussgeschwindigkeiten im Bereich von 10 bis 20 cm/s beschrieben und wesentlich

geringere Gefäßdurchmesser in der Größe von Zehntelmillimetern (0,2 bis 0,5) bestimmt.

Bei Anwendung der in dieser Arbeit vorgestellten Plausibilitätsüberlegungen zeigt sich, dass im Gegensatz zur Situation im Menschen distal gelegene Arterien gleich hohe oder sogar höhere Flussgeschwindigkeiten haben als die proximalen Abschnitte. Die Summe des abfließenden Blutflussvolumens in A. cerebri media und A. cerebri anterior lag auf beiden Seiten höher als das einfließende Volumen der A. carotis.

4.2.2 Referenzdatensatz

Bei Auswertung des Referenzdatensatzes fiel auf, dass Tiere mit einem höheren Körpergewicht schnellere Blutflussgeschwindigkeiten bei engeren Gefäßdurchmessern aufweisen (Tabelle 2). Nach der Berechnungsformel für das Blutvolumen (Kapitel 2.2.7.1) muss, um bei einem engeren Gefäßdurchmesser den Blutvolumenfluss aufrechterhalten zu können, eine schnellere Fließgeschwindigkeit eintreten. Zum Erhalt einer ausreichenden und konstanten Blutversorgung des Gehirns wäre ein solcher Regulationsmechanismus denkbar und die Ergebnisse damit plausibel. Ein ähnlicher gewichtsabhängiger Effekt wurde in einer Beobachtungsstudie an alternden männlichen Fischer-344-Ratten im Vergleich von kardialem Auswurf und cerebralem Blutfluss festgestellt [6].

Die Untersuchung auf signifikante Seitenunterschiede in Blutflussgeschwindigkeit oder Gefäßdurchmesser ergab für die Geschwindigkeiten keine Lateralisierung und war aufgrund der physikalisch-technischen Begrenzung für die Gefäßdurchmesser nicht ausreichend möglich. Dies steht im Gegensatz zu den klinischen Erfahrungen mit Angiographien beim Menschen, in denen oft wesentliche Gefäßaberrationen und Seitendifferenzen festgestellt werden können. Verschiedene Publikationen und anatomische Betrachtungen beschreiben sowohl in unterschiedlichsten Rattenstämmen als auch im Menschen hemisphärische Variationen der Hauptblutversorgung, sehr wahrscheinlich in Folge von fetalen Entwicklungsprozessen [5, 12, 17]. Das Fehlen einer sonographisch nachweisbaren Lateralisierung in unserem Tierkollektiv kann sich über die für das Auffinden von Aberrationen vergleichsweise geringe Tierzahl (n=52) erklären. In einem der Tiere wurde zumindest als Anlagestörung eine Doppelung der A. basilaris festgestellt (Abbildung 20).

Im Referenzdatensatz findet sich für die hinteren Kreislaufabschnitte eine gewisse Stabilität in Blutflussgeschwindigkeit und Gefäßdurchmesser. Die Durchschnittswerte dieser Gefäße zeigen die niedrigste Standardabweichung und scheinen, insbesondere in der A. basilaris, bezüglich der Regulation der Blutflussgeschwindigkeit eine Sonderstellung einzunehmen. Im Vergleich Gefäß zu Gefäß bestehen für alle Abschnitte ausnahmslos signifikante Korrelationen zwischen den Gefäßdurchmessern zueinander (Tabelle 3). Hingegen korrelieren die Blutflussgeschwindigkeiten der A. basilaris und der A. carotis nicht miteinander, obwohl die Korrelation zur Blutflussgeschwindigkeit in der A. carotis für den größeren Teil der übrigen Hirngefäße gegeben ist.

Dies bestätigt sich in den Befunden der Langzeitmessungen, in denen die Flussgeschwindigkeit der A. basilaris in 80,8% nicht auf Veränderungen der Herzfrequenz reagiert und in 92,3% unabhängig von Flussbeschleunigungen in der A. carotis bleibt.

Hieraus lässt sich folgern, - da in der Gesamtheit des Referenzdatensatzes eine Abhängigkeit der Gefäßgrößen vom Körpergewicht gegeben ist - , dass die cerebralen Gefäßdurchmesser und die in den verschiedenen Abschnitten vorliegenden Größenverhältnisse anatomisch determiniert sind.

Im Gegensatz dazu scheint insbesondere in der A. basilaris eine funktionelle Unabhängigkeit der Flussgeschwindigkeit zu bestehen. In Frage kommen hier zum Beispiel eine rein passive Flussregulation aufgrund der schlängelnden Anatomie und der reduzierten Größe der Vertebralarterien oder auch eine aktive Steuerung des Blutflusses, um in den vom pontinen arteriellen Gefäßsystem abhängigen Hirnstammereichen eine konstante Blutversorgung sicherzustellen.

Die in dieser Arbeit erhaltenen Ergebnisse legen eine aktive Regulation nahe, da im Referenzdatensatz unterschiedlich zu den meisten anderen Arterien die Blutflussgeschwindigkeit in der A. basilaris von Veränderungen des Gefäßdurchmessers unbeeinflusst bleibt. Diese Annahme wird unterstützt durch Forschungsergebnisse wie zum Beispiel regionale Unterschiede der Reaktivität von Kalium-Kanälen zwischen cerebralen Arteriolen und Hirnstammarteriolen [14].

Im Vergleich zur Situation im Menschen zeigt sich eine gute Analogie der cerebralen Blutflussverhältnisse. Im Referenzdatensatz stellt die A. carotis das größte Gefäß mit den höchsten Blutflussgeschwindigkeiten dar, beide Parameter nehmen im Gefäßsystem nach distal hin ab. Die Ergebnisse geben auch Hinweise auf die Bedeutung der cerebralen Blutversorgung. Beim Menschen beträgt das Gehirn etwa 2% des Körpergewichtes und erhält über 20% des kardialen Auswurfvolumens. In unserem Modell, mit Tiergewichten von 250 - 300 g, entsprechen 2 g cerebralen Gewebes weniger als 1% des Körpergewichtes. Das einströmende cerebrale Blutflussvolumen der beiden Carotiden und der Basilararterie ergeben zusammen um 120 $\mu\text{l/s}$ (Tabelle 2).

Unter der Annahme eines kardialen Auswurfs erwachsener weiblicher Wistar Ratten in der Größenordnung von 150 ml/min (2500 $\mu\text{l/s}$) erhält das Nagerhirn also 4,8% des fließenden Blutvolumens. Annähernd ähnliche Ergebnisse wurden bei Fischer-344-Ratten beobachtet mit einer breiten Variabilität in Abhängigkeit von Tieralter und Körpergewicht [6].

4.3 Ausblick

Aus technischer Sicht ist die Verfeinerung der Überwachung der Vitalparameter im Narkoseverlauf wünschenswert und für eine eventuelle Anwendung der Sonographie in Modellen für Schlaganfall oder Subarachnoidalblutung notwendig [18]. Gängige kommerzielle Systeme zur nicht-invasiven kontinuierlichen Pulsmessung oder Atemfrequenzbestimmung können problemlos zeitgleich zur Anwendung kommen. Desgleichen ist eine nicht-invasive Blutdruckmessung mittels Schwanzmanschette durchführbar.

Die Vasospasmusdetektion in der experimentellen Subarachnoidalblutung dürfte ein moderneres Sonographiesystem erfordern, da der systematische Fehler bei der Gefäßdurchmesserbestimmung nicht zu vernachlässigen ist, das Ultraschallgerät an seine physikalisch-technischen Grenzen stößt und die Blutflussgeschwindigkeit nur indirekte Rückschlüsse auf die Gefäßdurchmesser zulässt [28, 41]. Die direkte ultrasonographische Messung der Gefäßwandstrukturen durch Unterdrückung der im Lumen befindlichen bewegten Anteile, wie sie in einigen Geräten verfügbar ist, verspricht hier eine Verbesserung.

Eine optimierte Gefäßdarstellung wäre darüber hinaus für die Anwendung im Hirntumormodell hilfreich, um die pathologische Neovaskularisierung von Gliomen

näher zu beschreiben und beispielsweise die Wirkung von Angiogenese-Hemmern zu untersuchen [27].

Mit Hilfe der Langzeitbeobachtungstechnik könnten nach verbesserter Überwachung der Vitalparameter weitere Medikamente, wie zum Beispiel die in den verschiedenen Studien eingesetzten Narkosemittel, in ihrer Wirkung auf die Gehirndurchblutung, cerebrale Blutflussgeschwindigkeit und Blutvolumenfluss untersucht werden.

4.4 Stellungnahme zur Problemstellung und Bewertung

Die in dieser Arbeit vorgestellte Methodik liefert reproduzierbare Ergebnisse bei akzeptablen Standardabweichungen in der Messgenauigkeit. Die direkte Visualisierung der Gefäße ermöglicht die Überwachung von Gefäßaberrationen und geringer Flussveränderungen, so dass sie gemäß der Problemstellung eine Ergänzung und Verfeinerung von Schlaganfallmodellen erlauben dürfte. Dieser Nachweis kann nur in einer unabhängigen weiteren Tiermodell-Studie, zum Beispiel im Faden-Embolisationsmodell, erbracht werden, deren Ergebnisse sich dann mit den in dieser Arbeit ermittelten Referenzwerten abgleichen lassen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstreichen die Notwendigkeit einer gleichzeitigen Messung cerebraler Flussgeschwindigkeiten und Gefäßdurchmesser im Zeitverlauf. Der hier verwendete Untersuchungsgang kombiniert den funktionellen Aspekt der Flussgeschwindigkeit, die kontinuierlich Faktoren wie Herzfrequenz und Narkosemitteldosis unterliegt, mit anatomischen Aspekten wie Gefäßdurchmesser und Körpergewicht. Die wiederholten Untersuchungen über eine längere Zeitspanne helfen den Einfluss kurzfristiger Fehler zu minimieren.

5 Zusammenfassung

Die hier als Promotionsarbeit vorgelegte Studie beschäftigt sich mit der Etablierung einer ultrasonographischen Untersuchungstechnik zur Bestimmung von Referenzwerten für cerebrale Blutflussgeschwindigkeiten und Gefäßdurchmesser. Anschließend wurden mit dieser Messtechnik Daten zur Reagibilität des cerebralen Gefäßsystems in zeitlicher Abhängigkeit vom Narkoseverlauf erhoben.

Hierzu wurden weibliche Wistar Ratten einer mikrochirurgischen Kraniektomie unterzogen und Referenzwerte mittels 399 Messungen in 52 Tieren erhoben. Die Gefäßdurchmesser wurden mittels 301 Messungen in 39 dieser Tiere bestimmt. In 25 Tieren erfolgte eine kontinuierliche Langzeitmessung der Blutflussgeschwindigkeit des Truncus arteriosus anterior, der linken A. carotis und der A. basilaris in minütlichen Abständen mit Bestimmung der entsprechenden Herzfrequenz.

Die Untersuchungstechnik hat sich als zügig, schonend und problemlos wiederholbar erwiesen. Die Ergebnisse waren statistisch signifikant, gut reproduzierbar und entsprachen physiologischen und rheologischen Zusammenhängen. Es fand sich mit der Methode der Referenzwertbestimmung eine relative funktionelle Unabhängigkeit des Blutflusses in der A. basilaris von Herzfrequenz und Flussgeschwindigkeiten benachbarter Gefäße. Dieser Befund konnte mittels der Technik der Langzeitmessungen bestätigt werden.

Eine Erweiterung der Vitalparameterbestimmung während der Messung, zusammen mit einer Verfeinerung der technischen Gegebenheiten des Sonographiesystems wird in Zukunft den Einsatz des Untersuchungsverfahrens in experimentellen Modellen für Schlaganfall, Subarachnoidalblutung oder sogar Tumorerkrankungen ermöglichen.

6 Summary

This study deals with establishing an ultrasonographic examination technique to assign reference values for cerebral blood flow velocities and vessel diameters in female wistar rats.

With this technique it is possible to collect data concerning vegetative reactivity of the cerebral vessel system in function of the anesthesia-course.

Female wistar rats underwent a microsurgical craniectomy and baseline values for blood flow velocities were obtained in 399 examinations in 52 animals. Vessel diameters were assessed by 301 examinations in 39 rats. In 25 animals continuous measurements of blood flow velocities in the anterior trunk, the left carotid and the basilar artery were performed every minute with simultaneous detection of heart rate.

