

**Neurologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München**  
**Klinikum rechts der Isar**  
*(Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Conrad)*

**Modulation der zerebrovaskulären Reservekapazität durch  
Statingabe bei gesunden Erwachsenen**

Ulrike Sylvia Hof

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München  
zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. B. Conrad  
2. apl. Prof. Dr. A. O. Ceballos-Baumann

Die Dissertation wurde am 28. September 2006 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 24. Januar 2007 angenommen.

*Meiner Familie  
in Dankbarkeit gewidmet*

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>01</b>
<b>2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN</b>	<b>03</b>
<b>2.1 Zerebrale Hämodynamik</b>	<b>03</b>
2.1.1 Physiologie der Gehirndurchblutung	03
2.1.2 Pathologische Abläufe bei der zerebralen Ischämie	06
2.1.3 Zerebrovaskuläre Reservekapazität	07
2.1.4 Messverfahren	08
2.1.4.1 Magnetresonanztomographie	08
2.1.4.2 Dopplersonographie	08
<b>2.2 Statine</b>	<b>10</b>
2.2.1 Wirkungsmechanismus und Wirkungen	10
2.2.2 Pharmakokinetik	12
2.2.3 Anwendungsbereiche	12
2.2.4 Pleiotrope Wirkungen der Statine	13
2.2.4.1 Wirkungen auf das Endothel und die glatte Muskulatur	13
2.2.4.2 Wirkungen auf Thrombozyten und Makrophagen	15
2.2.4.3 Antiinflammatorische Wirkung	16
2.2.5 Zeitlicher Wirkeintritt	17
<b>3 FRAGESTELLUNG</b>	<b>19</b>
<b>4 PROBANDEN, MATERIAL UND METHODIK</b>	<b>20</b>
<b>4.1 Probanden</b>	<b>20</b>
<b>4.2 Methodik</b>	<b>21</b>
4.2.1 Blutentnahme	21
4.2.2 Doppler-Sonographie	22
4.2.3 Untersuchungsbedingungen	23
4.2.4 Inhalationstest-CO <sub>2</sub>	23
4.2.5 Datenaufzeichnung	24
4.2.6 Datenanalyse	25
4.2.6.1 Auswertung	26
4.2.6.2 Statistische Datenanalyse	27

<b>5</b>	<b>  ERGEBNISSE</b>	<b>29</b>
5.1	CO <sub>2</sub> -Reaktivität	29
5.2	Dynamik der CVR unter Statineinnahme	30
5.3	Dynamik der CVR in der Kontrollgruppe	31
5.4	Vergleich der Pravastatin- mit der Kontrollgruppe	34
5.4.1	Gruppenvergleich zu Studienbeginn	34
5.4.2	Veränderungen der CVR im Gruppenvergleich	35
5.4.3	Vergleich CVR und VMR	36
5.4.4	Effekte auf den Cholesterinspiegel	36
5.5	Datenerhebung	39
5.5.1	Korrelation der Blutfluss- und CO <sub>2</sub> -Wertepaare	39
5.5.2	Korrelation der beiden Untersucher	40
5.6	Einflüsse auf die CVR	41
5.6.1	Geschlechtervergleich	41
5.6.2	Alter	42
5.6.3	Cholesterinspiegel	43
5.7	Sensitivität und Spezifität	43
<b>6</b>	<b>  DISKUSSION</b>	<b>46</b>
6.1	Statinwirkung auf die zerebrale Durchblutung	46
6.1.1	Statinwirkung auf die CVR	46
6.1.2	Wirkung auf die Vasomotorenreserve	51
6.1.3	Abhängigkeit der Wirkung vom Ausgangswert der CVR	52
6.2	Statinunabhängige Einflüsse auf die CVR	53
6.2.1	Geschlechtsabhängigkeit der CVR	54
6.2.2	Altersabhängigkeit der CVR	54
6.3	Einflüsse von Vorerkrankungen auf die CVR	55
6.4	Veränderungen der CVR durch Erkrankungen	56
6.5	Bedeutung der Statine im klinischen Einsatz	57
6.6	Besonderheiten der vorliegenden Daten	58
6.6.1	Probanden	58
6.6.2	Auswertung	59
<b>7</b>	<b>  ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>61</b>

<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNISS</b>	<b>63</b>
<b>9</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNISS</b>	<b>85</b>
	9.1 Tabellen	85
	9.2 Abbildungen	85
<b>10</b>	<b>ABKÜRZUNGEN</b>	<b>88</b>
<b>11</b>	<b>LEBENS LAUF</b>	<b>91</b>
<b>12</b>	<b>ANHANG</b>	<b>92</b>
<b>13</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>93</b>

# 1. Einleitung

Der Schlaganfall ist in den industrialisierten Ländern die häufigste Ursache für schwere Behinderung und steht nach Herzinfarkt und Krebserkrankungen an dritter Stelle der Todesursachen (Kolominsky-Rabas et al., 2002). Die Oxford-Vascular-Studie kam zu dem Ergebnis, dass der Schlaganfall die häufigste Herz-Kreislauf-Erkrankung überhaupt ist, noch vor dem Herzinfarkt (Rothwell et al., 2005). Risikofaktoren wie Alkoholkonsum, Rauchen, Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus betreffen einen großen Teil der Weltbevölkerung. Mit zunehmender Lebenserwartung wird sich der Prozentsatz an Menschen im hohen Lebensalter und damit das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöhen, so dass die Anzahl erkrankter Personen in den nächsten Jahrzehnten ansteigen wird (von Breckenkamp et al., 2002) (Murray et al., 2000) (Bonita et al., 1994). In Deutschland sind ca. 90% der an Herz-Kreislaufferkrankungen Verstorbenen 65 Jahre und älter. Da mittlerweile durchschnittlich 88% der Männer und 93% der Frauen das 60. Lebensjahr erreichen, wird die Primär- und Sekundärprophylaxe ein immer wichtigeres Thema (statistisches Bundesamt 2005). Die Primärprävention ist nach wie vor die wichtigste und effektivste Strategie zur Vermeidung gesundheitlicher Beeinträchtigungen infolge eines Schlaganfalls.

Die HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) haben in den letzten Jahren dazu beigetragen die Inzidenz und das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen zu senken (Vivancos-Mora et al., 2005). So konnte in großen klinischen Studien nachgewiesen werden, dass diese Arzneimittelgruppe eine sichere und effektive Therapieoption bietet (Heart Protection Study) (Scandinavian Simvastatin Study Group) (WOSCOP Trial) (CARE) (Sacks et al., 1996).

Experimentelle Untersuchungen ergaben, dass Statine bei Mäusen die Hirninfarktrate um 37% reduzieren können, weshalb ihnen eine neuroprotektive Rolle zugesprochen wird (Amin-Hanjani et al.; Vaughan et al., 2001). Dieser Effekt wurde in klinischen Studien bestätigt, in welchen

Patienten, die sich bei Eintritt eines Schlaganfallsereignisses unter Statinmedikation befanden, eine geringere Mortalität und ein besseres Outcome als vergleichbare Patienten ohne Medikation zeigten (Elkind et al., 2005) (Moonis et al., 2005). Dabei kann der Effekt der Statine nicht allein auf ihre cholesterinsenkenden Eigenschaften zurückgeführt werden (LIPID) (Vaughan et al., 1999). Vielmehr belegen Studien, dass Statine eine modulierende Wirkung auf Endothelzellen, Makrophagen, Thrombozyten und glatte Muskelzellen, sowie eine anti-inflammatorische Wirkkomponente besitzen (Liao et al., 2004) (Bedi et al., 2002). Des Weiteren üben Statine eine stabilisierende Wirkung auf arteriosklerotische Plaques aus (Chudzik et al., 2005). Durch diese Mechanismen kann die zerebrale Durchblutung und Versorgung der Gehirnzellen durch Statine verbessert werden

Mit Hilfe der transkraniellen Dopplersonographie (TCD) lässt sich die zerebrale Durchblutung auf relativ einfache und nicht-invasive Weise untersuchen. Da die Gehirndurchblutung in großem Maße durch den CO<sub>2</sub>-Partialdruck reguliert wird, kann mittels CO<sub>2</sub>-Inhalation die zerebrovaskuläre Reservekapazität als ein Parameter für die Verbesserung der Durchblutung bestimmt werden (Hamann et al., 2002).

In der vorliegenden Studie soll gezeigt werden inwieweit die zerebrovaskuläre Reservekapazität bei gesunden Personen bereits nach kurzzeitiger Statineinnahme verbessert werden kann.

## 2. Theoretische Grundlagen

### 2.1 Zerebrale Hämodynamik

Bei einem gesunden Erwachsenen beträgt die Durchblutung des Gehirns ca. 60-80 ml Blut pro 100 g Hirngewebe und Minute (Poeck et al., 2001; S. 190). Der zerebrale Blutfluss (CBF) ist von dem herrschenden Perfusionsdruck und Gefäßwiderstand abhängig. Der zerebrale Perfusionsdruck hängt wiederum von der Herzleistung, dem mittleren arteriellen Druck, dem peripheren Gefäßwiderstand und dem intrakraniellen Druck nach folgender Gleichung ab:

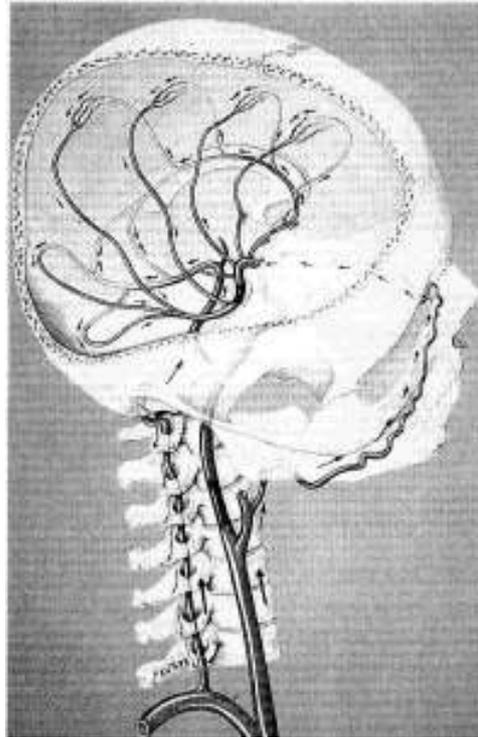
$$\text{Mittlerer Perfusionsdruck} = \text{mittlerer arterieller Blutdruck} - \text{mittlerer intrazerebraler Druck} \quad (1)$$

Durch die Steuerung des Gefäßwiderstandes kann der CBF in Abhängigkeit vom Perfusionsdruck reguliert werden.

$$\text{Zerebraler Blutfluss} = \text{Perfusionsdruck} / \text{Gefäßwiderstand} \quad (2)$$

#### 2.1.1 Regulation des CBF

Die Gewährleistung der zerebralen Durchblutung wird durch mehrfache Schutzmechanismen gesichert. Dazu gehört, dass die physiologische Gehirnperfusion viel höher ist als benötigt und damit weit oberhalb der Infarktschwelle liegt. Des Weiteren existieren Kollateralsysteme, wie der Circulus arteriosus Willisii, die leptomeningealen und zerebellären Anastomosen und die Verbindungen zwischen extra- und intrakraniellen Gefäßen (Poeck et al., 1991, S. 188).



*Abb. 1 Schematische Darstellung verschiedener Anastomosen der arteriellen Gehirnversorgung*

Eine Besonderheit der zerebralen Durchblutung besteht darin, dass sie weitgehend unabhängig vom systemischen Blutdruck ist (Ronney et al., 2003). Bei arteriellen Blutdruckwerten von 50-170 mmHg Mitteldruck schwankt, auch bei Zunahme des Herz-Minuten-Volumens infolge körperlicher Anstrengung oder Abnahme desselbigen bei orthostatischer Dysregulation, die Hirndurchblutung nicht (Hilz et al., 2000; Panerai et al., 1999). Dieser Mechanismus, als Autoregulation des Gehirns bekannt, geht außerhalb der genannten Blutdruckgrenzen verloren (Poeck et al., 2001; 190).

Während starker körperlicher Anstrengung bewirken die Aktivierung des Sympathikus, metabolische Komponenten und Veränderungen im  $\text{CO}_2$ -Spiegel, dass der CBF konstant bleibt (Brys et al., 2003). Bei vorgeschädigten Gefäßen oder nach vorangegangenem Hirninfarkt kommt es im jeweiligen Versorgungsgebiet bei Veränderungen des Blutdrucks zu Perfusionsengpässen. Die Hirndurchblutung unterliegt dann starken Schwankungen, die passiv den systemischen Blutdruckänderungen folgen (Novak et al., 2003).

Die Regulation des CBF erfolgt hauptsächlich über die glatten Muskelzellen und das Endothel der Blutgefäße (Zimmermann et al., 2003). Dabei ist Stickstoffmonoxid (NO) entscheidend für den vorherrschenden Gefäßtonus verantwortlich und gilt als stärkstes gefäßerweiterndes Substrat (Cannon et al., 1998). Neben NO sind Veränderungen des pH-Wertes und des Kohlendioxidpartialdrucks ( $p\text{CO}_2$ ) verantwortlich für eine Dilatation oder Konstriktion der Gefäße (Madden et al., 1993).

### **2.1.2 Pathophysiologische Grundlagen**

Die Funktion der Nervenzellen hängt stark vom elektrophysiologischen Gleichgewicht ab. Die Durchblutung und damit die Versorgung der Zellen sowie der Transport elektroaktiver Teilchen wird überwiegend vom  $p\text{CO}_2$  bestimmt. Steigt dieser, z.B. infolge Hypoventilation, an, dringt  $\text{CO}_2$  in die glatten Muskelzellen der Gefäßwände ein und bewirkt durch die resultierende pH-Wertsenkung eine Dilatation der Gefäße. Die dadurch hervorgerufene Mehrdurchblutung kann eine Anreicherung an Wasserstoffionen ( $\text{H}^+$ ) verdünnen und beseitigen, wodurch einer Schädigung der Zellen vorgebeugt wird.

Eine Senkung des pH-Wertes kann auch bei Minderdurchblutung in einzelnen Teilbereichen des Gehirns beobachtet werden. So kann Glucose unter Sauerstoffmangel, in der anaeroben Glykolyse, nur zu Laktat abgebaut werden. Von letztgenanntem dissoziieren  $\text{H}^+$ -Ionen ab und bewirken eine Gefäßerweiterung, um den metabolischen Bedarf des Gewebes zu sichern. Diese Regulation bewirkt im Bereich von 35-60 mmHg  $p\text{CO}_2$  eine Durchblutungszunahme von ca. 4% pro mmHg  $\text{CO}_2$  (Poeck et al., 1991, 1993).

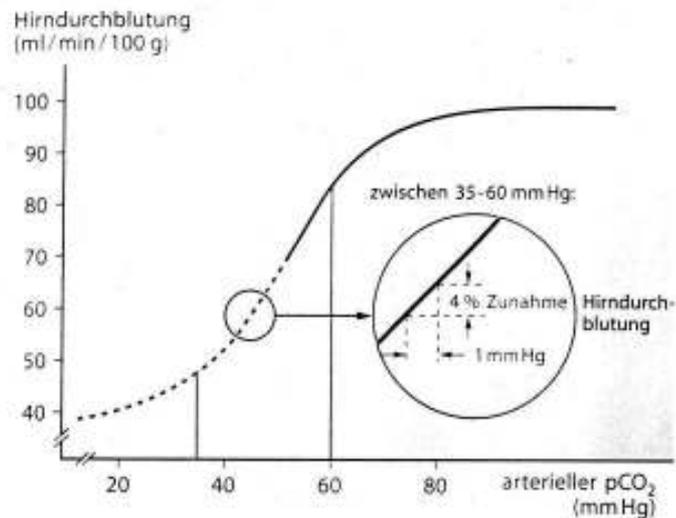


Abb. 2 Regulation der zerebralen Durchblutung in Anhängigkeit vom arteriellen CO<sub>2</sub> (Poeck et al., 1991, 193).