Ultrasonographic triplex mode examination of major cerebral vessels offers a reliable method to study cerebral blood flow velocities in a efficient, gentle and repeatable way. The results were statistically significant, well reproducible and comply with physiological and rheological relationships. We found a relative functional independency of the blood flow in the basilar artery to heart rate and to blood flow velocities of carotid vessels. This result was confirmed during the continuous measurements.

An extended assessment of vital parameters during measurement, together with refined technical properties of the ultrasonographic system will enable the future use of the method in experimental models for stroke, subarachnoidal hemorrhage, or even tumor diseases.

7 Referenzen

1 Aspey BS, Taylor FL, Terruli M, Harrison MJ

Temporary middle cerebral artery occlusion in the rat: consistent protocol for a model of stroke and reperfusion.

Neuropathol Appl Neurobiol. 2000 Jun;26(3):232-242

2 Beutel J, Kundel HL, Van Metter R L (Hrsg)

Handbook of Medical Imaging, Volume I. Physics and Psychophysics

SPIE Press Monograph, 2000, Vol. PM79

3 Bonnin P, Debbabi H, Mariani J, Charriaut-Marlangue C, Renolleau S

Ultrasonic assessment of cerebral blood flow changes during ischemia-reperfusion in 7-day-old rats

Ultrasound Med Biol 2008; 34(6): 913-922

4 Brown JO

The Morphology of Circulus Arteriosus Cerebri in Rats

Anatomical Record, 156, 99-106, 1966

5 Degani S

Fetal cerebrovascular circulation: a review of prenatal ultrasound assessment

Gynecol Obstet Invest 2008; 66: 184-196

6 Delp MD, Evans MV, Duan C

Effects of aging on cardiac output, regional blood flow, and body composition in Fischer-344 rats

J Appl Physiol 1998; 85(5): 1813-1822

7 Dietrich CF (Hrsg.)

Ultraschall-Kurs: Organbezogene Darstellung von Grund-, Aufbau- und Abschlusskurs. Nach den Richtlinien von KBV, DEGUM, ÖGUM und SGUM
Deutscher Ärzteverlag, 2006, Köln

8 Dussik KT

Über die Möglichkeit hochfrequente mechanische Schwingungen als diagnostisches Hilfsmittel zu verwenden.

Z Ges Neurol Psych.1942;174:153-168, 1942

9 Fangerau H, Schulz S, Noack T, Müller I (Hrsg)

Medizinische Terminologie - ein Kompaktkurs
Lehmanns Media, 2008

10 Figueroa-Diesel H, Hernandez-Andrade E, Acosta-Rojas R, Cabero L, Gratacos E

Doppler changes in the main fetal brain arteries at different stages of hemodynamic adaptation in severe intrauterine growth restriction

Ultrasound Obstetric and Gynecologic 2007; 30:297-302

11 Firbas W, Sinzinger H, Schlemmer M

Über den Circulus arteriosus bei Ratte, Maus und Goldhamster
Anatomia, Histologia, Embryologia, 2, 243-251, 1973

12 Fujii K, Heistad DD, Faraci FM

Flow-mediated dilatation of the basilar artery in vivo
Circulation Research 1991; 69: 697-705

13 Griffin DR, Galambos R

The sensory basis of obstacle avoidance by flying bats.
J. Exp. Zool. 86:481-506, 1941

- 14 Horiuchi T, Dietrich HH, Tsugane S, Dacey RG Jr
Role of potassium channels in regulation of brain arteriolar tone: comparison of
cerebrum versus brain stem
Stroke 2001; 32:218-224
- 15 Kaps M, von Reutern GM, Stolz E, von Büdingen HJ (Hrsg)
Ultraschall in der Neurologie, 2. Auflage 2005
Georg Thieme Verlag Stuttgart
- 16 Klingelhöfer J
Hirntod
Das Neurophysiologie-Labor
Volume 31, (2) June 2009, München
- 17 Lee RMKW
Morphology of cerebral arteries
Pharmacol Ther 1995; 66: 149-173
- 18 Li L, Ke Z, Tong KY, Ying M
Evaluation of cerebral blood flow changes in focal cerebral ischemia rats by
using transcranial Doppler ultrasonography
Ultrasound Med Biol 2010; 36:595-603
- 19 Longo M, Blandino A, Ascenti G, Ricciardi GK, Granata F, Vinci S
Cerebral angiography in the rat with mammographic equipment: a simple, cost-
effective method for assessing vasospasm in experimental subarachnoid
hemorrhage
Neuroradiology 2002; 44: 689-694
- 20 Matsievskiy DD, Konorova IL, Lebedeva MA
Transcranial Evaluation of Blood Flow Velocity in the Basilar Artery in Rats by
High Frequency Ultrasonic Doppler Technique
Bull Exp Biol Med 2009; 148:568-571

21 Moskopp D, Wassmann H (Hrsg)

Neurochirurgie, Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres
Nachschlagewerk
Schattauer Verlag, 2005, Stuttgart

22 Mumenthaler M, Mattle H

Zerebrale Durchblutungsstörungen und nichttraumatische intrakranielle
Blutungen
Neurologie, 11. Auflage. Georg Thieme, Stuttgart New York, 131-219 (2002)

23 Nakajima S, Kondoh T, Morishita A, Yamashita H, Kohmura E, Sakurai T, Yokono K,
Umetani K

Loss of CO₂-induced distensibility in cerebral arteries with chronic hypertension
or vasospasm after subarachnoid hemorrhage
Kobe J Med Sci 2007; 53(6):317-326

24 Nedelmann M

Sonographische Diagnostik cerebrovaskulärer Gefäßanomalien und -
missbildungen
Das Neurophysiologie-Labor, Volume 30, Issue 1, 2008, Pages 14-22, München

25 Nedelmann M, Stolz E, Gerriets T, Baumgartner RW, Malferrari G, Seidel G,
Kaps M; TCCS Consensus Group

Consensus recommendations for transcranial color-coded duplex sonography for
the assessment of intracranial arteries in clinical trials on acute stroke
Stroke. 2009 Oct;40(10):3238-44. Epub 2009 Aug 6.

26 Nestler U, Seifner S, Greschus S, Luecke M, Joedicke A

Doppler ultrasonographic measurement of blood flow velocities in major cerebral
arteries of the rat using triplex mode
Neurol Res 2006; 28: 877-880

- 27 Nestler U, Luecke M, Joedicke A, Winking M
Intra-vital ultrasonographic monitoring of intra-cerebral tumor growth in a rat glioma model: technical note
Neurol Res 2004; 26: 760–762
- 28 Ono S, Date I, Onoda K, Ohmoto T
Time course of the diameter of the major cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage using corrosion cast technique
Neurol Res 2003; 25: 283-289
- 29 Orlandini GE, Ruggiero C et al.
Blood Vessel Size of Circulus arteriosus cerebri (Circle of Willis): A Statistical Research on 100 Human Subjects
Acta Anatomica 1985; 123: 72-76
- 30 Putz R, Pabst R (Hrsg)
Sobotta Atlas der Anatomie des Menschen
Band 1 Kopf, Hals, obere Extremität
21. Auflage, Urban & Fischer Verlag 2000, München
- 31 Rasulo FA, De Peri E, Lavinio A
Transcranial Doppler ultrasonography in intensive care
Eur J Anaesthesiol Suppl. 2008; 42:167-73
- 32 Ringelstein EB, Kahlscheuer B, Niggemeyer E, Otis SM
Transcranial Doppler sonography: anatomical landmarks and normal velocity values
Ultrasound Med Biol. 1990;16(8):745-761
- 33 Schild H (Hrsg), Kaltenborn H (Bearb)
Angiographie – angiographische Interventionen
Thieme, Stuttgart, New York, 1994

- 34 Schmidt-Elsaesser R, Zausinger S, Hungerhuber E, Baethmann A, Reulen HJ
A Critical Reevaluation of the Intraluminal Thread Model of Focal Cerebral
Ischemia: Evidence of Inadvertent Premature Reperfusion and Subarachnoid
Hemorrhage in Rats by Laser-Doppler Flowmetry
Stroke 1998; 29: 2162-2170
- 35 Schöning M, Scheel P, Holzer M, Fretschner R, Will BE
Volume measurement of cerebral blood flow: assessment of cerebral circulation
arrest
Transplantation 2005; 80:326-331
- 36 Singh V, McCartney JP, Hemphill JC 3rd.
Transcranial Doppler ultrasonography in the neurologic intensive care unit
Neurol India. 2001(6);49 Suppl 1:S81-89
- 37 Statistisches Bundesamt Wiesbaden (2009). www.destatis.de
- 38 Turowski B, Hänggi D, Beck A, Aurich V, Steiger HJ, Moedder U
New angiographic measurement tool for analysis of small cerebral vessels:
application to a subarachnoid haemorrhage model in the rat
Neuroradiology, 49: 129-137, 2007
- 39 Van Bel F, van Zwieten PHT, Guit GL, Schipper J
Superior mesenteric artery blood flow velocity and estimate volume flow: duplex
Doppler US study of preterm and term neonates
Pediatric Radiology 1990; 174: 165-169
- 40 Van den Bergh WM, Schepers J, Veldhuis WB, Nicolay K, Tulleken CA, Rinkel GJ
Magnetic resonance imaging in experimental subarachnoid haemorrhage
Acta Neurochir 2005; 147: 977-983

41 Vatter H, Weidauer S, Konczalla J, Dettmann E, Zimmermann M, Raabe A, Preibisch C, Zanella FE, Seifert V

Time course in the development of cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage: clinical and neuroradiological assessment of the rat double hemorrhage model

Neurosurgery 2006; 58(6): 1190-1197

42 Weidauer S, Vatter H, Dettmann E, Seifert V, Zanella FE

Assessment of vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage in rats by selective biplane digital subtraction angiography

Neuroradiology 2006; 48: 176-181

43 Yanamoto H, Nagata I, Niitsu Y, Xue JH, Zhang Z, Kikuchi H.

Evaluation of MCAO stroke models in normotensive rats: standardized neocortical infarction by the 3VO technique.

Exp Neurol. 2003 Aug;182(2):261-74.

44 Zeman W, Innes JRM

Craigie's Neuroanatomy of the Rat

New York: Academic Press, 1963

8 Anhang

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1</i>	50
<i>Eindringtiefe und räumliche Auflösung des Ultraschalls</i>	
<i>Tabelle 2</i>	51
<i>Referenzwerte der Blutflussgeschwindigkeit (399 Messungen in 52 Tieren), Gefäßdurchmesser (301 Messungen in 39 Tieren) und das berechnete Blutflussvolumen (aus 301 Messungen in 39 Tieren)</i>	
<i>Tabelle 3</i>	52
<i>Korrelation der Durchschnittswerte für Blutflussgeschwindigkeit, Gefäßdurchmesser, Blutvolumenfluss und Gewicht für den kompletten Datensatz und verglichen auf der individuellen Gefäßebene</i>	
<i>Tabelle 4</i>	53
<i>Gegenüberstellung der über die Zeit gemittelten Maximalwerte (TAMx) und der Standardabweichung (Staw) ausgewählter Gefäße</i>	

Tabellen

Tabelle 1

Eindringtiefe und räumliche Auflösung des Ultraschalls.

[Skript zur Vorlesung Biomedizinische Technik SS 2001 der TU Darmstadt]

Frequenz f [MHz]	Wellenlänge λ [mm]	Eindringtiefe [cm]	Ortsauflösung [mm]	
			axial	lateral
3,5	0,44	7	1,7	0,5
5	0,31	5	1,2	0,35
15	0,1	1,7	0,4	0,25
30	0,05	1,5	0,05	0,2

Tabelle 2

Referenzwerte der Blutflussgeschwindigkeit (399 Messungen in 52 Tieren), Gefäßdurchmesser (301 Messungen in 39 Tieren) und das berechnete Blutflussvolumen (aus 301 Messungen in 39 Tieren).