Wird jedoch auch bei maximaler Gefäßdilatation der CBF von 20 ml/100g/min unterschritten, kommt es zum Funktionsverlust der Zellen, da das Gehirnparenchym fast keine Sauerstoff- und Glukosevorräte besitzt. Je nach Lokalisation und Ausmaß sind das ganze Gehirn, „globale Ischämie“, oder einzelne Teile, „fokale Ischämie“, betroffen. Nach 6-8 sec. ohne Blutzufuhr findet man in der grauen Substanz des Gehirns keinen molekularen Sauerstoff (O<sub>2</sub>) mehr und nach 3-4 min. ist die freie Glucose verbraucht. Kann eine normale Durchblutung innerhalb von Sekunden wiederhergestellt werden, ist die Funktionsstörung oft reversibel. Wird allerdings die Infarktschwelle von 10 ml/100g/min CBF unterschritten, so kommt es zum Funktions- und Strukturverlust. Verschiedene Hirnzelltypen und damit auch die einzelnen Hirnbereiche weisen unterschiedliche Schwellenwerte auf. So ist beispielsweise das Großhirn empfindlicher gegenüber Sauerstoffmangel als der Hirnstamm.

Steht nicht genügend O<sub>2</sub> für die membranständigen Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-Pumpen zur Verfügung, kann das Ionengleichgewicht der Zellen nicht aufrechterhalten werden. Der ischämiebedingten Ionenanreicherung des Gewebes folgt, entlang des osmotischen Druckgradienten, Wasser passiv nach. Die Zellschwellung führt zum Hirnödem. Dies bedingt, durch die zerebrale Druckerhöhung, eine Minderung des Perfusionsdrucks, wodurch der bestehende

Sauerstoffmangel noch verstärkt wird. Darüber hinaus erfolgt unter ischämischem Stress die Freisetzung exzitatorischer Transmitter, wie Glutamat, die über eine Öffnung von  $\text{Ca}^{++}$ -Kanälen und der Produktion von freien Radikalen, Leukotrienen und Stickoxid eine zusätzliche Schädigung der Zellen bewirken (Poeck et al., 2001; 194).

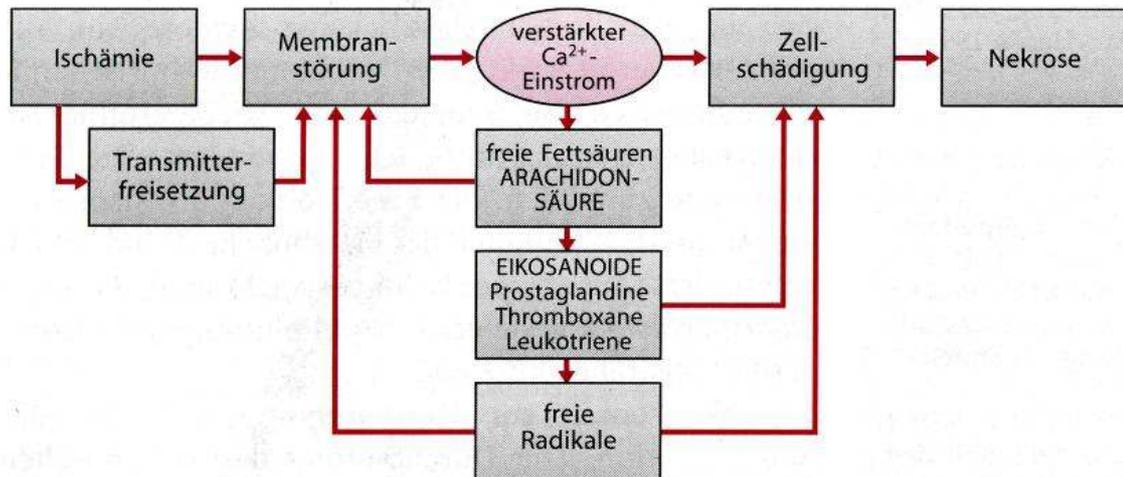


Abb. 3 Kaskade der Reaktionen im Ablauf einer ischämischen Schädigung (Poeck et al., 2001; 194).

## 2.1.4 Messverfahren

### 2.1.4.1 Magnetresonanztomographie

Um die Dynamik des zerebralen Blutflusses zu messen, kann die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) zur Anwendung kommen (Kastrup et al., 2000 u. 2001). Dabei wird ausgenutzt, dass erhöhte  $\text{CO}_2$ -Spiegel zu vermehrtem Vorkommen von desoxygeniertem Hämoglobin führen, welches als endogener Kontrastgeber im Magnetfeld fungiert. Dieser sehr teuren und aufwendigen Methode steht die transkranielle Dopplersonographie (TCD) gegenüber.

### 2.1.4.2 Dopplersonographie

Bei der Dopplersonographie macht man sich die Tatsache zunutze, dass von den korpuskulären Teilchen des Blutes (v.a. Erythrozyten) Schallwellen reflektiert werden. Dabei erfolgt eine

Frequenzverschiebung, die bei der Relativbewegung zwischen Sender und Empfänger in Form einer Wellenfront auftritt (nach Christian Doppler 1803-1852).

Abhängig von der Flussgeschwindigkeit des Blutes ( $v$ ), der ausgesandten Frequenz der Schallwellen ( $f$ ), dem Einfallswinkel zwischen Ultraschallstrahl und Gefäß (Beschallungswinkel  $\alpha$ ) sowie der Schallgeschwindigkeit im Gewebe ( $c$ ) lässt sich die Geschwindigkeit eines Teilchens ( $\Delta f$ ) wie folgt berechnen (Widder et al., 2004):

$$\Delta f = 2/c \times f \times v \times \cos \alpha \quad (7)$$

Im Jahre 1987 gelang es erstmals mit dieser vergleichsweise kostengünstigen und mit geringem apparativem Aufwand verbundenen Methode funktionell bedingte Blutflussänderungen in intrakraniellen Arterien sichtbar und messbar zu machen (Aaslid et al. 1987). Seitdem wird diese Methode weltweit diagnostisch eingesetzt.

Meist erfolgt die Beurteilung von Blutströmungen nach dem Dopplereffekt transkutan. Dabei liegt in den meisten Fällen die Achse des Schallstrahls nicht in der Strömungsachse des Gefäßes, sondern verläuft schräg dazu. Entsprechend muss die Blutströmungsgeschwindigkeit ( $v$ ) in zwei Anteile (Vektoren) zerlegt werden. Den in der Schallstrahlachse liegenden Anteil ( $v_{\text{axial}}$ ) und den senkrecht dazu verlaufenden Anteil ( $v_{\text{tangential}}$ ) (siehe Abb. 4) (Widder et al., 2004).

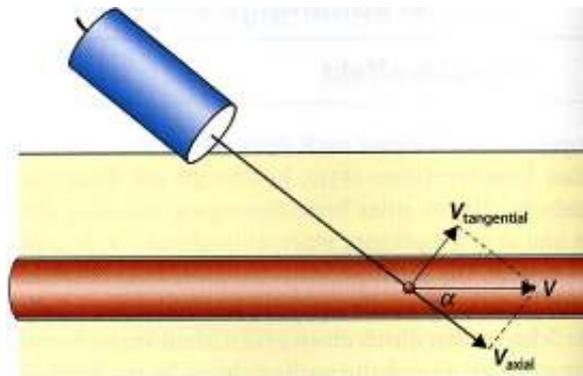


Abb. 4: Achsen des Dopplerschallstrahls (Widder et al., 2004)

## 2.3 Statine

Man kann die Statine nach ihrem Entstehungsmechanismus in zwei Gruppen einteilen. So können Simvastatin, Lovastatin und Pravastatin mikrobiologisch gewonnen werden, während Fluvastatin, Atorvastatin und Cerivastatin synthetischer Herkunft sind.

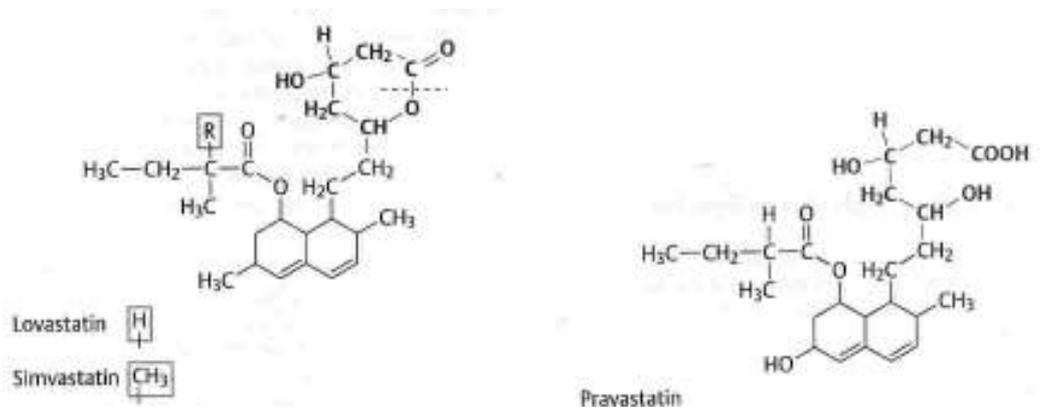


Abbildung 8: molekularer Aufbau von Lovastatin, Simvastatin und Pravastatin (Lüllmann et al, 1999; 191)

Pravastatin ist hydrophiler als Lovastatin und Simvastatin und wird daher relativ selektiv in Leber- und Intestinalzellen aufgenommen (Koga et al., 1990). Da es die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann (Quion et al., 1994), hat Pravastatin ein geringeres zentrales Nebenwirkungspotential als die anderen Substanzen (Saheki et al., 1994). So treten z.B. Schlafstörungen und Tagesmüdigkeit auch bei längerer Einnahme kaum auf (Kostis et al., 1994). Der Abbau von Pravastatin ist nicht Zytochrom P450-abhängig, so dass genetische Polymorphismen diesbezüglich nicht ins Gewicht fallen (Vermes et al., 2004).

### 2.3.1 Wirkungsmechanismus und Wirkungen

Statine sind auch als Cholesterinsynthese(CSE)-Hemmer oder HMG-CoA-Reduktase-Hemmer bekannt. Sie blockieren das Enzym HMG-CoA-Reduktase in der Leber, welches eine zentrale Rolle bei der endogenen Synthese des Cholesterins spielt. Da nur 20% des vom Körper benötigten Cholesterins mit der Nahrung aufgenommen werden müssen die anderen 80% (ca.1

g/d) in der Leber aus Vorstufen über Enzymsysteme aufgebaut. Beginnend mit drei Molekülen 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl (HMG) erfolgt der Aufbau mit Hilfe des Coenzym A mittels HMG-CoA-Reduktase über Mevalonsäure, wie in Abbildung sechs schematisch dargestellt.

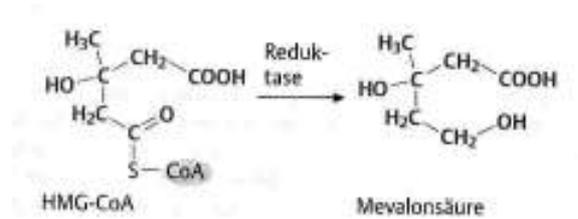


Abbildung 6: bio-chemisches Schema des Cholesterinaufbaus (Lüllmann et al, 1999; 191)

Auf dem Weg zum Cholesterin zweigen viele Stoffwechselwege mit neuen Endprodukten ab. Dazu zählen unter anderem Mevalonsäure, Sexualhormone und Isoprenoide (siehe Abb. 7). Letztere, wie Farnesyl und Geranyl, fungieren unter anderem als Aktivatoren von G-Proteinen und sind somit als Modulatoren der Genexpression von Bedeutung.

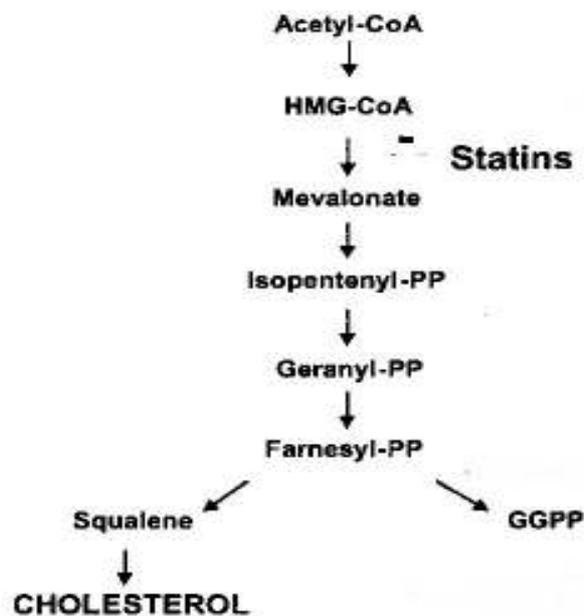


Abb.7 Schema der Schritte vom Acetyl-CoA zum Cholesterin (Wolfrum et al., 2003)

Da Statine die Enzymkaskade auf Höhe der HMG-CoA-Reduktase beeinflussen können alle nachfolgenden Schritte nicht ablaufen. So kommt es unter Statineinnahme nicht nur zu einer Verminderung des Cholesterinspiegels, sondern zu einem Eingriff in viele Stoffwechselwege und –produkte.

### 2.3.2 Pharmakokinetik

Alle Substanzen werden rasch resorbiert. Lovastatin und Simvastatin sind Prodrugs, d.h. beide Substanzen werden nach der Resorption in der Leber von der Laktonform zu  $\beta$ -Hydroxysäure hydrolysiert, welches die wirksame Substanz darstellt. Die pharmakologischen Daten einiger Statine sind zur besseren Übersicht in Tabelle drei dargestellt.

*Tab. 3: Pharmakologische Daten ausgewählter CSE-Hemmer* (Taggart et al., 2001; Knopp et al., 1999)

	Prava- statin	Simva- statin	Atorva- statin	Fluva- statin	Ceriva- statin
Bioverfügbarkeit	17 %	~5 %	14 %	24 %	60 %
Plasmaeiweißbindung	45 %	95 %	-	95 %	-
Eliminationshalbwertszeit	1-2 h	1-2 h	14 h	1-2 h	2-3 h
Hepatische Metabolisierung über CYP 3A4	nein	ja	ja	nein	ja

Die kurze Halbwertszeit macht Überdosierungen fast unmöglich. Allerdings beeinflusst der genetische Polymorphismus des OATP-C Gens die Pharmakokinetik von Pravastatin. Bei Personen mit dem OATP-C 15 Allel (Asp130Ala174) ist die absolute renale und hepatische Clearance signifikant vermindert. Hingegen haben Varianten des OAT3 Gens keinen Einfluss auf die Passage von Pravastatin (Nishizato et al., 2003).

### 2.3.3 Anwendungsbereiche

In ihrer Eigenschaft als Lipidsenker werden die Statine schon lange bei erhöhtem Cholesterinspiegel, primärer Hypercholesterinämie und kombinierter Hypercholesterin- und Hypertriglyzeridämie eingesetzt.

### **2.3.4 Erweitertes Wirkspektrum**

Seit einigen Jahren kann in großen Studien gezeigt werden, dass HMG-CoA-Reduktase-Hemmer das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden, signifikant senken (4S, WOSCOPS, CARE). Dabei scheint die cholesterinunabhängige Wirkung auf Endothelzellen, Makrophagen, Thrombozyten und glatte Muskelzellen wesentlich beteiligt zu sein. Ebenso konnte eine anti-inflammatorische Wirkkomponente der Statine nachgewiesen werden (Liao et al., 2004) (Bedi et al., 2002). So rufen Statine eine Erhöhung der mRNA für Interleukin 8 (IL-8), Monozyten-Chemoattractant-Protein-1 (MCP-1) sowie Thrombomodulin hervor. Des Weiteren bewirken sie eine Verminderung der mRNA von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) und Endothelin-1. Darüber hinaus erhöhen sie die Verfügbarkeit von endothelialer Stickstoffmonoxid-Oxidase (eNOS) und tragen so über Modulationen der Genexpression dazu bei, vaskuläre Ereignisse zu vermindern (Morikawa et al., 2002). Auch bei peripher arterieller Gefäßerkrankung und Nierenversagen (end-stage renal disease) scheinen sie einen positiven Einfluss auf Morbidität und Mortalität zu haben (McKenney et al., 2003).

#### **2.3.4.1 Wirkungen auf das Endothel**

Als innere Auskleidung der Gefäßwände regulieren Endothelzellen über zelluläre und humorale Mediatoren den Gefäßdurchmesser. Zytokine, oxidiertes LDL und infektiöse Partikel wie das Cytomegalievirus und Chlamydia pneumonia aktivieren über Oxidation und Inflammation die Endothelzellen. Aktiviertes Endothel exprimiert an der Zelloberfläche Adhäsionsmoleküle, wodurch eine bessere Haftung von Leukozyten möglich ist.

Endotheliale Stickstoffmonoxid-Oxidase, ein Enzym welches NO bereitstellt, spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation der Gefäßdilatation, Thrombozytenaggregation, Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen und endothelialen Leukozytenadhäsion. In diesen arteriosklerotischen Prozess greifen Statine an verschiedenen Stellen modulierend ein (Wolfrum et al., 2003).