Arterie	Flussgeschwindigkeit	Gefäßdurchmesser	Flussvolumen
	[cm / s]	[mm]	[Mikroliter / s]
pericallosa	7,12 +/-1,62	0,66 +/- 0,11	23,70 +/- 6,94
Truncus arteriosus anterior	9,07 +/- 2,37	0,73 +/- 0,14	38,42 +/- 11,83
anterior links	8,73 +/- 2,09	0,61 +/- 0,14	27,94 +/- 12,40
anterior rechts	8,11 +/- 1,65	0,60 +/- 0,14	23,45 +/- 10,82
carotis links	9,79 +/- 2,16	0,83 +/- 0,13	53,66 +/- 12,91
carotis rechts	10,06 +/- 2,12	0,82 +/- 0,11	52,34 +/- 10,35
media links	8,60 +/- 2,02	0,50 +/- 0,16	18,56 +/- 11,37
media rechts	8,14 +/- 1,90	0,49 +/- 0,14	16,58 +/- 9,47
posterior links	5,25 +/- 0,92	0,56 +/- 0,15	12,90 +/- 5,68
posterior rechts	5,12 +/- 1,00	0,57 +/- 0,13	12,86 +/- 5,13
basilaris	5,90 +/- 1,25	0,59 +/- 0,14	16,57 +/- 7,47

Tabelle 3

Korrelation der Durchschnittswerte für Blutflussgeschwindigkeit, Gefäßdurchmesser, Blutflussvolumen und Gewicht für den kompletten Datensatz und verglichen auf der individuellen Gefäßebene (veröffentlicht in Kreis D, Schulz D et al., 2011).

correlations	complete dataset	individual vessels										
		pericallosa	anterior trunk	anterior left	anterior right	media left	media right	carotis left	carotis right	posterior left	posterior right	basilaris
velocity												
to weight (n=52)	yes **	yes **	yes **	yes *	no	yes **	yes *	yes **	yes **	yes **	yes **	yes **
to diameter (n=39)	yes **	yes ** (-)	yes ** (-)	no (-)	no (-)	no	yes *	yes ** (-)	yes ** (-)	yes ** (-)	yes ** (-)	no
to anterior trunk		yes **	..	yes **	yes **	yes **	no	yes **	yes **	yes **	yes **	yes *
to left carotid artery		no	yes **	yes **	yes **	no	no	..	yes **	yes **	yes *	no (-)
to basilar artery		yes *	yes *	no	no	yes **	yes **	no (-)	no	yes **	yes **	..
diameter												
to weight (n=39)	yes ** (-)	no (-)	no (-)	no (-)	yes * (-)	yes ** (-)	yes * (-)	no (-)	yes * (-)	yes ** (-)	yes * (-)	yes * (-)
anterior trunk		yes **	..	yes **	yes **	yes **	yes **	yes **	yes **	yes **	yes **	yes **
left carotid artery		yes **	yes **	yes **	yes **	yes **	yes **	..	yes **	yes **	yes **	yes **
basilar artery		yes **	yes **	yes **	yes **	yes **	yes **	yes **	yes **	yes **	yes **	..
flowing blood volume												
to weight (n=39)	yes * (-)	no (-)	no	no (-)	no (-)	yes * (-)	no (-)	no (-)	no (-)	yes * (-)	no (-)	no (-)
to velocity (n=39)	yes **	no	no	no	no	yes *	yes **	no (-)	no	no (-)	no (-)	yes *
to diameter (n=39)	yes **	yes **	yes **	yes **	yes **	yes **	yes **	yes **	yes **	yes **	yes **	yes **
anterior trunk		yes **	..	yes **	yes **	yes **	yes **	yes **	yes **	yes **	yes **	yes **
left carotid artery		yes **	yes **	yes **	yes **	yes **	yes **	..	yes **	yes **	yes **	yes **
basilar artery		yes **	yes **	yes **	yes **	yes **	yes **	yes **	yes **	yes **	yes **	..

* 2-tailed correlation is significant at the 0,05 level
 ** 2-tailed correlation is significant at the 0,01 level
 (-) negative proportionality
 no p>0,05
 .. not applicable

Tabelle 4

Gegenüberstellung der über die Zeit gemittelten Maximalwerte (TAMx) und der Standardabweichung (Staw) ausgewählter Gefäße.

	Kreis (n=399 in 52 Tieren)		Li (n=12 in 12 Tieren)	
	TAMx [cm/s]	Staw	TAMx [cm/s]	Staw
A. cerebri media links	16,62	5,10	14,3	4,1
A. cerebri media rechts	15,80	5,25	11,8	2,2
A. carotis links	19,02	5,23	53,9	12,5
A. carotis rechts	19,24	5,10	58,9	14,3
A. basilaris	11,28	2,90	17,7	2,3

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	57
<i>Schematische Darstellung des Circulus arteriosus Willisii des Menschen</i>	
Abbildung 2	58
<i>Schematische Ansicht des Circulus arteriosus cerebri des Rattengehirnes</i>	
Abbildung 3	59
<i>Schallgeschwindigkeit im Gewebe</i>	
Abbildung 4	59
<i>Coronarer Schnitt durch das Rattengehirn im B-Mode</i>	
Abbildung 5	60
<i>Intraoperativer Blick auf die freigelegte Hirnoberfläche mit dem mittelständigen Sinus sagittalis und den senkrecht dazu verlaufenden oberflächlichen kortikalen Venen</i>	
Abbildung 6	61
<i>Dreidimensionale Rekonstruktion des Rattenschädels nach ausgedehnter Kraniektomie mittels eines hoch auflösenden volumetrischen Computertomographen</i>	
Abbildung 7	62
<i>Schematische Repräsentation der ultrasonographischen Schnittebenen zur Untersuchung der cerebralen Arterien</i>	
Abbildung 8	63
<i>Gefäßdurchmesserbestimmung in den Aa. cerebri anteriores im Power-Mode, entsprechend der Schnittebene B in Abbildung 7</i>	
Abbildung 9	63
<i>Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeit in der rechten A. cerebri anterior im Triplex Mode, entsprechend der Schnittebene B in Abbildung 7</i>	

Abbildung 10	64
<i>Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeit in der linken A. cerebri media im Triplex Mode, entsprechend der Schnittebene C in Abbildung 7</i>	
Abbildung 11	64
<i>Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeit in der rechten A. cerebri media im Triplex Mode, entsprechend der Schnittebene C in Abbildung 7</i>	
Abbildung 12	65
<i>Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeit in der linken A. carotis im Triplex Mode, entsprechend der Schnittebene D in Abbildung 7</i>	
Abbildung 13	65
<i>Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeit in der A. basilaris im Triplex Mode, entsprechend der Schnittebene E in Abbildung 7</i>	
Abbildung 14	66
<i>Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeit in der rechten A. cerebri posterior im Triplex Mode, entsprechend der Schnittebene E in Abbildung 7</i>	
Abbildung 15	66
<i>Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeit in der A. pericallosa im Triplex Mode, sagittale Schnittführung</i>	
Abbildung 16	67
<i>Blutflussgeschwindigkeiten in den cerebralen Arterien aus 399 Messungen in 52 weiblichen Wistar Ratten.</i>	
Abbildung 17	68
<i>Auswirkung der Narkosedosis auf die minimale Herzfrequenz während der Narkose und auf die Narkosedauer</i>	
Abbildung 18	69
<i>Korrelation des Anästhesiezeitverlaufs zur Herzfrequenz</i>	

Abbildung 19 **70**
Korrelation der Durchschnittsblutflussgeschwindigkeiten in drei cerebralen Arterien im Bezug zur Herzfrequenz

Abbildung 20 **71**
Doppelung der A. basilaris als Gefäßvariante im Triplex Mode

Abbildungen

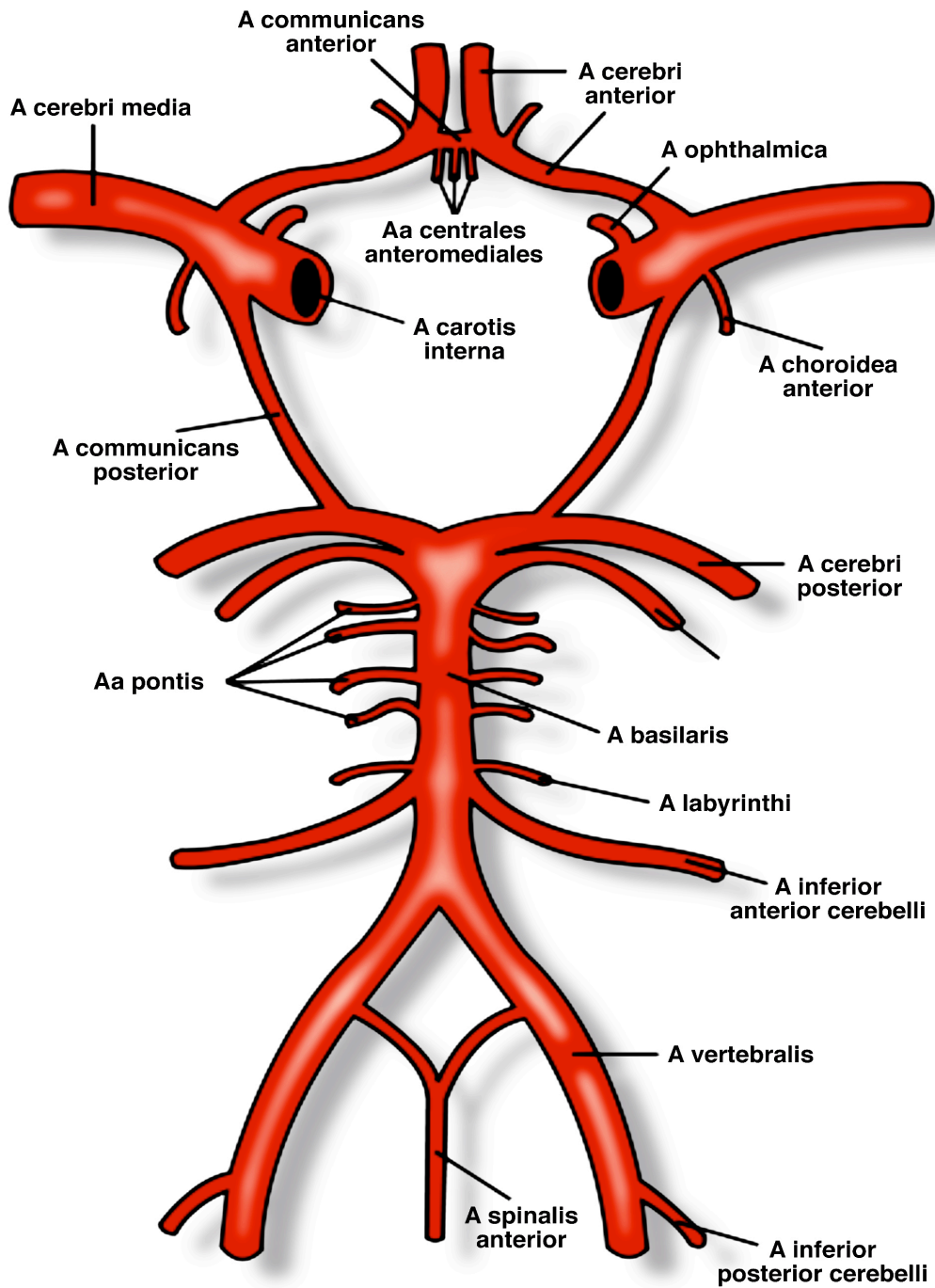


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Circulus arteriosus Willisii des Menschen (Modifiziert nach Putz R, Pabst R; Sobotta Atlas der Anatomie des Menschen, Band 1 Kopf, Hals, obere Extremität).