Zum einen wird unter Statineinfluss die endotheliale NO-Synthetase vermehrt gebildet. Dies belegen Versuche mit Mäusen, denen das Gen für die eNOS fehlt, sog. Knock-out-Mäuse (Endres et al., 1998).

Zum anderen bewirkt die Unterbrechung des Cholesterinsynthesewegs, dass geringere Mengen LDL-Cholesterin und Isoprenoide zur Verfügung stehen. Dadurch sind die LDL-vermittelte Endothelaktivierung und die Aufnahme von Cholesterin in die Zellen vermindert.

Die Isoprenoide Farnesylpyrophosphat und Geranyl-Geranylphyrophosphat modulieren die Funktion der GTPasen Rho, Ras und Rac, welche wiederum eine wichtige Rolle bei der intrazellulären Informationsvermittlung spielen (Takemoto et al., 2001). So kann das Enzym Rho/Rho-kinase (ROCK), welches über Zytoskelettveränderungen die Stabilität der eNOS-mRNA reguliert, unter Statineinfluß nicht mehr aktiviert werden (Rikitake et al., 2005). Dadurch wird vermehrt eNOS gebildet und damit die Blutflussgeschwindigkeit erhöht (Laufs et al., 1999).

Die Proteinkinase Akt, welche als multifunktionaler Regulator auf Apoptose, Wachstum und Glucosemetabolismus der Endothelzellen einwirkt, wird unter Statineinfluß stärker phosphoryliert, wodurch die Aktivität des Enzyms ansteigt. Dadurch wird wiederum die NO-Bereitstellung erhöht und die endotheliale Zellapoptose gehemmt (Kreishi et al., 2000).

#### **2.3.4.2 Wirkungen auf Thrombozyten**

Die unter Statineinnahme vermehrte Bildung von NO, welche über die oben genannten Mechanismen abläuft, findet nicht nur in Endothelzellen sondern auch in Thrombozyten statt. Hierdurch wird die Aktivität der Thrombozyten und die Aggregation derselben vermindert (Laufs et al., 2000). Die Thrombozytenaggregation ihrerseits ist ein wesentlicher Faktor bei der Entstehung einer arteriosklerotischen Plaque und stellt einen der Hauptfaktoren bei Gefäßverschlüssen dar.

#### **2.3.4.3 Wirkungen auf die glatte Muskulatur**

Stickstoffmonoxid, welches durch die Hochregulation der eNOS-mRNA unter Statineinfluss vermehrt gebildet wird, wirkt auf die glatte Muskulatur der Gefäßwände antiproliferativ (Guo et al., 1997). Dies bewirkt eine Verminderung neointimaler Hyperplasien und Vasospasmen (von der Leyen et al., 1995). Ein weiterer Anti-Arteriogenese-Effekt der Statine besteht darin, dass eine zu starke Proliferation der glatten Muskulatur der Gefäßwände verhindert wird, da unter Statintherapie auch die Bereitstellung des Proliferationshemmer, CDK Inhibitor p27hip1, erhöht wird. Durch die resultierende geringere Muskelmasse der Gefäße erhöht sich der Querschnitt derselben und ermöglicht einen höheren Blutfluss welcher eine bessere Versorgung der Gehirnzellen mit sich bringt (Sawada et al., 2001).

#### **2.3.4.4 Wirkungen auf Makrophagen**

Die antithrombotische Wirkkomponente der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer beruht unter anderem auf einer Beeinflussung der Makrophagen, die bei entzündlichen Reaktionen den Heilungsprozess beschleunigen (Hess et al., 2000). So induziert beispielsweise Simvastatin in Makrophagen über Transkriptionsfaktoren die Phosphorylierung der sog. c-Jun. Daraufhin erfolgt die c-Jun abhängige Aktivierung des IL-12p40 Promoters und des sehr ähnlich aufgebauten TNF- $\alpha$ -Promoters. Dies führt zu einer erhöhten Produktion an IL-12p40 und TNF- $\alpha$  und trägt zur statinvermittelten Immunmodulation bei (Matsumoto et al., 2004).

#### **2.3.4.5 Antiinflammatorische Wirkung**

Es ist bekannt, dass der inflammatorische Prozess eine wesentliche Komponente der Arteriosklerose darstellt (Jialal et al., 2001). So kann mittels Bestimmung des high-sensitive C-reaktiven Proteins (hsCRP) ein weiterer Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen objektiviert werden. Nicht nur zur primären Risikostratifizierung, sondern auch für das Wiederholungsrisiko eines ischämischen Schlaganfalls wird der hsCRP-Level herangezogen (Woodward et al., 2005). Statine üben unabhängig ihres cholesterinsenkenden Effekts

eine direkte Hemmwirkung auf die Bildung des hsCRPs aus (Kleemann et al., 2004). So konnte durch den Einsatz von Statinen die Ein-Jahres-Mortalität nach akutem Myokardinfarkt bei hohem hsCRP verbessert werden (Kinjo et al., 2005).

### **2.3.5 Zeitlicher Wirkeintritt**

O'Driscoll et al. stellte eine signifikante ( $p=0,0005$ ) Verbesserung der gefäßerweiternden Wirkung durch NO bereits nach vier-wöchiger Behandlung mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern fest (O'Driscoll et al., 1997). Nach weiteren zwei Monaten unter Behandlung bestand diese weiterhin. Nach 14-tägiger Behandlung mit Cerivastatin ließ sich 2001 eine signifikant verbesserte endothelabhängige Vasodilatation erkennen (John et al., 2001). Neueste Studien belegen, dass die endothelabhängige Vasodilatation bereits nach drei-tägiger Statineinnahme eine 46,7%ige Erhöhung aufweist. Da sich auch nach zehn weiteren Behandlungstagen der Effekt nicht mehr steigert, ist zu vermuten, dass die Statine ihr volles Wirkspektrum in wenigen Tagen erreicht haben (John et al., 2005).

### 3. Fragestellung

In letzter Zeit wurde der klinische Einsatz von Statinen aus multiplen Gründen ausgeweitet:

In klinischen Studien konnte bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) die Inzidenz für ischämische Infarkte signifikant gesenkt werden (4S, WOSCOPS, CARE, HPS).

Darüber hinaus wurde im Tiermodell eine neuroprotektive Wirkung der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer beobachtet (Hess et al., 2000), welche beim Menschen bestätigt werden konnte (Dekoninck et al., 1977) (Shiogai et al., 2003).

Die Größe eines zerebralen ischämischen Infarktes und damit das Ausmaß an Behinderung konnte durch Statintherapie beeinflusst werden. (Cimino et al., 2005) (Moonis et al., 2004,2005) (Elkind et al., 2005). Dabei scheint die zerebrovaskuläre Reservekapazität eine entscheidende Rolle zu spielen.

In der vorliegenden Studie soll untersucht werden, ob die Einnahme eines HMG-CoA-Reduktase-Hemmers auch bei gesunden Probanden einen Einfluss auf die zerebrovaskuläre Reservekapazität hat. Ein weiteres Ziel ist dabei festzustellen, welche Rolle die Dauer der Therapie spielt. Da in der Literatur der Wirkeintritt nach drei- sowie nach 14-tägiger und längerer Einnahme beschrieben ist, wird die zerebrovaskuläre Reservekapazität nach ein-, drei-, sieben- und 14-tägiger Pravastatin-Medikation bestimmt. Eine weitere Messung, sieben Tage nach der letzten Pravastatineinnahme, dient der Überprüfung eventuell vorhandener Rebound- oder anderer Langzeitphänomene. Als Kontrolle wird eine Placebogruppe eingesetzt. Diese Vergleichsgruppe erhält keine Medikation und wird in identischen zeitlichen Intervallen untersucht. Als Messmethode dient die TCD, da sie sich bereits in der Vergangenheit als geeignet erwiesen hat, die zerebrovaskuläre Antwort auf Stimuli wie CO<sub>2</sub> im zeitlichen Verlauf zu messen (Klingelhofer et al., 1997). Um die Compliance der Probanden zu erhöhen und den

Effekt der Statineinnahme zu überprüfen, wird der Cholesterinspiegel vor und nach Medikation in beiden Gruppen überprüft.

Da sich Pravastatin als geeignetes Präparat mit geringem Nebenwirkungspotential herausgestellt hat, wird für die klinische Studie Pravastatin 40 mg verwandt (Klotz et al., 2003).

## **4 Probanden, Material und Methodik**

Die im Folgenden beschriebenen Untersuchungen wurden im Zeitraum von Februar 2003 bis Juni 2004 in der neurologischen Klinik der Technischen Universität München, Möhlstr. 28, im Monitoring-Labor durchgeführt.

### **4.1 Probanden**

Für die Studie wurden 40 freiwillige Probanden rekrutiert. Die Probanden bekamen für die Teilnahme an der Studie eine finanzielle Aufwandsentschädigung. Die Auswahl der Probanden erfolgte unter Berücksichtigung folgender Ausschlusskriterien:

- Teilnahme an einer anderen Studie innerhalb der letzten 30 Tage
- chronische Erkrankungen
- insuffiziente Knochenfenster
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- extra- oder intrakranielle Stenosen
- Leber- oder Nierenerkrankungen
- vorausgehende Statinbehandlung
- behandlungsbedürftige Hypercholesterinämie

Alle Teilnehmer wurden ausführlich, mündlich und schriftlich, über Art, Inhalt und Zweck der Untersuchungen und Risiken der Statineinnahme aufgeklärt und bekundeten ihr Einverständnis durch Unterzeichnung einer Einverständniserklärung. Die Studie wurde durch die Ethikkommission genehmigt.

15 Probanden bildeten die Kontrollgruppe und erhielten kein Pravastatin. Die Auswahl erfolgte ohne Randomisierung, da die Testergebnisse objektiv erhoben wurden. 25 Probanden bekamen

40 mg Pravastatin, welches sie nach der ersten Untersuchung täglich abends vor der Mahlzeit über einen Zeitraum von 14 Tagen oral einnehmen sollten.

In der Pravastatingruppe stieg bei zwei Probanden der Cholesterinspiegel an, so dass von Non-Compliance ausgegangen werden musste, ein Proband brach die Pravastatineinnahme nach drei Tagen aufgrund persönlicher Bedenken, ohne dass klassische Nebenwirkungen verifiziert werden konnten, ab. Zweimal ergaben sich aufgrund technischer Probleme keine eindeutig verwertbaren Daten. Bei den 15 Probanden der Kontrollgruppe ergaben sich bei weiteren fünf technische Probleme, so dass hier zehn Datensätze in die Auswertung eingingen.

Insgesamt verblieb ein Gesamtkollektiv von insgesamt 30 Personen in folgender Aufstellung zur Auswertung (siehe Tab- 4):

*Tab.4: Zusammensetzung der 30 Probanden des gesamten Probandenkollektiv*

	Pravastatingruppe	Kontrollgruppe	Gesamt
Anzahl der Probanden	20	10	30
Alter in Jahren (SD)	29,5 (8,4)	33,2 (14,9)	30,7 (10,9)
Weiblich	13	6	19
Männlich	7	4	11

Sofern nicht absolute Werte angegeben als Mittelwert mit Standardabweichung in (Klammern)

## 4.2 Methodik

### 4.2.1 Blutentnahme

Für die Bestimmung des Cholesterinspiegels wurde den Probanden vor der ersten Untersuchung und nach 14-tägiger Pravastatineinnahme bzw. am entsprechenden Termin in der Kontrollgruppe mit dem Blutentnahmesystem BD Valu-Set™ aus einer Vena cubitalis 7,5 ml Blut entnommen. Dieses wurde innerhalb weniger Stunden im Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums rechts der Isar analysiert.

Außer dem Cholesterinspiegel wurden die Parameter Natrium, Kalium, Kreatinin, Harnstoff-N, Gamma-GT (Glutamyltranspeptidase), GPT (Glutamylpyruvattransaminase), GOT

(Glutamatoxalacetattransaminase), Eiweiß (gesamt), und Kreatinkinase bestimmt. So konnten bereits bestehende Leber-, Nieren-, Skelettmuskelschäden und Elektrolytungleichgewichte bei den Probanden ausgeschlossen werden.

Des Weiteren hätten die Kreatinkinasen- und Transaminasenwerte im Falle einer auftretenden unerwünschten Wirkung zur Kontrolle eines Enzymsanstiegs herangezogen werden können.

#### **4.2.2 Doppler-Sonographie**

Zur Bestimmung der zerebralen Reservekapazität wurde die bilaterale Dopplersonographie der Arteriae cerebri mediae (MCA) durchgeführt.

Dazu wurden dem, bequem sitzenden, Probanden die beiden Ultraschallsonden, Sn 00-0726 bzw. 8, mit Hilfe eines festen Stirnbandes an der regio temporalis über den temporalen Knochenfenstern des Schädels fixiert (siehe Abb. 7). In einer Schalltiefe von  $54 \pm 2$  mm wurden die MCA der rechten und linken Hemisphäre, unter audio-visueller Rückkopplung dargestellt. Zur Feinjustierung diente die höchstmögliche Blutflussgeschwindigkeit, um die endgültige Sondenposition festzulegen. Die Interferenz der Grenzflächen Luft und Haut wurde mittels Auftragen von ca. einem ml des Ultraschallgels Aquasonic® 100 Parker auf den Sondenkopf möglichst gering gehalten. Folgende Kriterien dienten zur Identifikation des beschallten Gefäßsegments:

- Untersuchungstiefe
- Strömungsgeschwindigkeit
- Strömungsrichtung
- Strömungsprofil
- Ausrichtung der Sondenachsen
- Verfolgbarkeit des Signals zur Oberfläche hin

Der Proband wurde aufgefordert für den folgenden Teil der Untersuchung jede Bewegung des Kopfes zu unterlassen.

### 4.2.3 Untersuchungsbedingungen

Während des gesamten Testablaufs war der Proband mit dem Rücken zum Bildschirm positioniert (siehe Abb. 9) und es herrschte Ruhe. So bestand keine Möglichkeit über Biofeedback die Ergebnisse zu beeinflussen.



*Abb. 9 Während der Untersuchung*

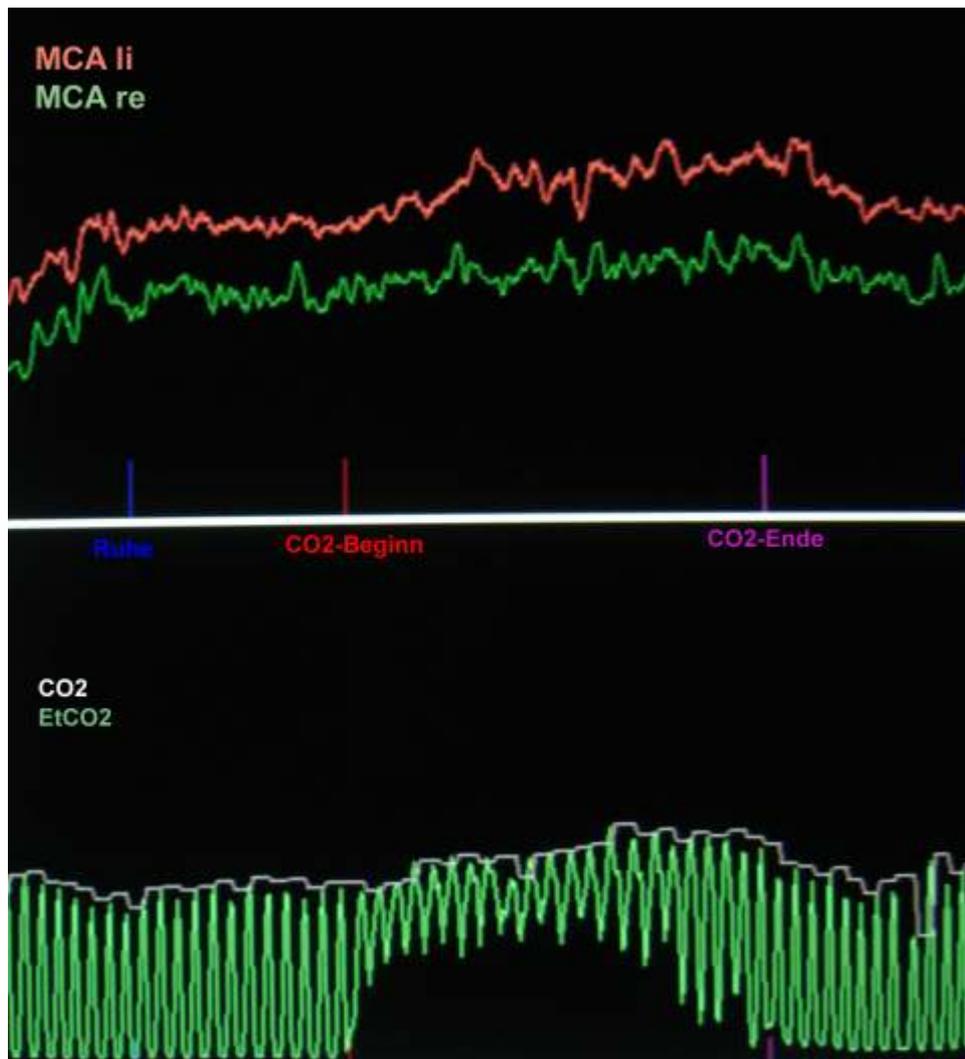
### 4.2.4 CO<sub>2</sub>-Inhalationstest

Der Proband atmete über eine Beatmungsmaske durch das Zwei-Ventil-System „PSU 878440 mit 9,5 ml Datex“ normale Raumluft, währenddessen zeichnete das über einen Schlauch mit der Beatmungsmaske verbundene, Kapnometer „Capnomac Ultima ULT-SV-33-02, Datex“ atemsynchron den CO<sub>2</sub>-Gehalt der in- und expiratorischen Atemluft auf. Der Proband wurde aufgefordert Atemtiefe und –frequenz nicht zu variieren.

Sobald der CBF über einen Zeitraum von einer Minute die Schwankungsbreite von zehn cm/sec. nicht überschritt, wurde der Ambubeutel „Silko Bag 2,3L; Rüsch“, der über einen weiteren Schlauch mit dem Zwei-Ventil-System verbunden war, mit Carbogengas (5 Vol.% CO<sub>2</sub>, 95 Vol.% O<sub>2</sub>) gefüllt. Das Gas wurde aus einer 10 Liter Gasflasche (SWF Sauerstoffwerke Friedrichshafen GmbH) über den Druckregler „WRCL 6796; Dräger“ in Abhängigkeit von dem Atemvolumen des Probanden entnommen. Der Proband atmete solange Carbogengas ein, bis sich der CBF in beiden MCA auf ein neues Gleichgewicht „steady state“ eingestellt hatte. Die Messung erfolgte zweimal ohne die Maske abzusetzen.

#### **4.2.5 Datenaufzeichnung**

Dopplergerät „Multi Dop X4; DWL Elektronische Systeme GmbH“ und Kapnometer wurden über eine X-Box „DWL“ derart miteinander verbunden, dass CBF und CO<sub>2</sub>-Gehalt der Atemluft synchron aufgezeichnet werden konnten. Dazu wurden die Dopplersignale während der Messung spektralanalysiert und als Hüllkurve (siehe Abb.10, S.34) dargestellt. Zusammen mit den zeitlich entsprechenden CO<sub>2</sub>-Werten wurden die Kurven auf der Festplatte des Dopplergerätes digital gespeichert. Hiermit konnte jederzeit eine „off-line“ Auswertung erfolgen. Während der Aufzeichnung wurden jeweils Beginn und Ende der CO<sub>2</sub>-Inhalation markiert. Abbildung 10 zeigt im oberen Teilbereich die rechte MCA als grüne Kurve und die linke MCA als rote Kurve mit der Blutflussgeschwindigkeit auf der y-Achse im zeitlichen Ablauf (x-Achse) während Ruhe (blaue Markierung) und CO<sub>2</sub>-Inhalation. Im unteren Teilbereich ist der CO<sub>2</sub>-Gehalt der Atemluft (grüne Kurve) zeitsynchron zur CBFV der Arterien abgebildet.



*Abb. 10 Hüllkurve eines CO<sub>2</sub>-Testes*

## 4.2.6 Datenanalyse

### 4.2.6.1 Auswertung

Die aufgezeichneten Daten wurden von zwei unabhängigen Personen zu verschiedenen Zeiten ausgewertet. Zum einen erfolgte die Berechnung der CVR unmittelbar nach der Messung vom Versuchsleiter (UH). Ein zweites Mal wertete eine zweite, unabhängige, geblindete Person (KS) die Kurven aus, unwissend, zu welchem Proband und Tag die aufgezeichneten Daten gehörten. In die statistische Analyse gingen ausschließlich die Ergebnisse des so geblindeten Untersuchers ein.

Bestimmt wurden jeweils folgende Werte:

3. CVR
4. VMR
5. Korrelationskoeffizienz nach Pearson
6. Mittelwerte des CO<sub>2</sub> min.
7. Mittelwerte des CO<sub>2</sub> max.
8. Mittelwerte der Blutflussgeschwindigkeit in der MCA vor und nach Carbogengas-  
Atmung

Dazu wurden zwei Mittelwerte der CBFV in Ruhe, zwei im Anstieg und zwei im neuen steady-state unter CO<sub>2</sub>-Stimulus gemessen. Entsprechend der Gleichung (4) (siehe Seite 10) wurde die normierte CO<sub>2</sub>-Reaktivität errechnet und in zeitliche Korrelation zur CO<sub>2</sub>-Partialdruckänderung gebracht. Rechte und linke MCA wurden verglichen und jeweils die Seite mit der besseren Korrelation in die Wertung aufgenommen.

Da bei jeder Untersuchung der Test zweimal durchgeführt wurde, konnte jeweils das Testergebnis mit der höheren CVR in die Auswertung eingehen.

Blieb der erwartete Anstieg des zerebralen Blutflusses aus, weil der Proband das Carbogengas nur ungenügend einatmete oder mittels Hyperventilation den größten Teil gleich wieder abatmete, ging die Messung aufgrund der Non-Compliance nicht in die Auswertung ein. Sie wurde dann, unter genauer Anleitung des Probanden, wiederholt.

#### **4.2.6.2 Statistische Datenanalyse**

Für die statistische Auswertung kommt Pad Prism 4.00 für Windows (GraphPad Software, San Diego Kalifornien, USA) zur Anwendung.

Folgende Kenngrößen wurden im Rahmen der deskriptiven Statistik ermittelt: Häufigkeit, Mittelwert, Median, Varianz, Standardabweichung, kleinster und größter Wert.

Der direkte Gruppenvergleich für Alter, Geschlecht und Cholesterinspiegel erfolgte mittels Student t-test für normal verteilte Stichproben. Die Normalverteilung wurde dazu mittels

Kolmogorow-Smirnov-Test bestimmt. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von  $< 0,05$ , entsprechend einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $< 5\%$ , festgelegt.

Um die Veränderungen der Vasoreaktivität in Abhängigkeit zur Dauer der Statineinnahme darzustellen, wurde die absolute und relative Zunahme der zerebrovaskulären Reservekapazität und Vasomotorenreserve an den einzelnen Untersuchungstagen in Bezug auf den initialen Tag in jeder Gruppe ermittelt und anschließend mittels einfaktorieller Varianzanalyse (1-way ANOVA) für Mehrfachvergleiche die statistische Signifikanz ermittelt.

Der direkte Gruppenvergleich für die absolute und relative Veränderung sowohl der zerebrovaskulären Reservekapazität als auch der Vasomotorenreserve erfolgte durch zweifaktorielle Varianzanalyse (2-way ANOVA). Um das beobachtete Signifikanzniveau an Mehrfachvergleiche anzupassen, wurde anschließend der Post-hoc-Mehrfachvergleich nach Bonferroni, sog. Bonferroni-Korrektur, durchgeführt (Hüsler et al., 1996).

Die Abhängigkeit von Vasomotorenreserve und zerebrovaskulärer Reservekapazität, die Einflüsse von Alter und Cholesterinspiegel auf die Reservekapazität, sowie die Abhängigkeit der beiden Untersucher wurde anhand der Korrelationanalyse nach Pearson überprüft.

Mittels t-Test wurden die Abhängigkeiten der zerebrovaskulären Reservekapazität vom Geschlecht und vom initialen Ausgangswertes der CVR analysiert. „Receiver operating characteristics“ (ROC) Kurven wurden ermittelt, um das Zusammenwirken von Sensitivität und Spezifität in der Subgruppe zu analysieren.

Alle Daten werden als Mittelwert mit 95% Konfidenzintervall [KI] oder mit der Standardabweichung (SD) angegeben. In den Balkendiagrammen ist jeweils in Farbe der Mittelwert und als schwarzen Strich die Standardabweichung dargestellt.

## 5. Ergebnisse

Von den 25 Probanden der Pravastatingruppe sowie von den 15 Probanden der Kontrollgruppe mussten je fünf Datensätze von der Auswertung ausgeschlossen werden, so dass die Daten von 30 Probanden in die Auswertung eingingen.

### 5.1 CO<sub>2</sub>-Reaktivität

Bei der Durchführung des CO<sub>2</sub>-Testes zeigte sich bei allen Probanden nach wenigen Sekunden unter Carbogengasatmung eine Erhöhung der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit im Dopplersignal. Am initialen Untersuchungstag stieg die Blutflussgeschwindigkeit in den MCA unter CO<sub>2</sub>-Stimulation im Mittel aller Probanden signifikant an ( $p=0,0001$ ). In Abbildung 11 sind die CO<sub>2</sub>-Werte mit den entsprechenden Blutflussgeschwindigkeiten vor (prae) und während bzw. nach (post) Carbogengasatmung dargestellt.

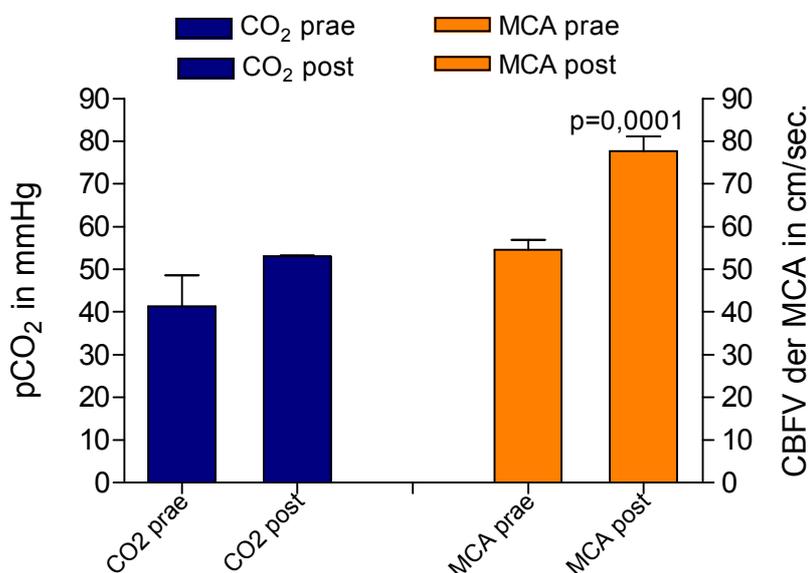


Abb. 11 CO<sub>2</sub>-Werte und Geschwindigkeiten der MCA während des CO<sub>2</sub>-Testes am initialen Untersuchungstag im Mittel aller 30 Probanden

Die Erhöhung des endexpiratorischen CO<sub>2</sub>-Gehalts der Atemluft um 11,83 mmHg CO<sub>2</sub> hatte eine entsprechende Geschwindigkeitsbeschleunigung von 23,11 cm/sec. zur Folge. In Tabelle 5 sind die Werte am initialen Untersuchungstag der Pravastatin- sowie Kontrollgruppe jeweils vor und während CO<sub>2</sub>-Stimulation aufgeführt.

*Tabelle 5: CO<sub>2</sub>-Werte und Geschwindigkeiten der MCA während des CO<sub>2</sub>-Testes am initialen Untersuchungstag in den beiden Gruppen (SD)*

	MCA prae cm/sec.	MCA post cm/sec.	CO <sub>2</sub> prae mmHg CO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> post mmHg CO <sub>2</sub>
Pravastatin-Gruppe	54,51 (13,3)	78,75 (19,2)	41,79 (5,8)	54,26 (6,7)
Kontrollgruppe	54,57 (12,5)	75,54 (19,01)	40,3 (9,4)	50,88 (10,7)
Gesamt	54,53 (13,0)	77,64 (19,2)	41,26 (7,27)	53,09 (8,4)

## 5.2 Dynamik der CVR unter Statineinnahme

Die Pravastatingruppe wurde nach Ausschluss der fünf nicht verwertbaren Datensätze von 20 Probanden gebildet, welche über 14 Tage Pravastatin 40mg täglich abends vor der Mahlzeit einnahmen und regelmäßig zur Kontrolluntersuchung erschienen. Es traten keine relevanten unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf.

Die zerebrale Vasoreaktivität stieg unter Pravastatineinnahme über zwei Wochen von 2,72%/mmHg CO<sub>2</sub> [95% KI: 2,3; 3,1] auf 2,96%/mmHg CO<sub>2</sub> [95% KI:2,5; 3,4] signifikant an (p=0,0001). Eine Woche nach Beendigung der Medikamenteneinnahme, am Tag 21, war sie wieder auf das Ausgangsniveau zurückgekehrt. Diese Veränderungen sind in Abbildung 12 dargestellt, wobei zur besseren Darstellung der Unterschiede die y-Achse ab einem CVR-Wert von 2,2 %/mmHg CO<sub>2</sub> den größeren Teil des Balkendiagramms ausmacht.

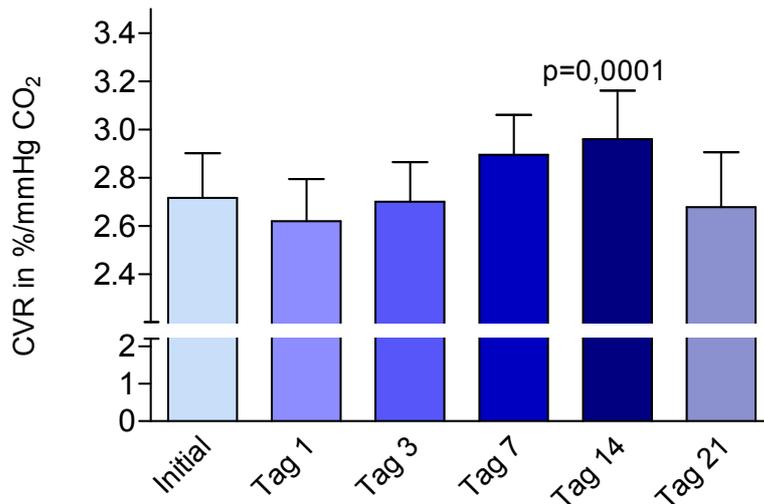


Abb. 12 CVR an allen Untersuchungstagen in der Pravastatingruppe

Die relative Veränderung der CVR an jedem einzelnen Untersuchungstag lässt sich berechnen, wenn man den initialen Versuchstag mit 100% oder 1 gleichsetzt. Dieser relative Unterschied der zerebralen Vasoreaktivität im Bezug auf den Ausgangswert erlangte bis zum 14.Einnahmetag das Signifikanzniveau ( $p=0,0003$ ). Abbildung 13 gibt den relativen Anstieg als Balkendiagramm wieder, wobei die y-Achse wiederum bis zu einem Wert von 0,75 nur ein Fünftel des Balkens ausmacht.

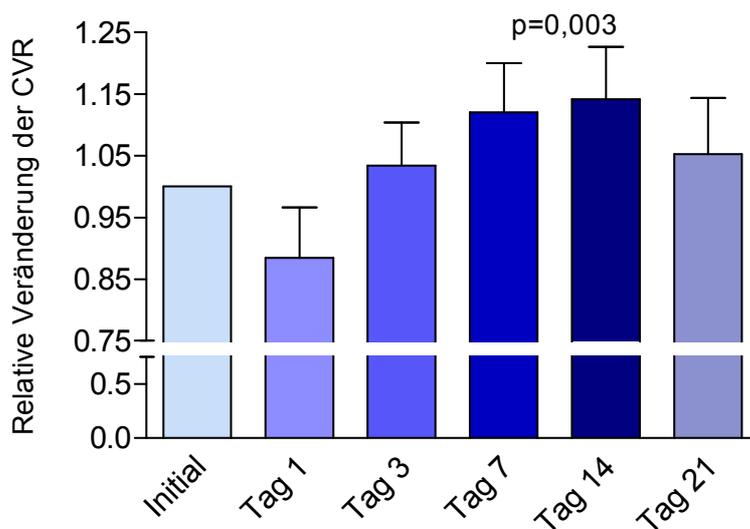


Abb. 13 Relative Veränderung der CVR an jedem Untersuchungstag in der Pravastatingruppe

Die Mittelwerte der zerebrovaskulären Reservekapazität und der entsprechenden relativen Veränderung in Bezug auf den initialen Untersuchungstag sind mit der jeweiligen Standardabweichung für die Pravastatin- und Kontrollgruppe getrennt in Tab. 6 und 7 dargestellt. Daneben sind darüber hinaus auch die mittleren Blutflussgeschwindigkeiten der Arteriae cerebri mediae (MCA) in Ruhe (MCA prae) und während eines neuen steady-state unter CO<sub>2</sub>-Stimulation (MCA post) sowie die entsprechenden CO<sub>2</sub>-Wertepaare aufgeführt.