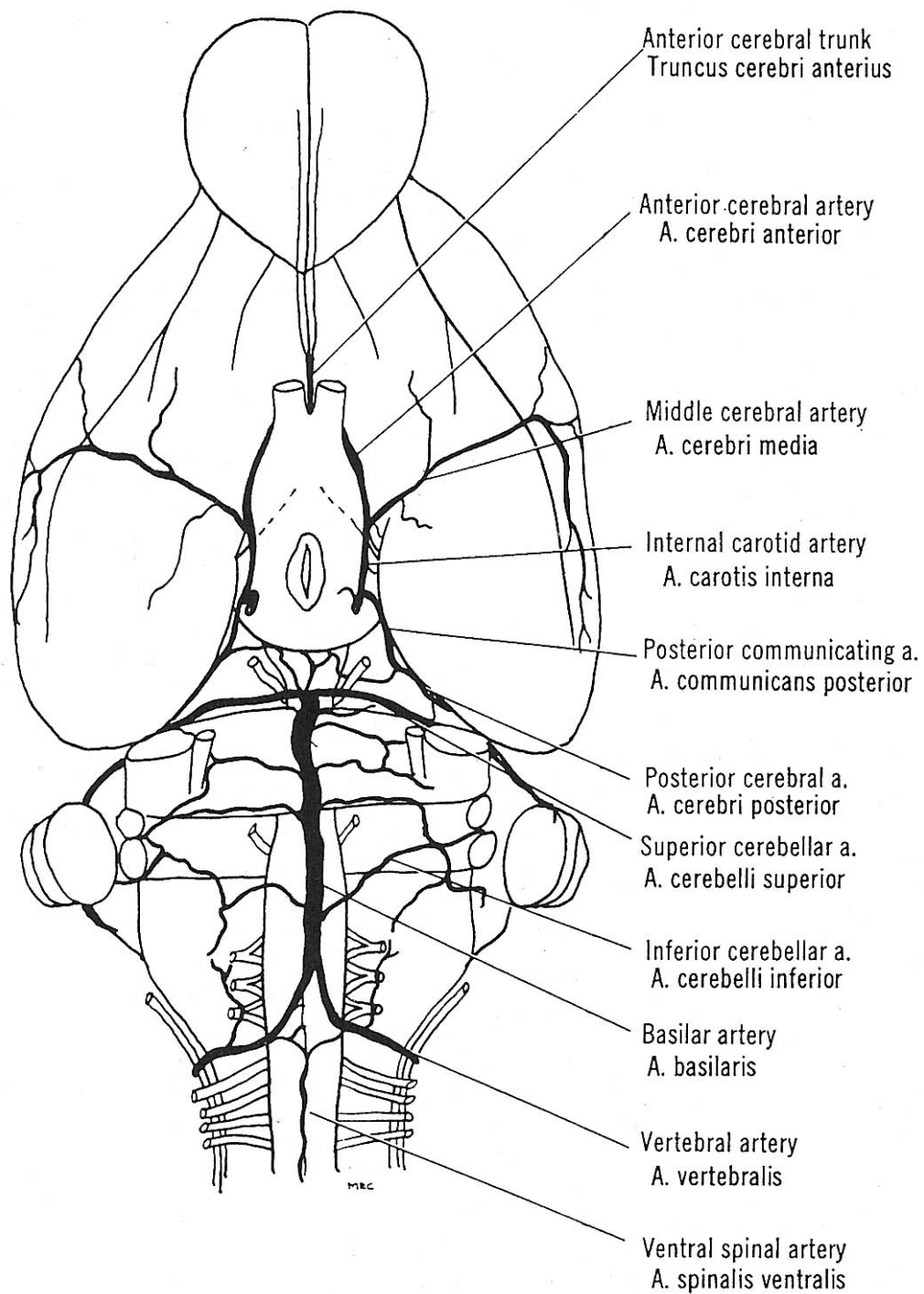


Abbildung 2: Schematische Ansicht des *Circulus arteriosus cerebri* des Rattengehirnes [44].

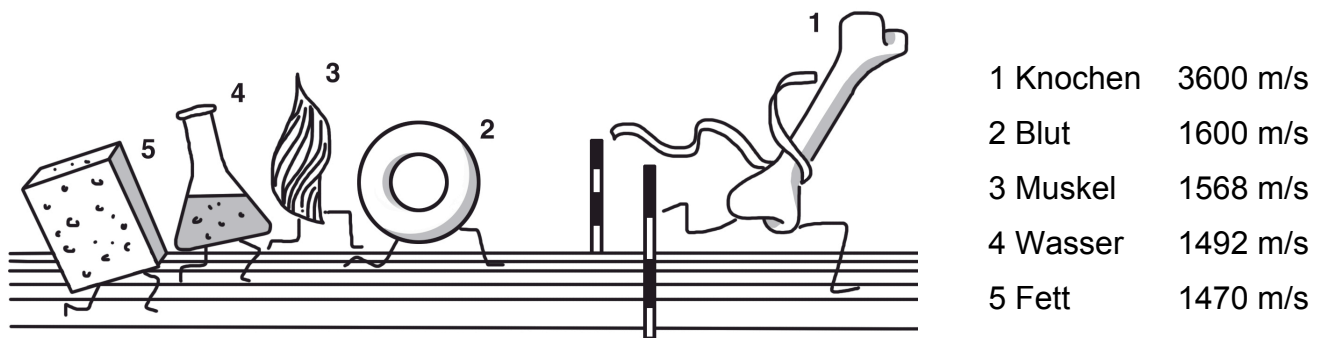


Abbildung 3: Schallgeschwindigkeit im Gewebe (Skript zur Vorlesung Biomedizinische Technik SS 2001 der TU Darmstadt).

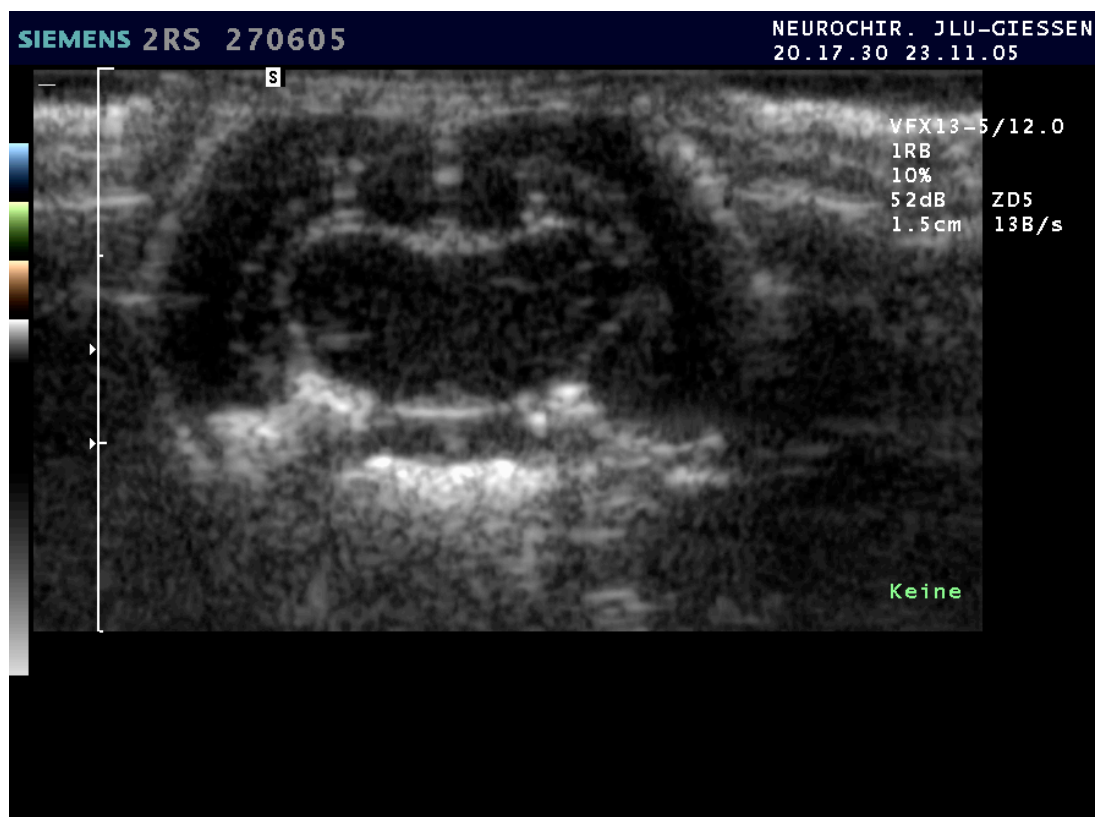


Abbildung 4: Coronarer Schnitt durch das Rattengehirn im B-Mode.

Oben: Cortex-Hemisphären

Mitte: Thalamus

Unten: Helles Knochensignal der Schädelbasis

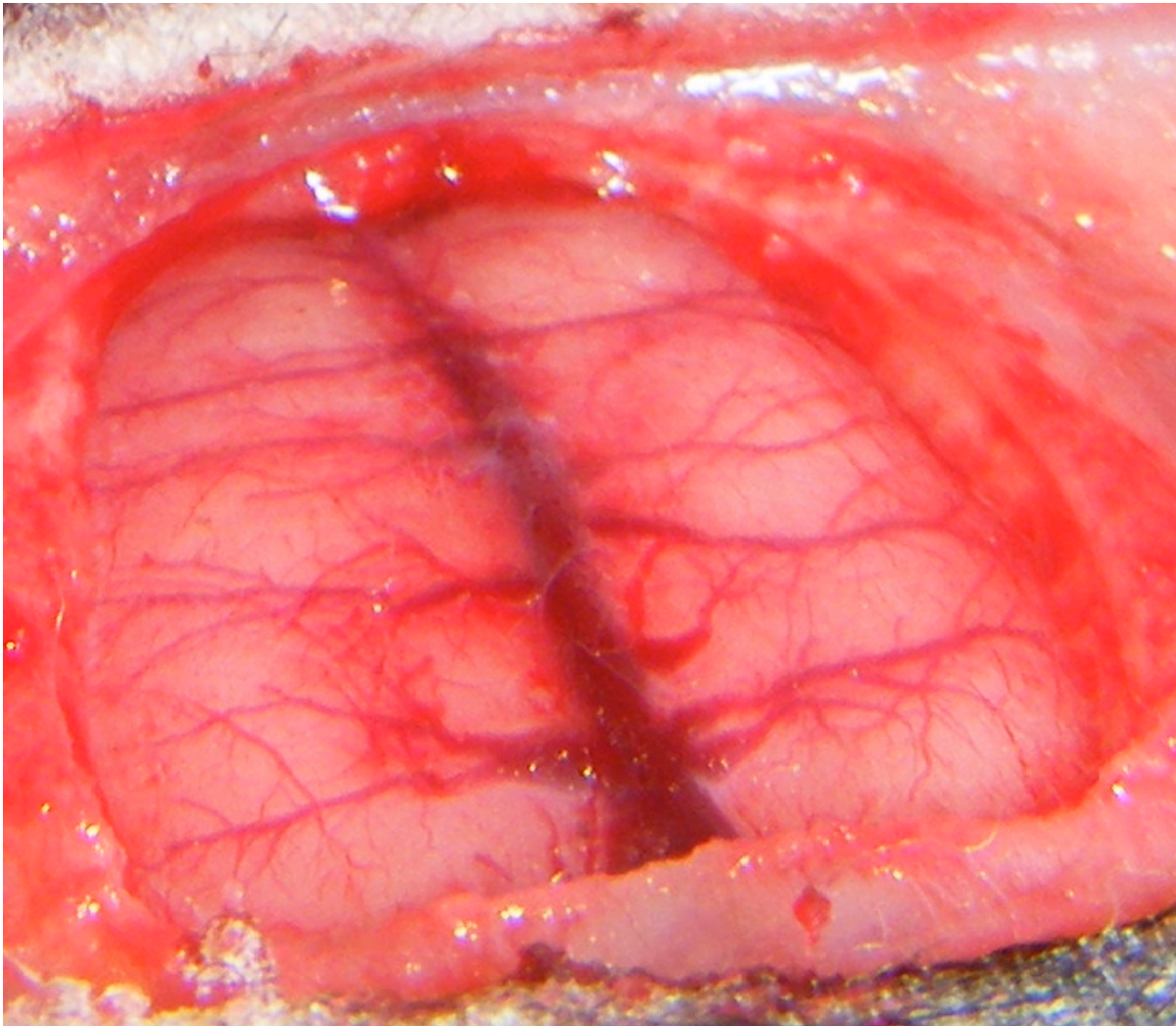


Abbildung 5: Intraoperativer Blick auf die freigelegte Hirnoberfläche mit dem mittelständigen Sinus sagittalis und den senkrecht dazu verlaufenden oberflächlichen kortikalen Venen. Die Venen unterteilen jede Hemisphärenoberfläche in vier etwa gleichgroße Quadranten.