*Tab. 6: Ergebnisse der jeweiligen Untersuchungstage in der Pravastatingruppe (SD)*

	CVR %/mmHgCO <sub>2</sub>	Relative Veränderung der CVR	MCA prae cm/sec.	MCA post cm/sec.	CO <sub>2</sub> prae mmHg CO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> post mmHg CO <sub>2</sub>
Initial	2,72 (0,80)	1,00 (0,00)	58,1 (13,5)	80,4 (17,8)	42,7 (5,2)	53,1 (5,1)
Tag 1	2,62 (0,78)	0,88 (0,37)	55,9 (13,8)	75,1 (17,6)	41,1 (5,1)	53,1 (6,0)
Tag 3	2,70 (0,73)	1,03 (0,31)	52,5 (11,9)	79,4 (18,5)	40,4 (4,6)	54,2 (5,9)
Tag 7	2,90 (0,74)	1,12 (0,36)	52,3 (13,7)	81,4 (19,7)	40,7 (4,6)	55,7 (6,4)
Tag 14	2,96 (0,90)	1,14 (0,38)	53,6 (11,9)	79,8 (21,4)	42,6 (6,0)	54,9 (8,4)
Tag 21	2,68 (1,00)	1,05 (0,41)	54,76 (16,0)	76,0 (21,8)	43,2 (8,5)	54,6 (8,1)

### 5.3 Dynamik der CVR in der Kontrollgruppe

Um sicherzugehen, dass die Ergebnisse nicht auf einen Placebo-Effekt zurückzuführen sind, wurde die Kontrollgruppe bis auf die Statinmedikation denselben Prozeduren unterzogen. Die zerebrale Vasoreaktivität schwankte in dieser Gruppe, wie in Abbildung 14 dargestellt, zwischen 2,81 %/mmHg CO<sub>2</sub> und 2,55 %/mmHg CO<sub>2</sub>, erreichte aber an keinem Tag das Signifikanzniveau (p=0,12) (siehe Abb.14).

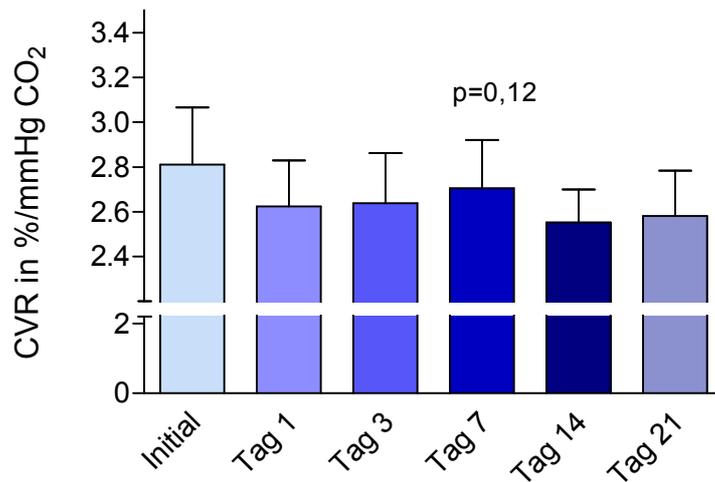


Abb. 14 CVR der einzelnen Untersuchungstage in der Kontrollgruppe

Auch die relativen Veränderungen der zerebrovaskulären Reservekapazität zeigten, dass die Vasoreaktivität ohne Statineinfluß an verschiedenen Tagen variiert, ohne dabei jedoch im Verlauf eine ansteigende Tendenz zu zeigen (siehe Abb. 15).

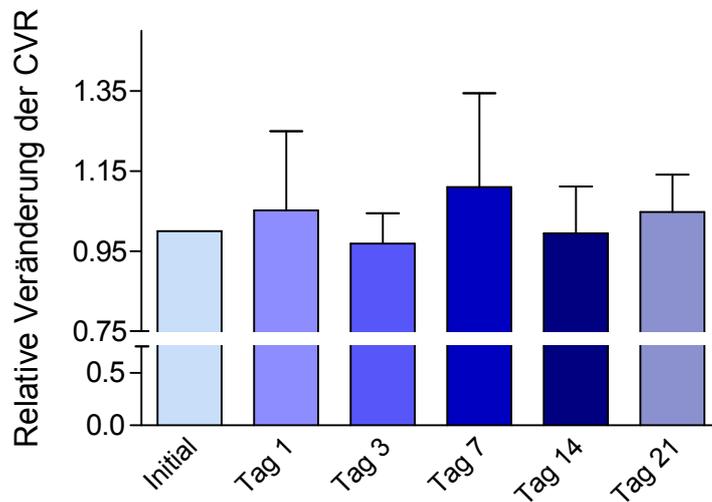


Abb. 15 Relative Veränderungen der CVR an jedem einzelnen Untersuchungstag in der Kontrollgruppe

Insgesamt ist das Probandenkollektiv der Kontrollgruppe mit zehn Probanden etwas kleiner als die Verumgruppe, so dass jeder Wert stärker zur Gewichtung kommt.

Tab. 7 Ergebnisse der jeweiligen Untersuchungstage in der Kontrollgruppe (SD)

	CVR %/mmHgCO <sub>2</sub>	Relative Veränderung der CVR	MCA prae cm/sec.	MCA post cm/sec.	CO <sub>2</sub> prae mmHg CO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> post mmHg CO <sub>2</sub>
Initial	2,81 (0,81)	1,00 (0,00)	58,7 (10,2)	84,5 (18,2)	38,8 (10,7)	50,9 (10,8)
Tag 1	2,62 (0,65)	1,05 (0,62)	56,8 (15,2)	79,4 (21,3)	40,9 (6,1)	52,5 (8,2)
Tag 3	2,64 (0,70)	0,97 (0,24)	50,1 (16,8)	69,5 (25,6)	41,0 (6,0)	51,1 (8,3)
Tag 7	2,70 (0,68)	1,11 (0,74)	54,6 (8,4)	76,8 (11,1)	45,6 (16,5)	56,4 (17,8)
Tag 14	2,55 (0,46)	0,99 (0,37)	49,4 (11,5)	66,6 (16,1)	37,8 (6,5)	47,4 (8,2)
Tag 21	2,58 (0,64)	1,05 (0,29)	57,8 (11,1)	76,5 (17,6)	37,4 (5,1)	46,9 (7,4)

## 5.4 Vergleich der Pravastatin- mit der Kontrollgruppe

### 5.4.1 Gruppenvergleich zu Studienbeginn

Die beiden Probandenkollektive unterschieden sich weder bezüglich Geschlecht noch Alter signifikant voneinander ( $p=0,3$ ). Auch der Cholesterinspiegel ( $p=0,6$ ), die mittlere zerebrale Blutflussgeschwindigkeit ( $p=0,4$ ), die Vasomotorenreserve ( $p=0,3$ ) und die zerebrovaskuläre Reservekapazität ( $p=0,5$ ) wiesen am initialen Untersuchungstag keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Probandenkollektiven auf (siehe Tab. 8).

Tabelle 8: Vergleich der Ausgangswerte in der Pravastatin- und Kontrollgruppe (SD)

	Pravastatingruppe	Kontrollgruppe	Gesamt
Anzahl der Probanden	20	10	30
Frauenanteil in %	65	60	63,3
Männeranteil in %	35	40	36,7
Alter in Jahren	29,5 (8,4)	33,2 (14,9)	30,7 (10,9)
Gesamtcholesterin in mg/dl	196,1 (41,6)	189,6 (31,5)	193,97 (38,7)
Vasoreaktivität in %/mmHg CO <sub>2</sub>	2,78 (0,8)	2,81 (0,8)	2,79 (0,8)
Vasomotorenreserve in %	45,1 (18,6)	41,95 (16,3)	44,05 (17,8)
Mittlere zerebrale Blutflussgeschwindigkeit in cm/sec.	54,51 (13,3)	54,57 (12,5)	54,54 (13,0)

#### 5.4.2 Veränderungen der CVR im Gruppenvergleich

Die zerebrovaskuläre Reservekapazität am jeweiligen Untersuchungstag ist für beide Gruppen zur besseren Übersicht in Abbildung 16 nebeneinander dargestellt. Deutlich ist dabei der Anstieg der CVR in der Statingruppe insbesondere an den Tagen 7 und 14 zu sehen, während die CVR in der Kontrollgruppe nicht signifikant schwankt.

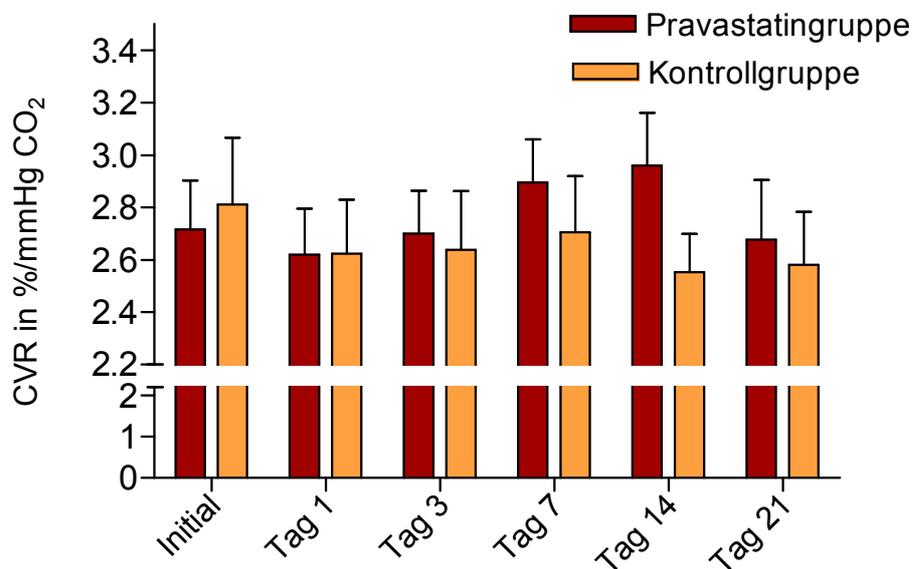


Abb. 16 Veränderungen der CVR am jeweiligen Untersuchungstag in Gegenüberstellung der beiden Gruppen

Im direkten Vergleich der beiden Gruppen mittels zweifaktorieller Varianzanalyse erreichten allerdings weder die Veränderung der zerebrovaskulären Reservekapazität über die 14 Einnahmetage ( $p=0,38$ ) noch die relative Veränderung der CVR das Signifikanzniveau ( $p=0,92$ ).

### 5.4.3 Vergleich CVR und VMR

Da die zerebrovaskuläre Reservekapazität von vielen äußeren Bedingungen wie der Compliance der Probanden beim Einatmen des Carbogengases, den Luftdruckunterschieden des jeweiligen Untersuchungstages sowie der Kontinuität im Versuchsaufbau abhängig ist, wurde zur Überprüfung der Daten jeweils die zugehörige Vasomotorenreserve (VMR) nach Formel (4) (siehe Seite 10) berechnet. Die VMR berechnet sich lediglich aus den Unterschieden der Strömungsgeschwindigkeit in den untersuchten Gefäßen, so dass sie zur Überprüfung der durch CO<sub>2</sub>-Test gewonnenen Werte der zerebrovaskulären Reservekapazität gut geeignet ist. In Tabelle 9 sind die Daten der beiden Gruppen und die dazugehörige Standardabweichung, jeweils mit dem relativen Anstieg in Bezug auf den Untersuchungstag, dargestellt.

*Tab. 9 Vergleich der Vasomotorenreserve in beiden Gruppen am jeweiligen Untersuchungstag (SD)*

	VMR Pravastatingruppe in %	Relativer Anstieg der VMR Pravastatingruppe	VMR Kontrollgruppe in %	Relativer Anstieg der VMR Kontrollgruppe
Initial	39,2 (15,3)	1,00 (0,0)	41,9 (16,3)	1,00 (0,0)
Tag 1	37,9 (12,3)	1,2 (0,6)	39,8 (18,0)	1,04 (0,4)
Tag 3	48,4 (19,1)	1,38 (0,6)	36,0 (20,7)	0,94 (0,5)
Tag 7	60,0 (19,8)	1,54 (1,0)	35,1 (16,0)	0,99 (0,5)
Tag 14	47,1 (20,0)	1,34 (0,6)	34,2 (17,5)	0,85 (0,4)
Tag 21	39,1 (16,4)	1,12 (0,6)	34,3 (18,0)	0,93 (0,6)

Während die Vasomotorenreserve in der Pravastatingruppe einen signifikanten Anstieg ( $p=0,0001$ ) unter Statinbehandlung zeigte, verhielt sich die VMR in der Kontrollgruppe stabil und erreichte zu keinem Untersuchungstag das Signifikanzniveau ( $p=0,4546$ ) (siehe Abb. 16).

Auch im direkten Gruppenvergleich erreicht die VMR in der Pravastatingruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistische Signifikanz ( $p=0,003$ ) (Siehe Abb. 17).

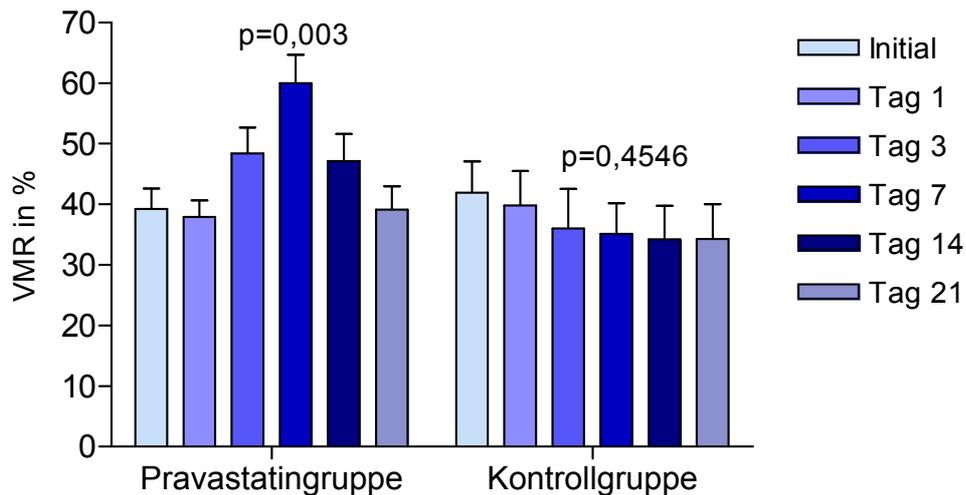
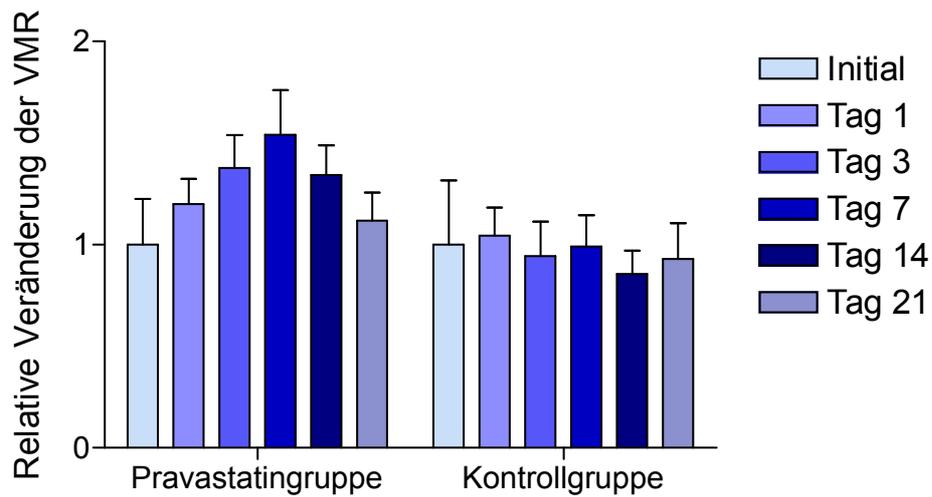


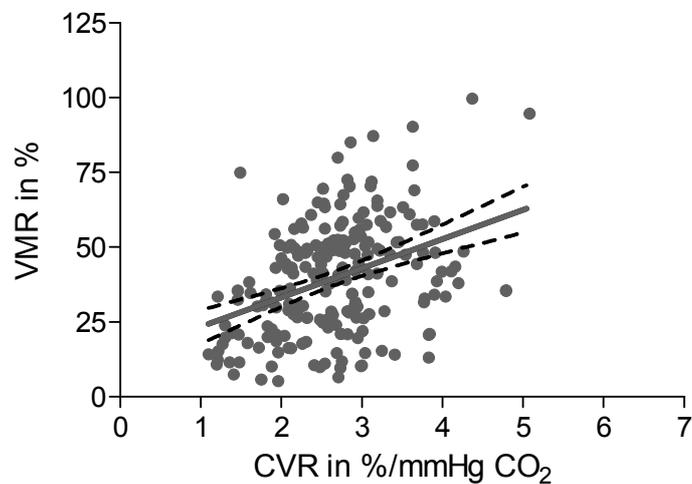
Abb. 17 Vergleich der VMR am jeweiligem Untersuchungstag in beiden Gruppen

Die relative Veränderung der VMR in Bezug auf den initialen Untersuchungstag zeigt wie die CVR einen Anstieg mit einem statistisch signifikanten Anstieg unter Pravastatineinnahme ( $p=0,0089$ ) (siehe Abb. 18).



*Abb. 18 Vergleich der relativen Veränderung der VMR am jeweiligen Untersuchungstag in beiden Gruppen*

Inwieweit die zerebrale Vasoreaktivität und die Vasomotorenreserve vergleichbar sind, zeigt die Korrelationsanalyse der beiden Werte. Mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r=0,37$  korrelieren die Werte hochsignifikant ( $p=0,0001$ ) (siehe Abb. 19).



*Abb. 19 Korrelationsanalyse CVR und VMR im Mittel aller 30 Probanden*

#### 5.4.4 Effekte auf den Cholesterinspiegel

Die Blutentnahme am initialen Untersuchungstag ergab im Mittel aller Probanden 194 mg Cholesterin pro dl Blut [95% KI: 179,5; 208,4]. Dabei lagen die Probanden der Kontrollgruppe mit Mittelwerten von 189,6 mg/dl [95% KI: 212,2; 167] leicht unter den Ausgangswerten von 196,1 mg/dl [95% KI: 176,3; 216] der Pravastatingruppe.

Nach 14-tägiger Pravastatineinnahme hatte sich der Cholesterinspiegel in der Verumgruppe um 30,4 mg/dl auf Mittelwerte von 165,7 mg/dl [95% KI: 149,2; 182,1] gesenkt. In der Kontrollgruppe wurde am entsprechenden Tag ein Mittelwert von 189,7 mg/dl [95% KI: 161,8; 217,6] erreicht.

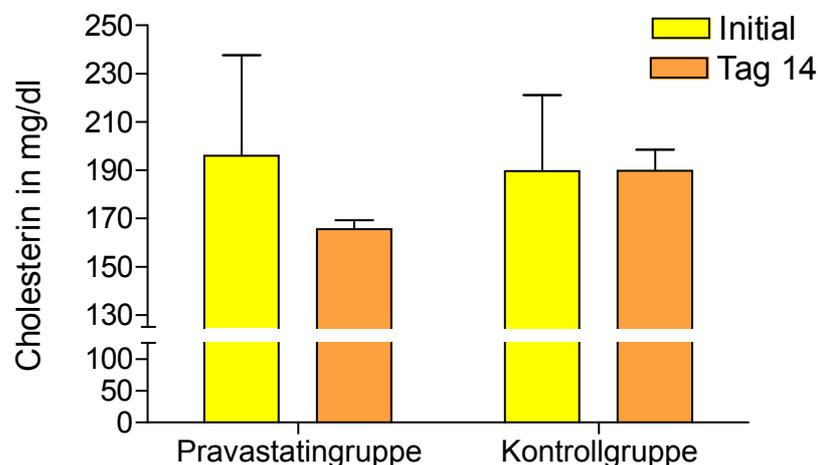


Abb. 20 Veränderungen des Cholesterinspiegels am ersten und 14. Untersuchungstag im Vergleich der beiden Gruppen

#### 5.5 Datenerhebung

Um Zweifeln über die Aussagekraft der erhobenen Daten zu begegnen, wurde ermittelt, inwieweit die Werte aufgrund der Erhebung durch verschiedene Untersucher schwanken und ob die Blutflussbeschleunigungen mit den Veränderungen des endexpiratorischen CO<sub>2</sub> übereinstimmen.

### 5.5.1 Korrelation der Blutfluss- und CO<sub>2</sub>-Wertepaare

Die Werte der zerebrovaskulären Reservekapazität wurden anhand der Kurven der Blutflussgeschwindigkeit und den entsprechenden CO<sub>2</sub>-Werten berechnet. Inwieweit sich dabei endexpiratorischer CO<sub>2</sub>-Wert und zerebrale Blutflussgeschwindigkeit in gleicher Weise ändern, wurde mittels Korrelationsanalyse überprüft. In Tab. 10 sind die Mittelwerte des Pearsonschen Korrelationskoeffizienten für den jeweiligen Behandlungstag der beiden Gruppen mit der dazugehörigen Standardabweichung dargestellt.

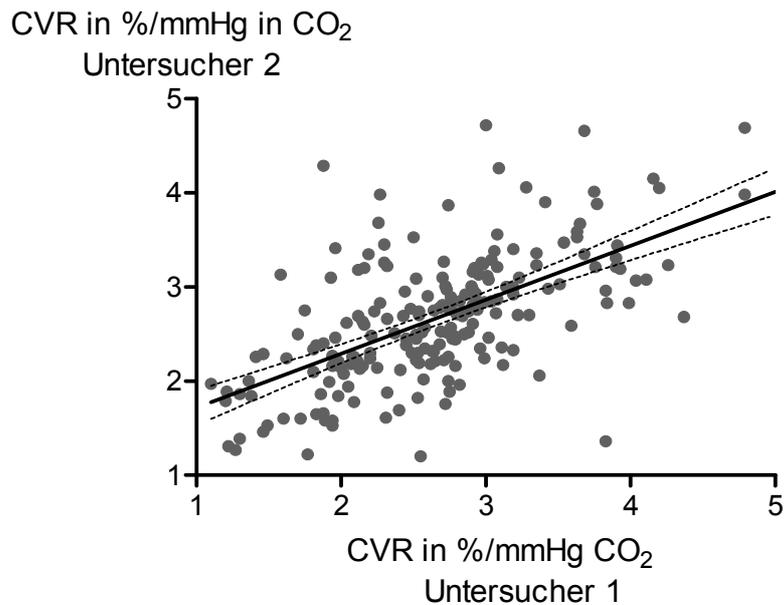
*Tab. 10 Korrelation der Blutfluss- und CO<sub>2</sub>-Wertepaare am jeweiligen Untersuchungstag im Vergleich der beiden Gruppen (SD)*

Untersuchungstag	Pearsonscher Korrelationskoeffizient Pravastatingruppe	Pearsonscher Korrelationskoeffizient Kontrollgruppe
Initial	0,93 (0,06)	0,94 (0,06)
Tag 1	0,95 (0,05)	0,86 (0,22)
Tag 3	0,95 (0,05)	0,93 (0,03)
Tag 7	0,95 (0,05)	0,93 (0,07)
Tag 14	0,94 (0,07)	0,91 (0,06)

Mit Werten zwischen 0,86 und 0,95 ist davon auszugehen, dass die Erhöhung des endexpiratorischen CO<sub>2</sub>-Gehalts auch eine Erhöhung der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit nach sich gezogen hat.

### 5.5.2 Korrelation der beiden Untersucher

Die Daten der beiden unabhängigen Untersucher korrelierten signifikant ( $p= 0,0001$ ). Der Pearsonschen Korrelationskoeffizient betrug im Mittel für die gesamte Datenauswertung 0,65 [95% KI: 0,56; 0,73] (siehe Abb. 21).



*Abb.21 Korrelation der CVR-Werte der beiden unabhängigen Untersucher im Mittel aller erhobenen Werte*

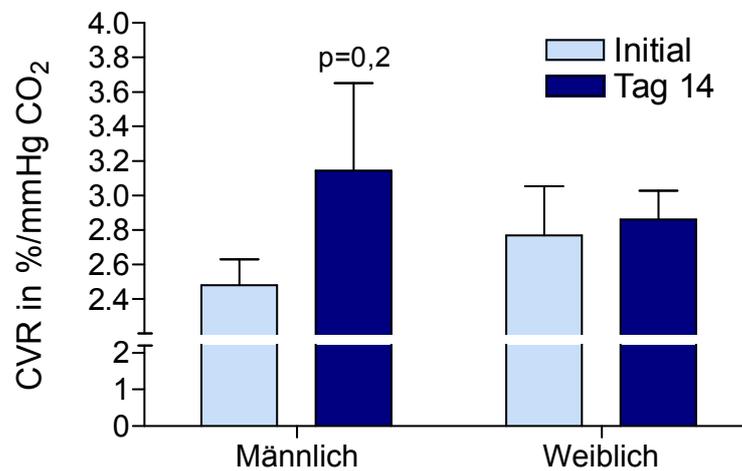
## 5.6 Einflüsse auf die CVR

Ob die zerebrovaskuläre Reservekapazität von Faktoren wie Geschlecht, Alter und Cholesterinspiegel abhängig ist und inwieweit diese Gegebenheiten die Vasoreaktivität beeinflussen, wurde mittels Korrelationsanalysen und t-Test analysiert.

### 5.6.1 Geschlechtervergleich

Da immer wieder Unterschiede der zerebralen Vasoreaktivität zwischen Männern und Frauen diskutiert werden (Gil-Nunez et al., 2003), wurde diese Beziehung auch am vorliegenden Probandenkollektiv untersucht. Um den Unterschied der zerebrovaskulären Vasoreaktivität zwischen den beiden Geschlechtern festzustellen, wurden die CVR-Werte der Frauen am initialen Untersuchungstag denen der Männer gegenübergestellt. Der t-Test zeigte in diesem Fall keinen Unterschied der CVR bezüglich des Geschlechts ( $p=0,18$ ). Die Verbesserung der CVR unter Statineinnahme war bei den Männern von 2,48 %/mmHg CO<sub>2</sub> [KI: 2,16; 2,84] auf 3,14

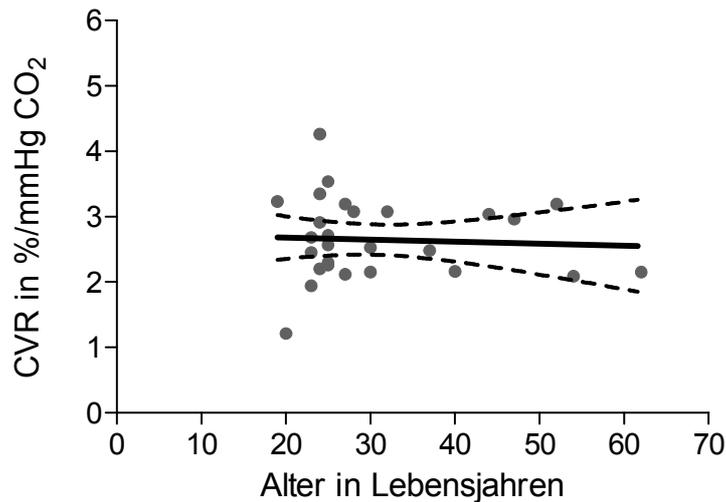
%/mmHg CO<sub>2</sub> [KI: 1,9; 4,3] etwas deutlicher ausgeprägt als bei den Frauen, bei denen der Anstieg von 2,76 %/mmHg CO<sub>2</sub> [KI:2, 2; 3,4] auf 2,86 %/mmHg CO<sub>2</sub> erfolgte [KI:2,5; 3,2]. Dieser Unterschied lag allerdings außerhalb des statistischen Signifikanzniveaus (p=0,2) (siehe Abb. 22).



*Abb. 22 Veränderung der CVR am initialen und am 14. Untersuchungstag im Mittel aller 30 Probanden in Gegenüberstellung der Geschlechter*

### 5.6.2 Alter

Dass die Vasoreaktivität nach Erreichen des Erwachsenenalters keine signifikanten Veränderungen mehr im Laufe des Lebens durchmacht, wurde bereits beschrieben (Dekoninck et al., 1975, 1977). In unserem gemischten Probandenkollektiv im Alter von 19 bis 62 Jahren ergab sich mit p=0,94 ebenfalls kein Hinweis auf eine Korrelation zwischen der CVR und dem Lebensalter (siehe Abb.23).



*Abb. 23 Korrelation zwischen Lebensalter und zerebrovaskulärer Reservekapazität aller 30 Probanden am initialen Untersuchungstag*

### 5.6.3 Cholesterinspiegel

Da Statine sehr potente Cholesterinsenker sind und außerdem die zerebrovaskuläre Reservekapazität erhöhen können, stellt sich die Frage, inwieweit die Höhe des Cholesterinspiegels mit der CVR korreliert. Im vorliegenden Probandenkollektiv wurden die Cholesterinwerte aller Personen am initialen Untersuchungstag mit den entsprechenden CVR-Werten in Korrelation gebracht. Es konnte dabei mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r=0,14$  kein Zusammenhang zwischen Höhe des Cholesterinwertes im Blut und der zerebralen Vasoreaktivität festgestellt werden ( $p=0,45$ ) (siehe Abb.24).

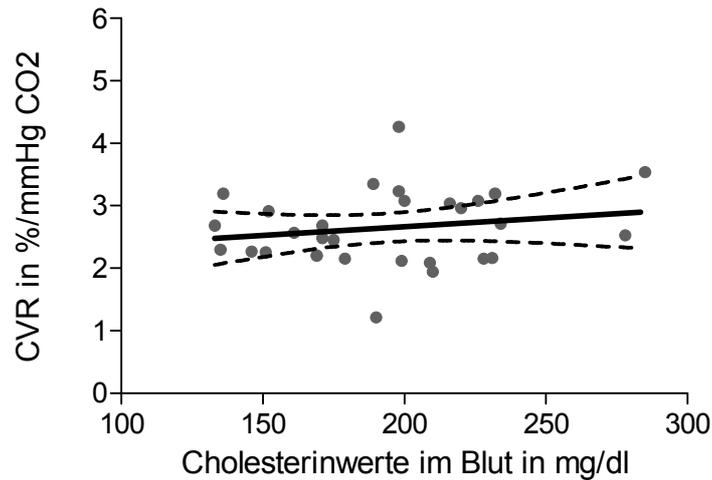


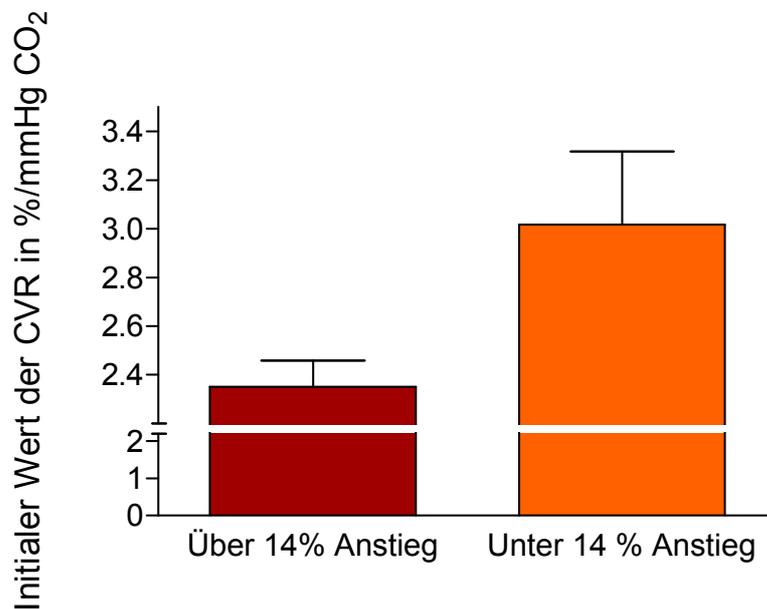
Abb. 24 Abhängigkeit der CVR vom Cholesterinspiegel im Mittel aller 30 Probanden am initialen Untersuchungstag

## 5.7 Sensitivität und Spezifität

Der relative Anstieg der zerebrovaskulären Reservekapazität von 14% im Mittel aller Probanden nach 14-tägiger Pravastatineinnahme weist statistische Signifikanz auf. Dabei ist zu beachten, dass bei einzelnen Probanden ein Anstieg der CVR um mehr als 14% erfolgte, während andere weniger als 14% aufwiesen. Um der Frage nachzugehen, inwiefern sich die Personen bezüglich ihrer Steigerungsfähigkeit der zerebrovaskulären Reservekapazität bei Statineinnahme unterscheiden, wurde die Pravastatingruppe aufgeteilt in Probanden, welche am 14. Behandlungstag einen mindestens 14%igen Anstieg der CVR aufwiesen und solche, bei denen der Anstieg unter 14% lag.