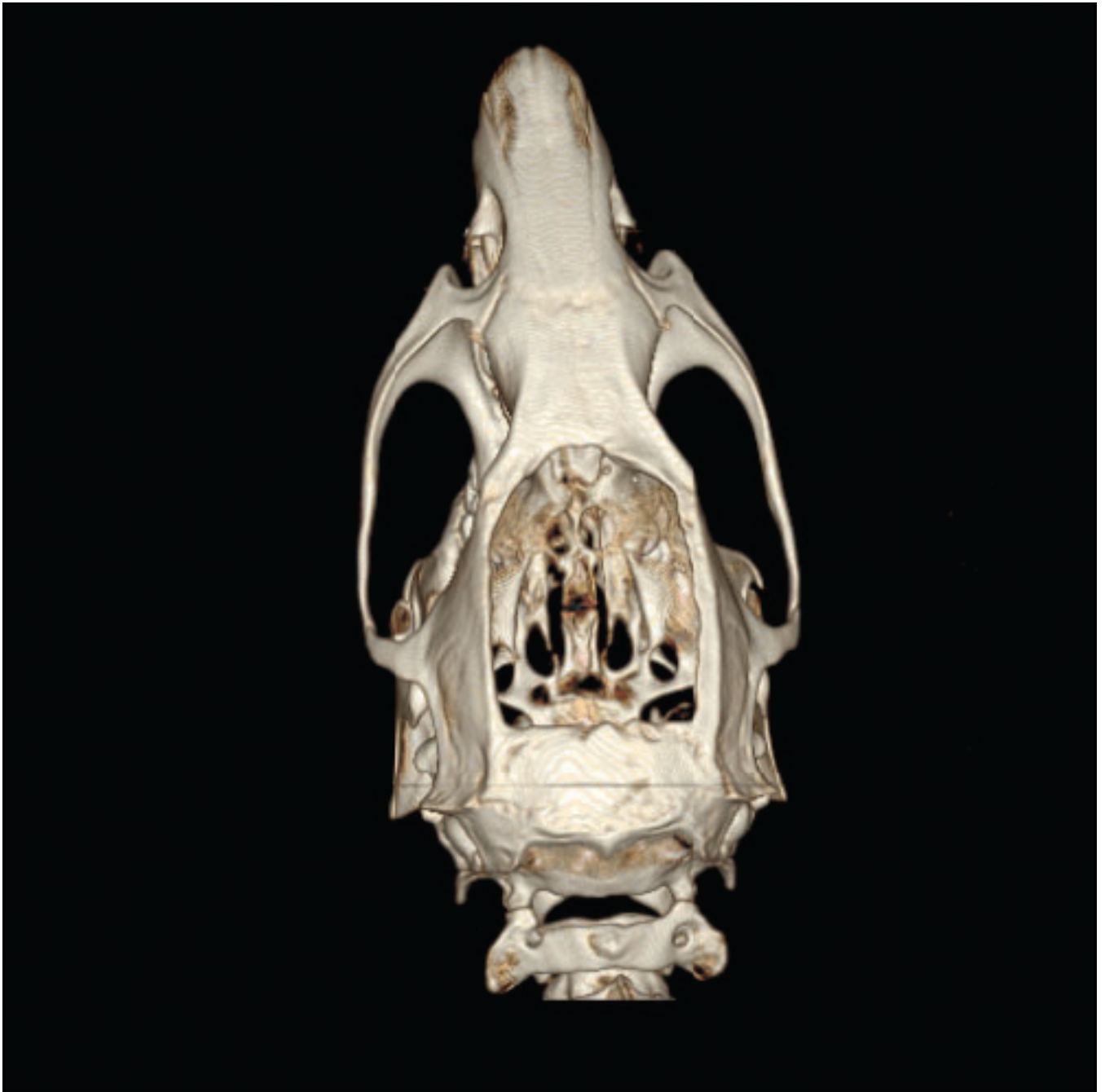


Abbildung 6: *Dreidimensionale Rekonstruktion des Rattenschädels nach ausgedehnter Kraniektomie mittels eines hoch auflösenden volumetrischen Computertomographen (CT) [26].*

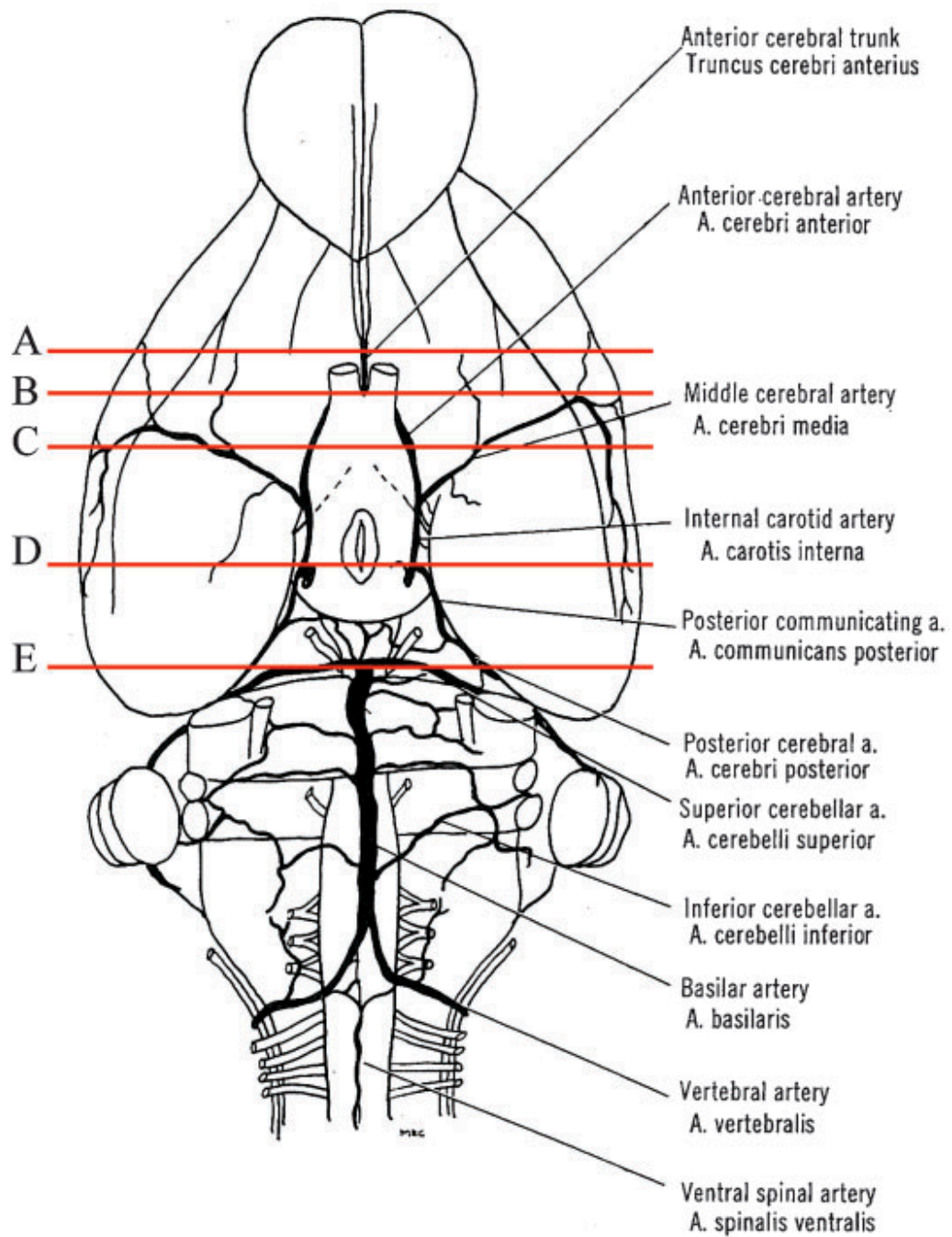


Abbildung 7: Schematische Repräsentation der ultrasonographischen Schnittebenen zur Untersuchung der cerebralen Arterien (Modifiziert nach Craighies's *Neuroanatomy of the Rat*) [26].

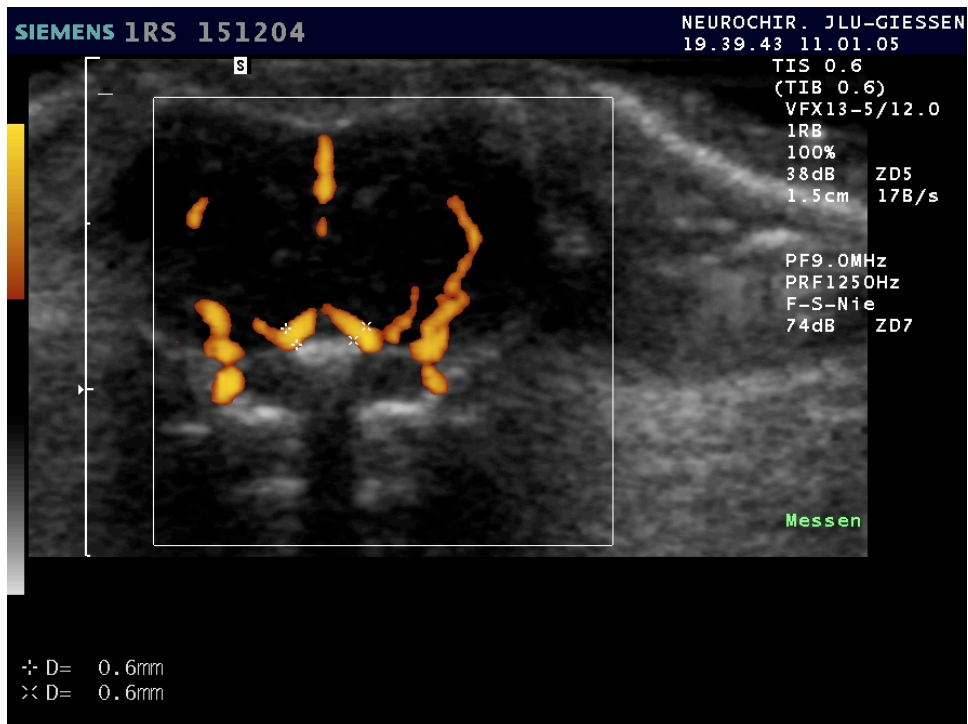


Abbildung 8: Gefäßdurchmesserbestimmung in den Aa. cerebri anteriores im Power-Mode, entsprechend der Schnittebene B in Abbildung 7.

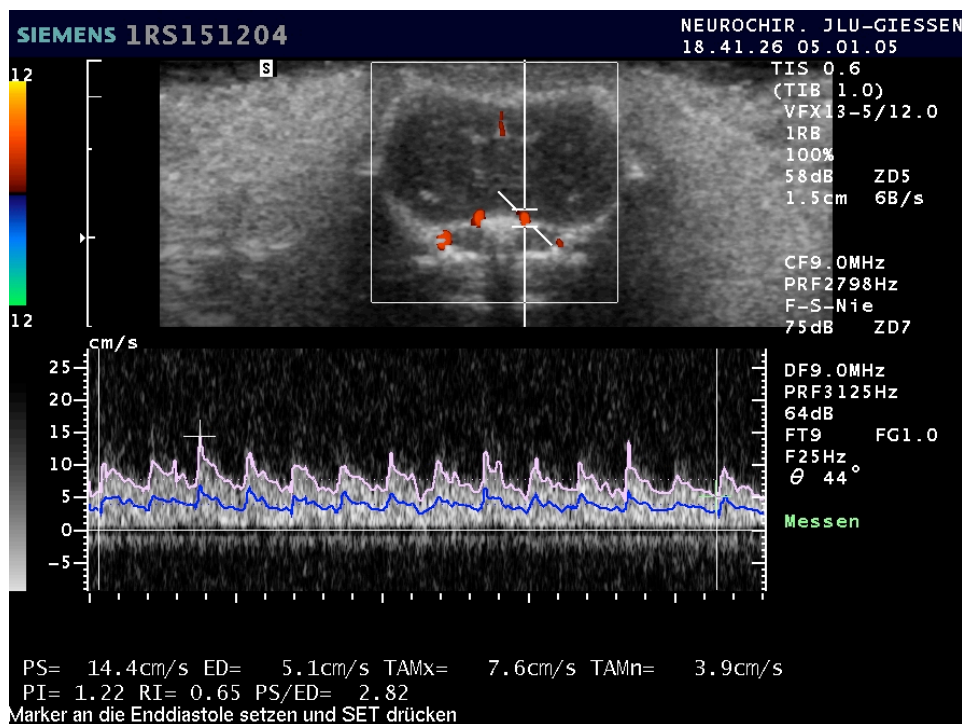


Abbildung 9: Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeit in der rechten A. cerebri anterior im Triplex Mode, entsprechend der Schnittebene B in Abbildung 7.