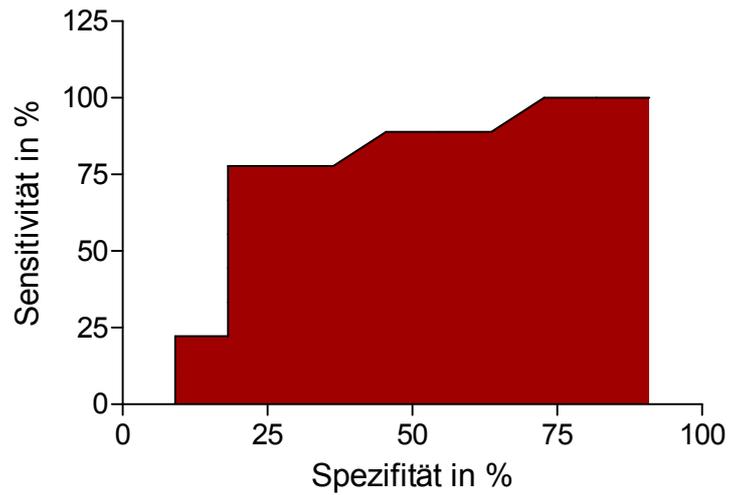
Interessanterweise zeigte die Subgruppenanalyse dieser beiden Teilgruppen einen signifikanten Unterschied in ihrem Ausgangswert der zerebrovaskulären Reservekapazität ( $p=0,002$ ). Bei den neun Probanden, welche einen wenigstens 14%igen Anstieg der CVR aufwiesen, betrug der Mittelwert der initialen Vasoreaktivität 2,02 %/mmHg CO<sub>2</sub> [95% KI: 2,3; 3,7] und lag damit signifikant niedriger als bei den übrigen elf Probanden mit 2,35 %/mmHg CO<sub>2</sub> [95% KI: 2,1;

2,6]. Abbildung 25 zeigt die graphische Darstellung der beiden Subgruppen in Bezug auf den initialen Wert der CVR.



*Abb.25 Subgruppenanalyse in der Pravastatingruppe mit einem Anstieg der CVR über und unter 14%*

Zur Beurteilung der diagnostischen Vorhersagekraft bezüglich der wahrscheinlichen Verbesserung der zerebrovaskulären Reservekapazität bezogen auf den Ausgangswert der CVR wurden ROC- („receiver operating characteristic“) Kurven ermittelt (Song et al., 1997; Chambless et al., 2005). Die ROC-Kurvenanalyse ergab einen Wert von 0,76 [95% KI: 0,53; 0,98] bei einem p-Wert von 0,05.



*Abb. 26 ROC-Kurvenanalyse der Subgruppe mit einem Anstieg von über 14% CVR am 14. Untersuchungstag in der Pravastatingruppe*

Wählt man den Grenzwert der zerebrovaskulären Reservekapazität bei 2,4 %/mmHg CO<sub>2</sub>, so beträgt die Sensitivität für den Anstieg der CVR bei Einnahme von Pravastatin 78% bei einer Spezifität von 82% (siehe „cut-off Tabelle“ im Anhang).

## **6. Diskussion**

### **6.1 Wirkung der Statine auf die CVR**

Die vorliegende Studie zeigt zum ersten Mal den positiven Einfluss eines Statins auf die zerebrovaskuläre Reservekapazität bei gesunden Erwachsenen.

Die Veränderung der zerebrovaskulären Reservekapazität erreichte bei 20 gesunden Probanden unter Einnahme von 40mg Pravastatin innerhalb 14. Tage statistische Signifikanz. Auch der relative Unterschied der CVR zwischen der initialen Untersuchung und dem Wert am 14. Untersuchungstag zeigte eine signifikante Zunahme.

#### **6.1.1. Zerebrovaskuläre Reservekapazität**

Unter der zerebrovaskulären Reservekapazität (CVR) versteht man eine Größe, mit deren Hilfe angegeben werden kann, wie sehr die Gehirndurchblutung, von Ruhebedingungen ausgehend, durch Stimulation ansteigen kann (Hamann et al., 2002).

##### **2.1.1.1 Stimulation der zerebralen Durchblutung**

Als Stimulus der Chemoregulation kann Acetazolamid (Diamox®), ein Carboanhydrasemmer, der den CO<sub>2</sub>-Abbau verhindert und damit eine Dilatation hervorruft, intravenös verabreicht werden. Diese Methode bewirkt bei gesunden Menschen 10 min. nach Acetazolamid-Gabe eine Erhöhung der Geschwindigkeit des zerebralen Blutflusses um 24.4 +/- 9,2 cm/sec. (Piepgras et al., 1991).

Als nicht-invasive Testverfahren sind der sog. Breath-Holding-Test (BHT) und der CO<sub>2</sub>-Inhalationstest vergleichbar (Markus et al., 1992). Beim BHT wird eine intraarterielle CO<sub>2</sub>-Erhöhung durch sekundenlanges Luftanhalten, sog. Apnoe-Phasen, erreicht. Dabei können verschieden lange Apnoe-Phasen mit unterschiedlich langen Pausen variiert werden (Stoll et al.,

1994). Der aus dem BHT resultierende Breath-Holding-Index (BHI) berechnet sich anhand der Blutflussgeschwindigkeiten während Apnoe ( $V_{\text{Apnoe}}$ ) und Ruhe ( $V_{\text{Ruhe}}$ ), sowie der Zeitdauer der Apnoe ( $t_{\text{Apnoe}}$ ) nach folgender Formel:

$$\text{BHI: } V_{\text{Apnoe}} / (V_{\text{Ruhe}} \times t_{\text{Apnoe}}) \quad (3)$$

Als Normwert gilt 1,2 +/- 0,6 (Markus et al., 1992).

Dieser Test wurde in klinischen Studien mehrfach angewandt und kontrovers diskutiert (Arjona et al. 2000 und 2005; Markus et al. 2001, Silvestrini et al. 2000, Cupini et al. 2001). Gegenüber dem BHT besitzt der CO<sub>2</sub>-Test einige Vorteile. Beim CO<sub>2</sub>-Test wird über eine Beatmungsmaske Gas mit einem CO<sub>2</sub>-Gehalt von mind. 4 Vol % über einen definierten Zeitraum bei normalem Atemzugvolumen und -frequenz eingeatmet. Die hieraus resultierende Hyperkapnie bewirkt eine Dilatation der Gefäße und damit einen Anstieg des zerebralen Blutflusses. Eingesetzt wird dieses Verfahren daher auch im intensivmedizinischen Bereich, um durch Änderungen der Gaszusammensetzung in der Atemluft bei beatmeten Patienten die zerebrovaskuläre Reservekapazität zu bestimmen (Suehiro et al., 2003).

Die Korrelation zwischen endexpiratorischem pCO<sub>2</sub> und zerebralen Blutfluß ist bei diesem Test hochsignifikant (p=0,0001) und linear. Die Messgröße des CO<sub>2</sub>-Testes, die zerebrovaskuläre Reservekapazität (CVR) ist ein stabiler Parameter, der zwischen den einzelnen Probanden nur geringe Schwankungen aufweist (Cigada et al. 2000).

### **2.1.1.2 Funktionsprüfungen**

Der relative Anstieg der mittleren zerebralen Blutflussgeschwindigkeit ( $\Delta V$ ), während der endexpiratorische CO<sub>2</sub>-Gehalt der Atemluft um 1 Vol% ansteigt, bezogen auf den Ruheausgangswert der zerebralen Blutflußgeschwindigkeit ( $V_{\text{normo}}$ ) ergibt die normierte CO<sub>2</sub>-Reaktivität (NCR) (Ringelstein et al., 1988).

$$\text{NCR: } \Delta V / V_{\text{normo}} \quad (4)$$

Der Normalwert der NCR liegt bei 24 +/- 5 %/Vol.% CO<sub>2</sub> (Widder et al. 1986). Um die Vol.% CO<sub>2</sub> in die gebräuchlichere Angabe mmHg umzuwandeln, geht der aktuelle Luftdruck P in Torr und die Höhe h des Messortes in Metern (m) nach folgender Gleichung in die Messung ein:

$$p\text{CO}_2 \text{ (mmHg)} = \text{Vol.\% CO}_2 \times (P - 0,08h - 47) \quad (5)$$

So entsprechen z.B. auf Meereshöhe 4 Vol.% CO<sub>2</sub> einem Druck von 29 mmHg und in München, gelegen auf 517 m und Luftdruckmittelwerten von 760 mmHg, sind 4 Vol.% CO<sub>2</sub> gleich 26,9 mmHg pCO<sub>2</sub>. In der Einheit %/mmHg CO<sub>2</sub> wird schließlich die zerebrovaskuläre Reservekapazität (CVR) angegeben.

Eine weitere Technik zur Bestimmung der CO<sub>2</sub>-Reaktivität wurde von Ringelstein et al. entwickelt. Die als Vasomotorenreserve (VMR) bezeichnete Größe gibt die erreichte prozentuale Änderung des CBF an. Die Berechnung erfolgt anhand des jeweils höchsten und niedrigsten Wertes der zerebralen Durchblutung folgendermaßen:

$$\text{VMR} = (V_{\text{max.}} - V_{\text{min.}} / V_{\text{normo}}) \times 100 \text{ (\%)} \quad (6)$$

Die Normwerte liegen bei 50 (+/-10) % (Ringelstein et al., 1988).

### **2.1.1.3 Physiologie der CO<sub>2</sub>-Reaktivität**

Die zerebrale Vasoreaktivität (CVR) weist in den beiden großen Stromgebieten der Arteriae cerebri mediae und der Arteriae cerebri posteriores keine signifikanten Unterschiede auf (Barrett et al., 2001). Zwischen Männern und Frauen besteht jedoch ein Unterschied der zerebrovaskulären Reservekapazität (Kastrup et al., 1997). So zeigen Frauen im Azetazolamid-Test eine höhere Vasoreaktivität als vergleichbare männliche Probanden (Karnik et al., 1996).

Bei weiblichen Personen zeigen sich Unterschiede, die auf einen hormonellen Einfluss hindeuten. So fällt der BHI bei postmenopausalen Frauen signifikant niedriger ( $0,89 \pm 0,3$  %/mmHg CO<sub>2</sub>) aus als bei Frauen vor der Menopause ( $1,59 \pm 0,3$  %/mmHg CO<sub>2</sub>) sowie bei jüngeren ( $1,34 \pm 0,5$  %/mmHg CO<sub>2</sub>) und älteren männlichen Personen ( $1,20 \pm 0,5$  %/mmHg CO<sub>2</sub>) (Matteis et al., 1998).

Männer weisen einen größeren Durchmesser der vorderen und mittleren Hirnarterie auf als Frauen (Muller et al., 1991). Bei jungen weiblichen Personen zeigte sich in der linken Arteria cerebri media eine höhere Ruhedurchblutung als auf der rechten Seite (Marinoni et al., 1998). Die zerebrovaskuläre Regulation scheint hormonabhängig zu sein, da Frauen nach der Menopause signifikant erniedrigte Werte für die zerebrovaskuläre Reservekapazität aufweisen (Matteis et al., 1998) und damit ein erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse.

Unter physischer Anstrengung haben jedoch gesunde ältere Personen ( $66,5 \pm 5$  Jahre) im Vergleich zu gesunden Jüngeren ( $29,4 \pm 4,7$  Jahre) eine signifikant höhere Gehirndurchblutung im Bezug auf den Blutdruck. Dies deutet darauf hin, dass die zerebrovaskuläre Autoreaktivität im Alter vermindert ist (Heckmann et al., 2003). Allein bei orthostatischem Stress, z.B. vom Sitzen zum Stehen, greifen die Regulationsprozesse im Alter nicht mehr so gut und die Pulserhöhung wirkt sich auf eine erhöhte zerebrale Durchblutung aus. Dies lässt sich mit der verminderten Compliance der Gefäße im Alter erklären (Narayanan et al., 2001). Im Kindesalter zwischen 3 und 6 Jahren erhöht sich die zerebrale Blutflussgeschwindigkeit signifikant (von  $687 \pm 85$  bis  $896 \pm 110$  ml/min), um sich später im Alter von 15 Jahren auf einen konstanten Wert von ca. 700 ml/min ( $p \leq 0,001$ ) einzupendeln. Hierbei konnte im Vergleich der Geschlechter kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Schoning et al., 1996).

Nach Inhalation des Rauches einer Zigarette (im Mittel 1,2 mg Nikotin) sinkt die CVR durch nikotininduzierte Vasokonstriktion signifikant ( $p=0,05$ ) ab. Nach 30 min. ist dieser Effekt nicht mehr vorhanden und die zerebrovaskuläre Reservekapazität wieder auf dem Ausgangswert vor Nikotineinfluss abgesunken (Terborg et al., 2002).

#### 2.1.1.4 Pathologie der CO<sub>2</sub>-Reaktivität

Im Vergleich mit gesunden Erwachsenen ist die zerebrovaskuläre Reservekapazität bei Menschen, die unter Bluthochdruck leiden, vermindert (Settakakis et al., 2003). Bei einem vorgeschalteten, den zerebralen Perfusionsdruck mindernden Strömungshindernis versucht die zerebrale Autoregulation durch Weitstellung der intrazerebralen Arteriolen die Hirndurchblutung aufrechtzuerhalten. Sie kann damit jedoch nicht mehr durch zusätzliche Dilatation auf Blutdruckabfälle reagieren. Folglich führt eine weitere Senkung des Blutdrucks zu einem Abfall der Hirndurchblutung (Widder et al., 2004). Liegen solche stenosierten Areale, einzeln oder multipel, in einer oder beiden Halsschlagadern (Arteriae carotides) vor, ist die zerebrovaskuläre Reservekapazität meist an den entsprechenden Stellen erniedrigt (Ringelstein et al., 1988). Ab einem Breath-Holding-Index (BHI) von 0,69 ist das Risiko für die Entwicklung von zerebralen Symptomen signifikant erhöht (Vernieri et al., 1999).

Für Patienten mit Karotisverschlüssen und erschöpfter zerebrovaskulärer Reservekapazität besteht ein deutlich erhöhtes Risiko eine transient ischämische Attacken (TIAs) oder einen Schlaganfall zu erleiden (Markus et al. 2001). Hingegen wird bei Patienten mit erniedrigtem zerebralen Blutfluss aufgrund von Stenosen der Arteria carotis kein erhöhtes Schlaganfallrisiko beobachtet, wenn die CVR im Normbereich ist (Kuroda et al., 2004). Sechs Monate nach erfolgreicher Operation eines Karotisverschlusses verbessert sich die CVR signifikant (Muller et al., 1992).

Dass sich die zerebrovaskuläre Reservekapazität nach Ischämie verringert, bestätigen Tierversuche. Nachdem eine Seite der Arteria carotis interna (ACI) künstlich über 60 min. verschlossen wurde, erniedrigte sich die CVR von 3,5 (+/-0,9) %/mmHg CO<sub>2</sub> vor der Okklusion auf <1%/mmHg pCO<sub>2</sub> danach. Nach dem vorübergehenden ischämischen Ereignis konnte in Bereichen mit stärker geschädigtem Gewebe eine CVR von 0,13 (+/- 0,47) %/mmHg CO<sub>2</sub> im Gegensatz zu 1.15 (+/- 0,44) %/mmHg CO<sub>2</sub> in wieder perfundierten Bereichen gemessen werden (Olah et al., 2000). Auch kleine, asymptotisch abgelaufene kortikale Infarkte gehen mit einer

signifikanten Erniedrigung der zerebrovaskulären Reservekapazität einher (Cupini et al., 2001). Unterstützend zu der vaskulären Entstehungstheorie der Migräne tritt während Migräneattacken eine signifikante ( $p=0,001$ ) Erniedrigung der  $\text{CO}_2$ -Reaktivität ein (Sivestrini et al., 1995).