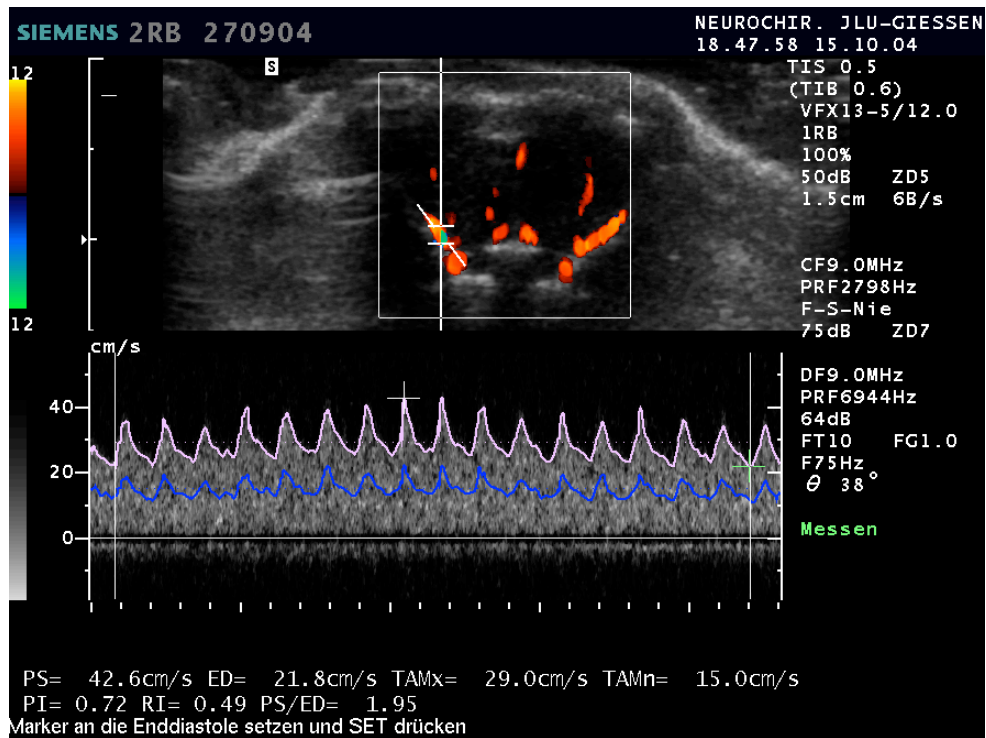


Abbildung 10: Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeit in der linken A. cerebri media im Triplex Mode, entsprechend der Schnittebene C in Abbildung 7.

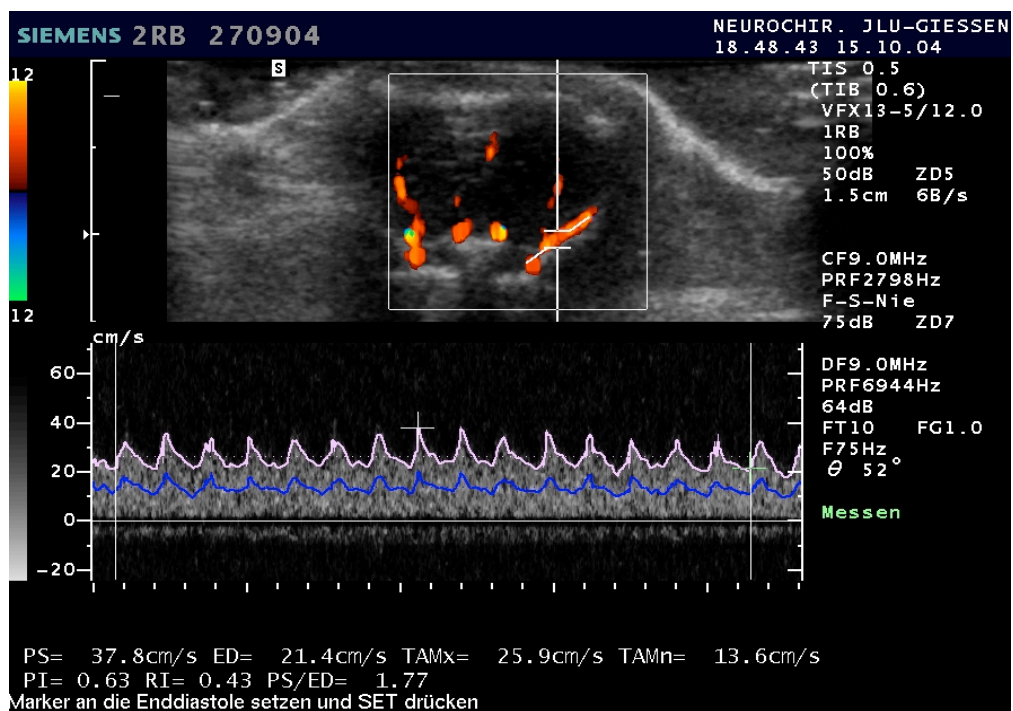


Abbildung 11: Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeit in der rechten A. cerebri media im Triplex Mode, entsprechend der Schnittebene C in Abbildung 7.

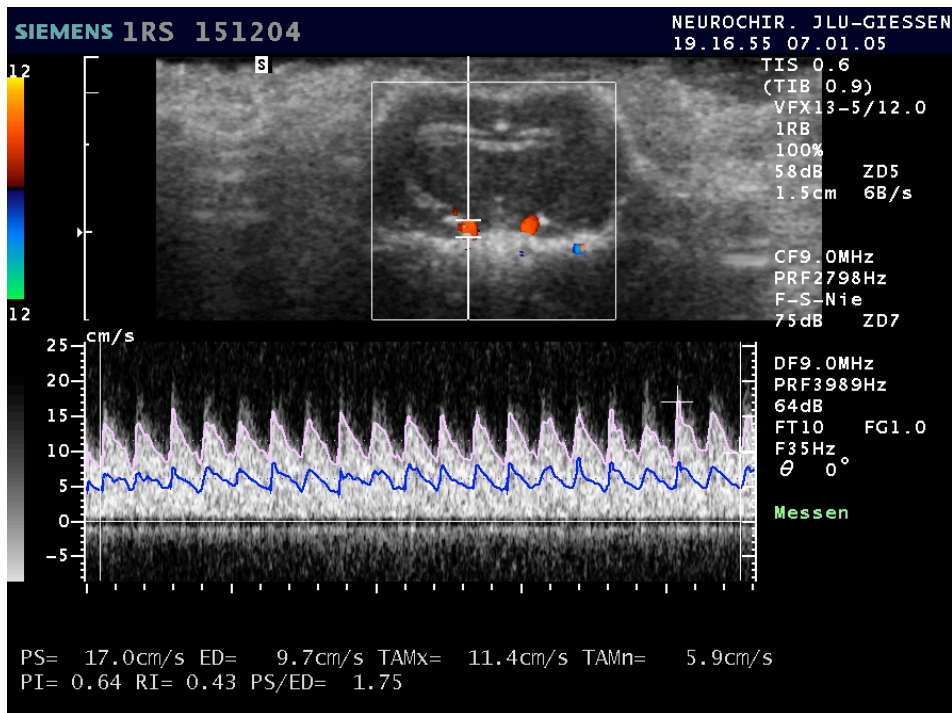


Abbildung 12: Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeit in der linken A. carotis im Triplex Mode, entsprechend der Schnittebene D in Abbildung 7.

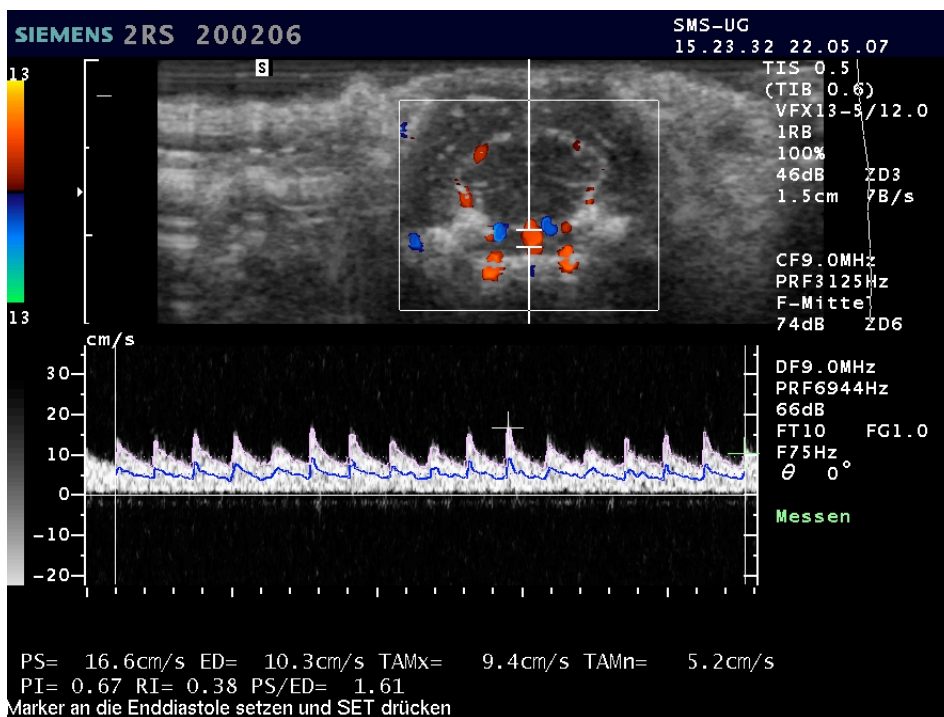


Abbildung 13: Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeit in der A. basilaris im Triplex Mode, entsprechend der Schnittebene E in Abbildung 7.

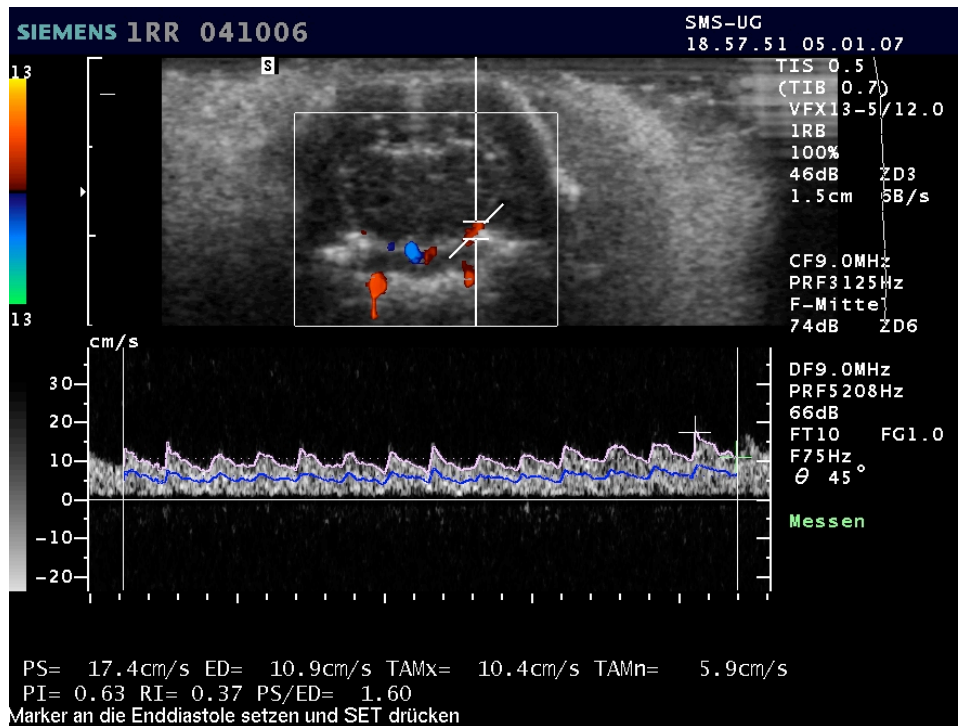


Abbildung 14: Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeit in der rechten A. cerebri posterior im Triplex Mode, entsprechend der Schnittebene E in Abbildung 7.

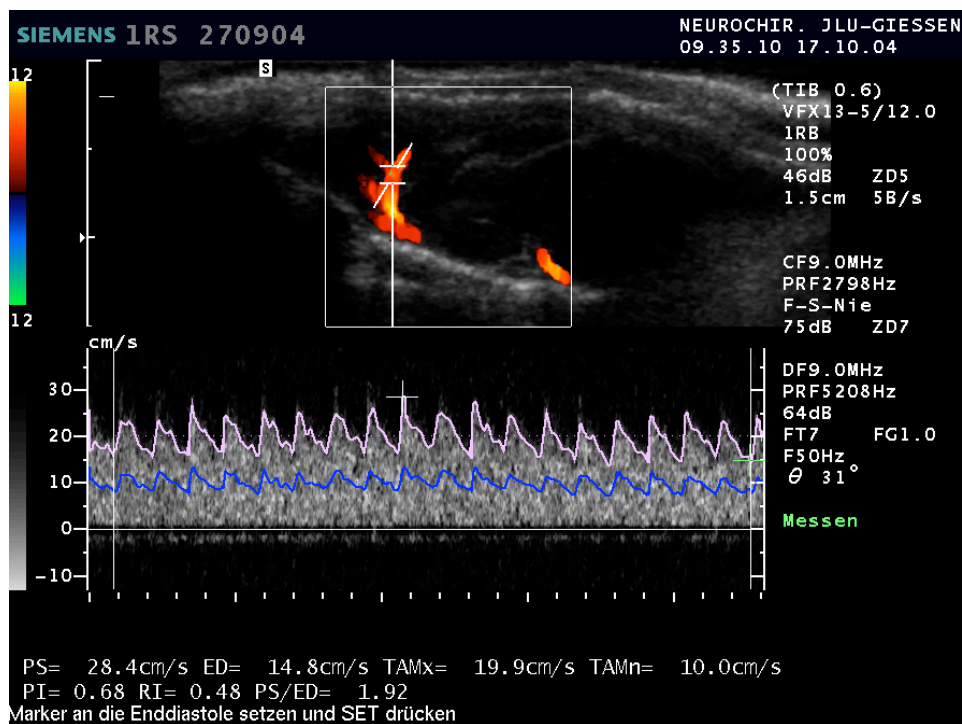


Abbildung 15: Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeit in der A. pericallosa im Triplex Mode.

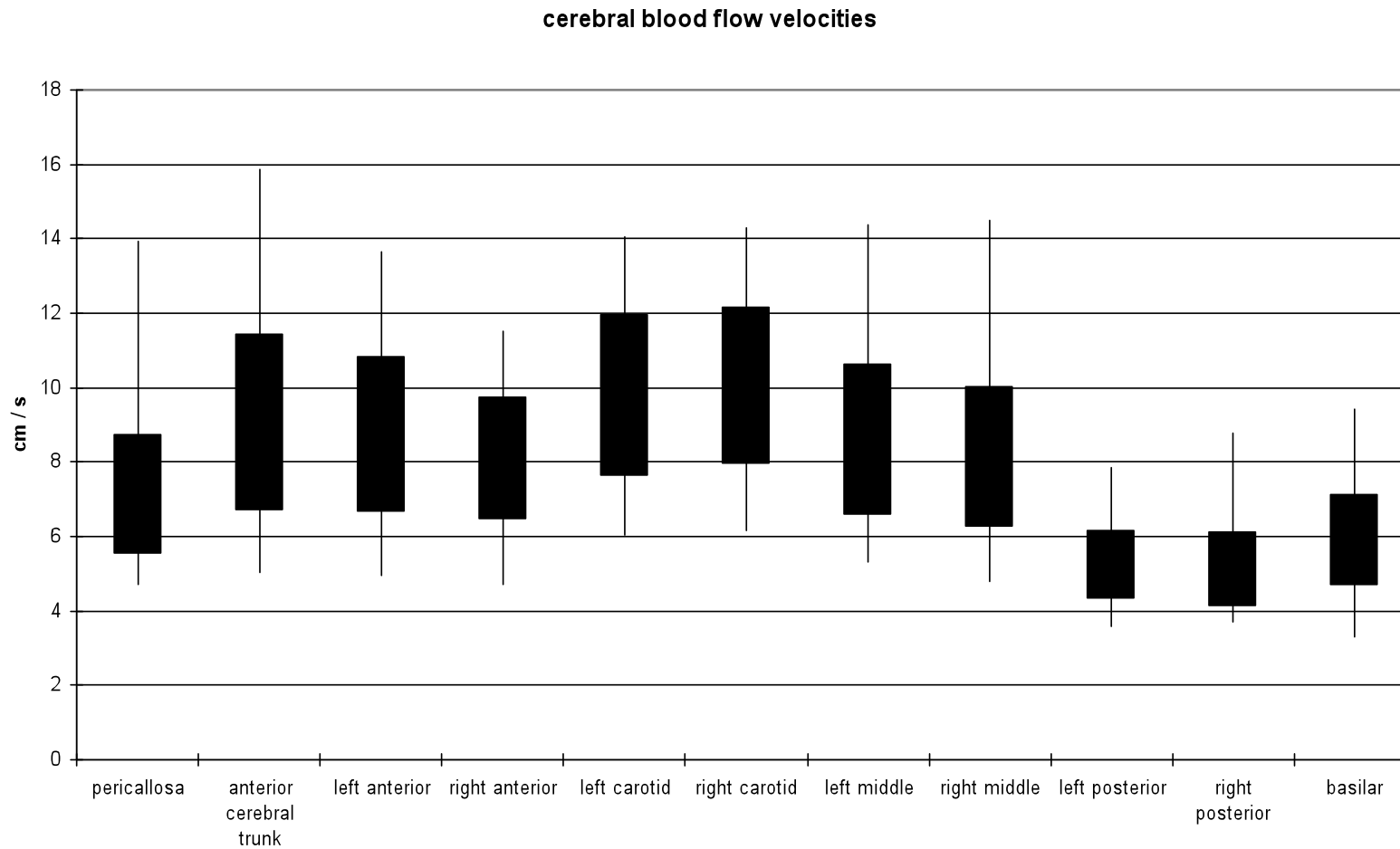


Abbildung 16: Blutflussgeschwindigkeiten in den cerebralen Arterien aus 399 Messungen in 52 weiblichen Wistar Ratten. Die Boxen zeigen die Durchschnittswerte +/- Standardabweichung an, die Antennen geben die höchsten und niedrigsten Werte wieder.

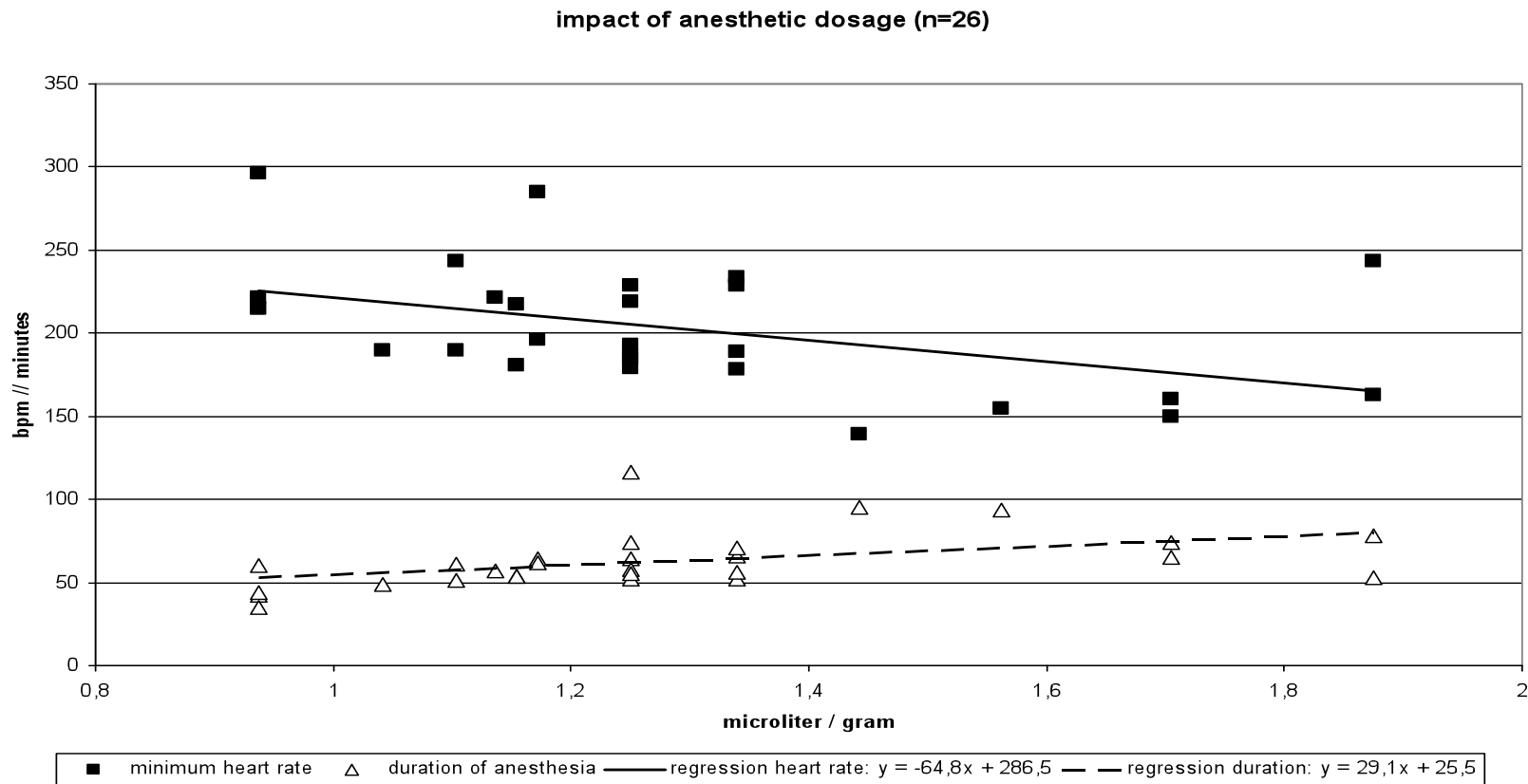


Abbildung 17: Auswirkung der Narkosedosis auf die minimale Herzfrequenz während der Narkose und auf die Narkosedauer.

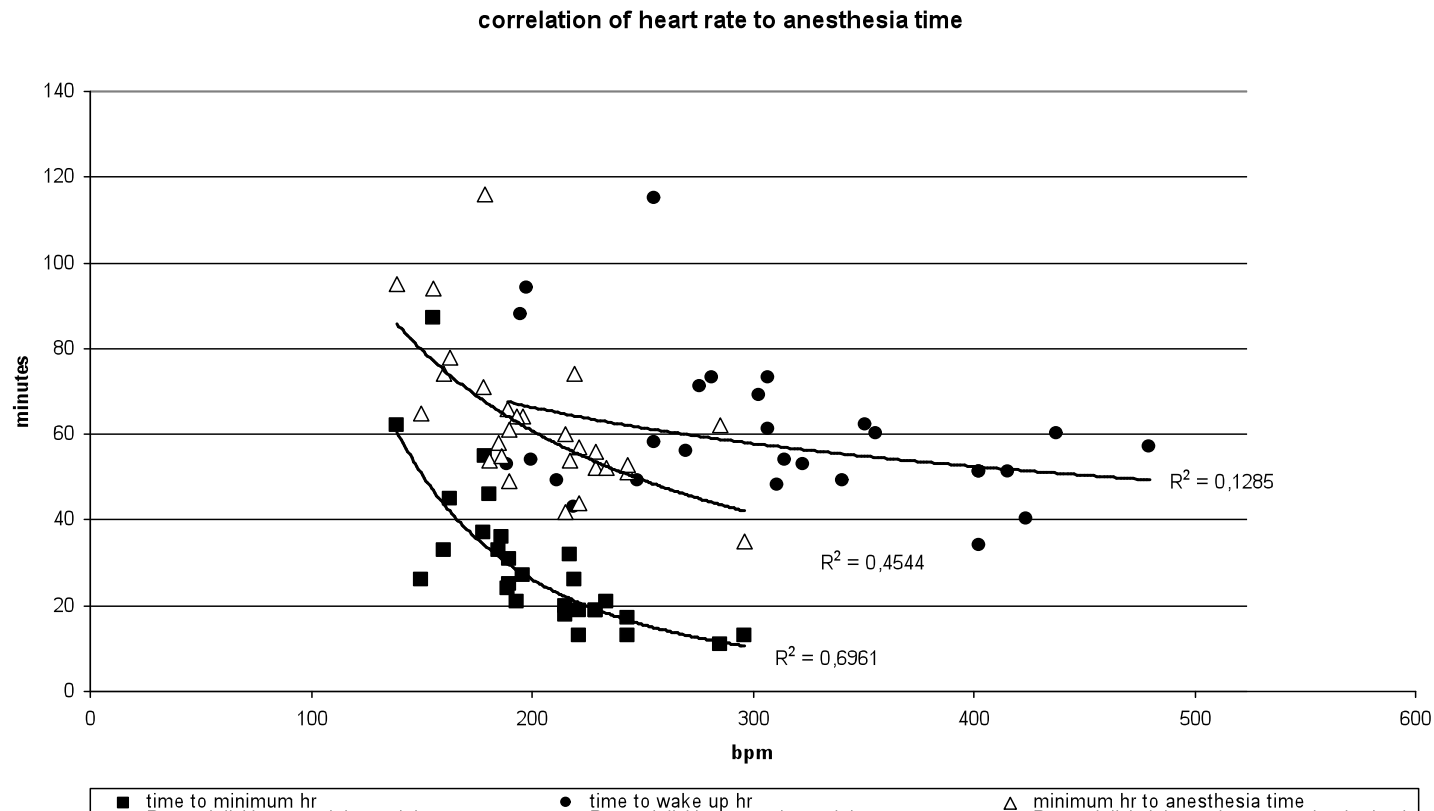


Abbildung 18: Korrelation des Anästhesiezeitverlaufs zur Herzfrequenz. Die Quadrate stellen die Zeit bis zum Erreichen der geringsten Herzfrequenz gegen die geringste Herzfrequenz dar, die Kreise zeigen die Zeit bis zum Erreichen der Aufwachherzfrequenz gegen die Herzfrequenz beim Aufwachen an, die Dreiecke beschreiben die Korrelation zwischen Anästhesiedauer und geringster Herzfrequenz.

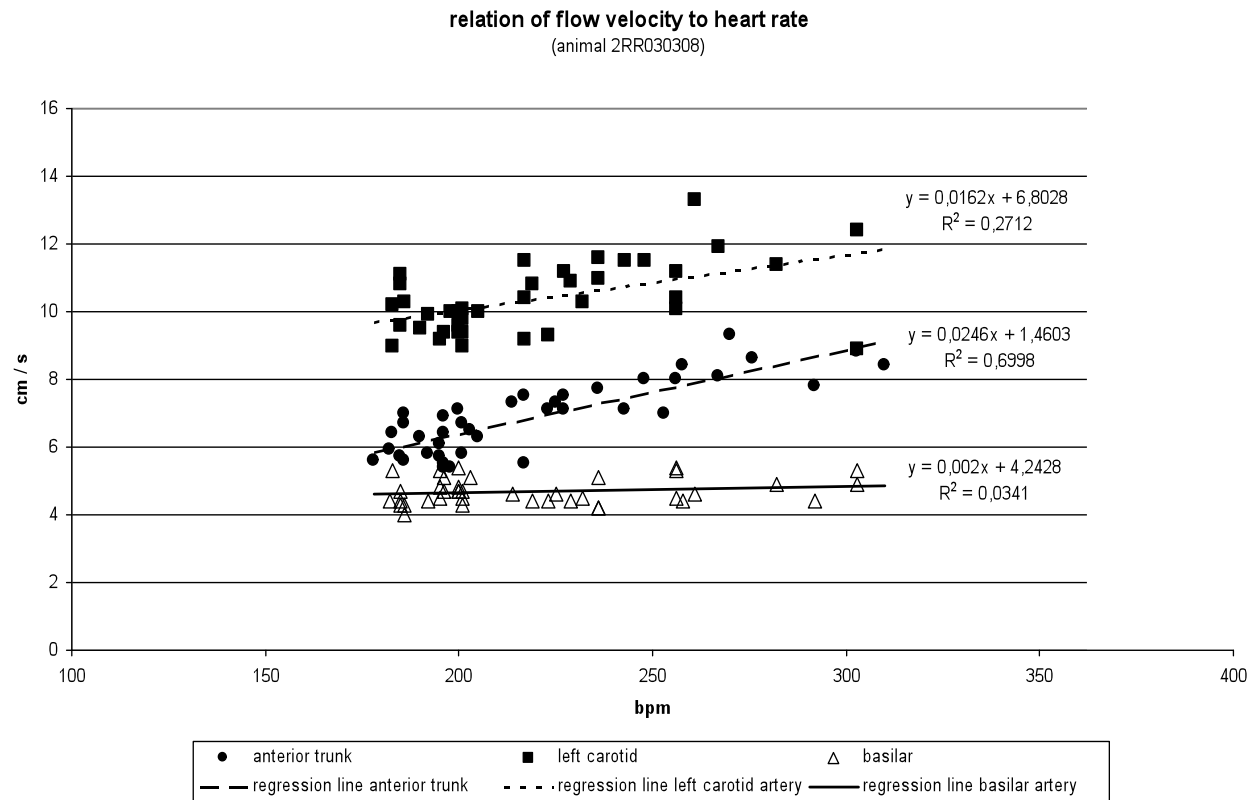


Abbildung 19: Korrelation der Durchschnittsblutflussgeschwindigkeiten in drei cerebralen Arterien im Bezug zur Herzfrequenz. Veranschaulichende Darstellung eines Tieres, die Steigung der Regressionslinie für die A. basilaris ist geringer als die Hälfte der Steigung der beiden anderen Arterien.

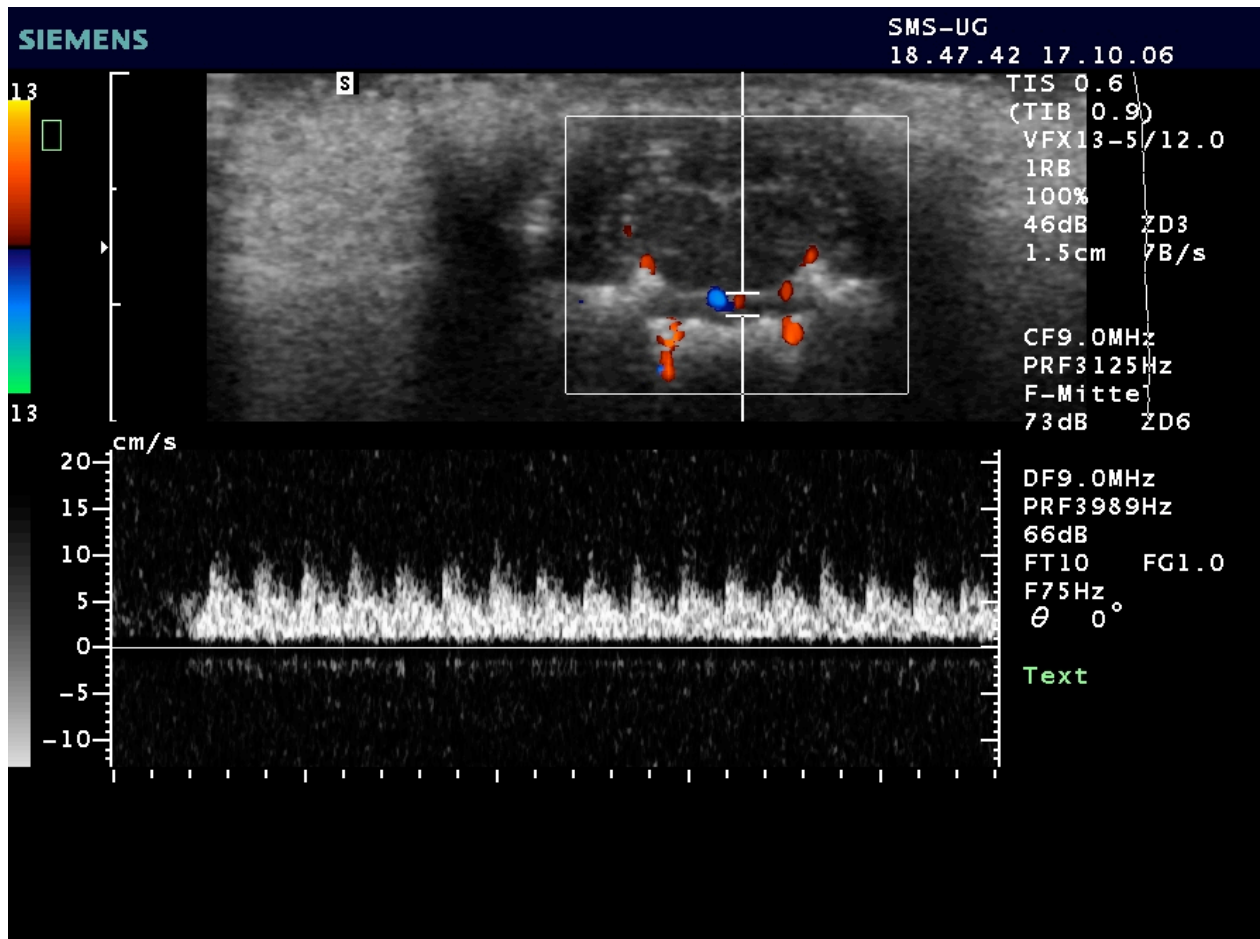


Abbildung 20: Doppelung der A. basilaris als Gefäßvariante dargestellt im Triplex Mode.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben 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 und die Bestimmungen zur Durchführung von Tierversuchen, eingehalten.

Diese Arbeit wurde bislang weder an einer in- oder ausländischen Prüfungsbehörde zum Zweck der Promotion eingereicht, noch habe ich anderweitig um Zulassung zur Promotion zum Dr. med. ersucht.

Teile der vorliegenden Arbeit gelangten bereits zur Veröffentlichung in:

Kreis D, Schulz D, Stein M, Preuss M, Nestler U

Assessment of parameters influencing the blood flow velocities in cerebral arteries of the rat using ultrasonographic examination

Neurological Research, Volume 33, Number 4, May 2011, pp. 389-395(7)

Nestler U, Kreis D, Schulz D, Stein M, Böker D-K

Independence of basilar blood flow velocity from carotid blood flow in an ultrasonographic rat model

Vortrag auf der Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie, Münster 2010

Gießen, den 20.09.2011

Dorothee Kreis

Danksagung

Diese Arbeit entstand von 2006 bis 2009 im Rahmen der neuro-onkologischen Arbeitsgruppe unter der Leitung von Privatdozent Dr. med. Ulf Nestler im Tier-OP der Neurochirurgischen Klinik der Universität Gießen. An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich während der Entstehung dieser Arbeit begleitet und zu deren Gelingen beigetragen haben.

Herrn Privatdozent Dr. med. Ulf Nestler gilt mein ganz besonderer Dank: Für die ausführliche wissenschaftliche Betreuung des Gesamtprojektes, die Anleitung zum korrekten Arbeiten im tierexperimentellen Umgang und für die kritische Korrektur des Manuskriptes.

Dem ehemaligen Direktor, Herrn Prof. Dr. med. Böker, danke ich für die Bereitstellung der technisch-chirurgischen Ausstattung, besonders für das Ultraschallgerät Sonoline Elegra der Firma Siemens.

Dem Physiologischen Institut möchte ich ebenfalls danken, insbesondere Herrn Prof. Dr. med. Noll, der durch seine Hilfsbereitschaft und Gastfreundschaft unter anderem den Umzug des Tier-Ops ermöglicht hat. Ein besonderer Dank gilt den beiden Tierpflegerinnen Frau Ewald und Frau Zartner für ihre Flexibilität und sorgsame Betreuung der Ratten.

Für die stets tatkräftige Unterstützung und Motivation möchte ich meiner Familie, Dirk Schulz und meinen Freunden danken, ohne die diese Doktorarbeit niemals möglich geworden wäre.

Allen nicht namentlich erwähnten Mitarbeitern der neurochirurgischen Klinik sei für die freundliche und zuvorkommende Behandlung Dank gesagt.