### **6.1. Vasomotorenreserve**

Die absoluten und relativen Veränderungen der Vasomotorenreserve unter Statineinnahme zeigten nicht nur innerhalb der Pravastatingruppe statistische Signifikanz, sondern auch im direkten Gruppenvergleich. Dies ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass sich die Vasomotorenreserve unabhängig von der endexpiratorischen  $\text{CO}_2$ -Konzentration verändert. Im vorliegenden Fall diente die Beobachtung der Vasomotorenreserve lediglich dazu, die erhobenen Daten der zerebrovaskulären Reservekapazität zu überprüfen um eventuelle Fehler bei der Durchführung des  $\text{CO}_2$ -Testes zu eruieren. Im Nachhinein ist festzustellen, dass die Vasomotorenreserve, welche die tatsächliche,  $\text{CO}_2$  unabhängige Beschleunigung des zerebralen Blutflusses misst, auf Pravastatineinnahme stärkere Veränderungen zeigte als die  $\text{CO}_2$  abhängige Veränderung. Anhand dieser Ergebnisse kann vermutet werden, dass sich die statininduzierte Verbesserung der zerebralen Durchblutung nicht auf die  $\text{CO}_2$  vermittelte Vasodilatation beschränkt.

## **6.2 Einflüsse auf die CVR**

### **6.2.1 Geschlechtsabhängigkeit der CVR**

Wie seit langem bekannt ist, weist die zerebrale Durchblutung und  $\text{CO}_2$ -Reaktivität geschlechtsspezifische Unterschiede auf (Kastrup et al., 1997). In der vorliegenden Studie zeigten die Männer bei mit den Frauen vergleichbaren Ausgangswerten einen etwas höheren Anstieg der Vasoreaktivität unter Statineinnahme. Diese Beobachtung ließ sich statistisch nicht

verifizieren und bleibt nicht zuletzt aufgrund der geringen Datenmenge fraglich. Da die geschlechtsabhängigen Unterschiede der zerebralen Vasoreaktivität oft in Zusammenhang mit dem Hormonhaushalt gesehen werden, ist zu bedenken, dass die Frauen in der vorliegenden Studie nicht bezüglich des Eintretens der Menopause befragt wurden. Seit der BELLES-Studie (Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning) ist nicht sicher, ob postmenopausale Frauen mit kardiovaskulären Risikoprofil von einer Statintherapie profitieren. In dieser Studie konnte zwar eine Reduktion des LDL-Cholesterins bei besagter Risikogruppe bewirkt werden, aber weder unter hoch- noch niedrig dosierter Statintherapie schritt die Plaquebildung in den Koronarien geringer fort (Raggi et al., 2005). Der Vergleich mit einer Placebokontrollgruppe unterblieb in der BELLES-Studie, so dass die Unterschiede zwischen Männer und Frauen beim Ansprechen auf eine Statintherapie sowohl vor als auch nach der Menopause fraglich bleiben.

### **6.2.2 Altersabhängigkeit der CVR**

Dass im höheren Alter die Compliance der Gefäße durch einen verminderten Anteil elastischer Fasern und stärkeren Gefäßwandablagerungen abnimmt, ist bekannt (Heckmann et al., 2003) (Narayanan et al., 2001). Im vorliegenden Probandenkollektiv konnte kein Unterschied der zerebrovaskulären Reservekapazität in Bezug auf das Alter festgestellt werden. Diese Daten decken sich mit den Ergebnissen von Dekoninck et al., welcher die Vasoreaktivität im Erwachsenenalter als stabil beschreibt (Dekoninck et al., 1975, 1977).

### **6.2.3 Cholesterinspiegel**

Da die Blutentnahme der Probanden sowohl am initialen und als auch am 14. Untersuchungstag nicht nüchtern erfolgte, sondern die Stoffwechsellage der Probanden im normalen Alltag widerspiegelt, weisen die Cholesterinwerte der 30 Probanden eine große Variationsbreite auf. Eine Korrelation zwischen zerebrovaskulärer Reservekapazität und Cholesterinspiegel im Blut zeigte sich nicht, was die Vermutung bestärkt, dass der Einfluss der Statine auf die

Vasoreaktivität nicht von ihrer cholesterinsenkenden Wirkung abhängig ist. Vielmehr scheinen auch in dieser Studie die vieldiskutierten pleiotropen Effekte der CSE-Hemmer zur Verbesserung der zerebrovaskulären Reservekapazität geführt zu haben. Obwohl die Bestimmung des Cholesterinwertes weder nüchtern erfolgte, noch eine gezielte Analyse der verschiedenen Cholesterinuntergruppen unternommen wurde, sanken die Cholesterinspiegel der 20 Probanden in der Statingruppe nach 14-tägiger Pravastatineinnahme signifikant ab. Dies zeigt zum einen, dass Statine auch bei gesunden Personen die Cholesterinwerte suffizient senken. Zum anderen erfüllte es in diesem Fall den Zweck, die Compliance der Probanden zu überprüfen. Aufgrund des signifikanten Unterschieds zwischen initialem Untersuchungstag und Tag 14 ist davon auszugehen, dass alle Probanden der Statingruppe, wie verordnet, täglich 40mg Pravastatin einnahmen.

#### **6.2.4 Ausgangswert**

Da die zerebrovaskuläre Reservekapazität ein Wert von 6 %/mmHg CO<sub>2</sub> normalerweise nicht überschreitet, wird verständlich, dass Personen, welche initial bereits einen hohen CVR-Wert aufweisen, unter Statintherapie weniger Möglichkeiten haben mit der Vasoreaktivität anzusteigen. Hingegen ist bei denjenigen, die von einem niedrigen Initialwert ausgehen, ein starker relativer Anstieg der CVR möglich. In der durchgeführten Subgruppenanalyse stellte sich heraus, dass die Probanden, welche auf die zweiwöchige Pravastatintherapie mit einer Erhöhung der zerebrovaskulären Reservekapazität um wenigstens 14% reagierten, signifikant niedrigere Ausgangswerte aufwiesen als die Probanden mit geringer Verbesserung der CVR. Daraus kann geschlossen werden, dass für Personen mit initial hoher Vasoreaktivität eine nochmalige Verbesserung nach Statineinnahme kaum möglich ist. Dieser Sachverhalt ist insofern interessant, da im klinischen Einsatz gerade diejenigen Probanden mit geringer zerebrovaskulärer Reservekapazität von einem Anstieg derselben profitieren würden. Anhand der Höhe des CVR-

Wertes könnte eine Auswahl getroffen werden, für welche Personen Statine zur Primärprophylaxe von Nutzen sind.

In vorliegender Studie bewirkte die Einnahme von Pravastatin mit einer Sensitivität von 78% und einer Spezifität von 82% eine Verbesserung der zerebrovaskulären Reservekapazität, wenn initial ein CVR-Wert von 2,4%/mmHg CO<sub>2</sub> oder weniger vorlag. Dabei betrug der Wert für die Fläche unter der ROC-Kurve 0,76, was für die Vorhersagekraft eines diagnostischen Tests angemessen ist. Im Falle eines optimalen Testergebnisses liegt er bei 1, im Falle fehlender Vorhersagekraft bei 0,5 (Nagai et al., 2002) (Faraggi et al., 2002).

## **6.3 Methodik**

### **6.3.1 TCD**

Zur Messung der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit wurde die transkranielle Dopplersonographie (TCD) angewandt, da diese Methode nebenwirkungsarm, kostengünstig, beliebig wiederholbar und schnell durchzuführen ist (Shiogai et al., 2003). Die TCD ermöglicht zwar nicht eine so gute räumliche Auflösung, wie es mit fMRT oder anderen bildgebenden Verfahren wie der Single Photon Emissions Computertomographie (SPECT), der 133 Xenon-Injektions-Methode oder der Positrons Emissions Tomographie (PET) möglich ist, bei welchen mit Hilfe radioaktiv markierter Teilchen Aussagen über Blutverteilungen und deren Änderungen getroffen werden können. Jedoch erzielt die TCD die beste zeitliche Auflösung und ist nach heutigem Wissensstand ohne Strahlenbelastung durchzuführen. Aus diesem Grund wird sie für viele diagnostische Tests angewandt und erlaubt sogar durch die Messung der zerebrovaskulären Reservekapazität eine quantitative Evaluation der Pathophysiologie kognitiver Einbußen und deren Therapie bei vaskulärer Demenz (Shiogai et al., 2003).

### 6.3.2 CO<sub>2</sub>-Test

Die zerebrale Durchblutung wird sowohl mechanisch als auch chemisch reguliert. Da in dieser Studie die größtmögliche Reservekapazität bestimmt werden sollte, fiel die Wahl auf den CO<sub>2</sub>-Test, denn Levi et al. beschrieben, dass der zerebrale Blutfluss auf die NO-induzierte CO<sub>2</sub>-Stimulation am stärksten anspricht (Levi et al., 2003). Bei der Durchführung des CO<sub>2</sub>-Testes bewirkt das Einatmen von Carbogengas eine Erhöhung des pCO<sub>2</sub>, welches mittels Kapnometer direkt gemessen werden kann. Durch willkürliches Luftanhalten kann ein ähnlicher Effekt erreicht werden (Przybylowski et al., 2003). Hierbei ist allerdings eine Messung der CO<sub>2</sub>-Konzentration in der endexpiratorischen Atemluft nicht möglich. Dazu kommt, dass durch die hohe psycho-physische Anspannung meist gleichzeitig ein starker intrathorakaler Druck aufgebaut wird. Dies kann bewirken, dass die zerebrovaskuläre Reservekapazität über Blutdruck- und Blutströmungsveränderungen beeinflusst wird, ohne dass diese objektivierbar sind. Beim CO<sub>2</sub>-Test dagegen können die CO<sub>2</sub>-Konzentrationen der endexpiratorischen Atemluft über das Kapnometer zeitgleich zum Blutfluss in den entsprechenden zerebralen Gefäßen gemessen werden. Dadurch lässt sich zeigen, ob eine Erhöhung des zerebralen Blutflusses aufgrund veränderter CO<sub>2</sub>-Konzentrationen stattfindet oder auf anderem Wege, etwa aufgrund psycho-physischer Anspannung durch die Maskenatmung oder sonstiger mentaler Belastung des Probanden.

Bei der Durchführung des CO<sub>2</sub>-Testes können die Probanden durch willkürliches Steuern der Atmung in Frequenz und Tiefe unterschiedliche CO<sub>2</sub>-Konzentrationen in ihrer endexpiratorischen Atemluft erreichen. Der damit verbundene gefäßerweiternde Effekt ist also willkürlich beeinflussbar. Bei einem Versuchsaufbau, wie er in vorliegender Studie durchgeführt wurde, besteht jedoch über die Kontrolle mittels Kapnometer nicht die Gefahr dass durch diesen Effekt die Ergebnisse beeinflusst werden. Vielmehr konnten durch die parallele Aufzeichnung der Atemkurven die Untersuchungen, in denen nicht konstant Carbogengas geatmet wurde, erkannt und von der Wertung ausgeschlossen werden.

### **6.3.3 Bestimmung der CVR**

Die funktionelle Magnetresonanztomographie zeigt eine gute Korrelation zwischen CO<sub>2</sub>-Inhalation und folgender Gefäßdurchmessererhöhung, so dass der CO<sub>2</sub>-Test als geeignetes Mittel dazu dient, die Vasoreaktivität und damit die zerebrovaskuläre Reservekapazität zu bestimmen (Kastrup et al., 2001). Die Werte der CVR stimmen in fMRI-Ergebnissen sogar, mit funktionalen Einbußen, gut überein (Marshall et al., 2006).

## **6.4. Wahl des Zeit- und Dosisbereiches**

### **6.4.1 Zeitabhängigkeit**

Pravastatin wird im Stoffwechsel mit einer Eliminationshalbwertszeit von zwei Stunden schnell umgesetzt. Da die Wirkungen auf den Blutfluss auf Modulationen der Genexpression zurückzuführen sind, ist das Eintreten der vollständigen Wirkung nach einigen Tagen zu erwarten. Im vorliegenden Fall konnte nach einwöchiger Pravastatingabe bereits eine deutliche Verbesserung der zerebrovaskulären Reservekapazität beobachtet werden. Da sich nach einer weiteren Woche dieser Effekt nochmals verbessert hatte, ist nicht davon auszugehen, dass es sich um eine kurzzeitige Wirkung handelt. Ob sich die beobachteten Veränderungen der CVR unter Medikation auch über Jahre halten oder ob dieser spezielle Effekt ein Phänomen der Gewöhnung anzeigt, müsste in entsprechenden Zeiträumen untersucht werden. Nicht auszuschließen ist auch, dass sich die zerebrovaskuläre Reservekapazität nach Absetzen einer langjährigen Statinmedikation gegenüber dem ursprünglichen Ausgangswert verschlechtert. Bevor Statine bei gesunden Personen langfristig therapeutisch eingesetzt werden, sollte dies überprüft werden. Die vorliegenden Daten zeigen, dass nach 14-tägiger Einnahme kein derartiger Effekt zu beobachten ist. Vielmehr ist die Wirkung nach einwöchiger Nichteinnahme wieder vollständig abgeklungen und die zerebrovaskuläre Reservekapazität auf den Ausgangswert zurückgekehrt.

#### **6.4.2. Dosisabhängigkeit**

Ob mit 40 mg Pravastatin der beste therapeutische Effekt erzielt werden kann, muss angesichts der PROVE-IT-Studie (The Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction) in Frage gestellt werden. Dort zeigte 80mg Atorvastatin bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ein besseres Outcome als die Kontrollgruppe, welche 40mg Pravastatin erhielt. Ebenso konnte in der IDEAL-Studie (Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid lowering) gezeigt werden, dass 80mg gegenüber 20mg Simvastatin bei 8888 Patienten nach akutem Myokardinfarkt (MI) eine Risikoreduktion bewirkte (Pedersen et al., 2005). Allerdings wurden in beiden Studien Patientengruppen nach akuten Ereignissen beobachtet, welche bereits an einer fortgeschrittenen Erkrankung litten. Da diese Erkrankung mit Pathologien der endothelialen Funktion, der Koagulation und entzündlichen Veränderungen einhergeht, in welche die Statine regulierend eingreifen, bewirken höhere Dosen eine nochmalige Verbesserung der Situation (Ray et al., 2005). Ob allerdings auch zur Primärprophylaxe, wenn der pathologische Prozess noch nicht weit vorangeschritten ist, höhere Dosen als 40mg Pravastatin eine sichere Möglichkeit bieten das klinische Outcome zu verbessern, sollte als Fragestellung für weitere Studien herangezogen werden.

#### **6.5 Bedeutung der Statine im Klinischen Einsatz**

Bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie bewirkt der Einsatz von Statinen bereits nach drei Tagen eine signifikante Verbesserung der Endotheleigenschaften (John et al., 2005). Dieser Effekt lässt sich durch eine Kombinationstherapie mit Cholestyramin verstärken (Simons et al., 1998). Liegt eine kombinierte Hypercholesterinämie vor, verhilft die Einnahme von Statinen zu einer verbesserten vaskulären Reaktivität (Malik et al., 2001). Daher spricht sich die deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V. eindeutig für den Einsatz der Statintherapie im Hinblick auf die Reduktion der Mortalität und Morbidität der KHK aus (Weizel et al., 2005). Ebenso konnte bei

Patienten mit Bluthochdruck unter Statintherapie das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, signifikant gesenkt werden (Regrigny et al., 2000) und wie die Heart-Protection-Studie zeigte, profitieren Personen mit KHK, pAVK und Diabetes mellitus in hohem Masse von dieser Therapie (Collins et al., 2003). Das klinische Outcome nach einem Schlaganfall verbessert sich ebenfalls, wenn vor dem Ereignis bereits Statine eingenommen wurden (Cimino et al., 2005) (Moonis et al., 2004, 2005) (Elkind et al., 2005).

Wurde die Statinmedikation wenigstens eine Woche vor Carotis-Endarteriektomie begonnen, war die Inzidenz zerebrovaskulärer Ereignisse und die postoperative Mortalität im Vergleich ohne Statintherapie signifikant niedriger (McGirt et al., 2005), wodurch der neuroprotektive Effekt der Statine deutlich wird (Kennedy et al., 2005).

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) stieg die Vasodilatationsfähigkeit unter achtwöchiger Statineinnahme von 4,4% auf 7,6%. In der Kontrollgruppe, welche mit Enalapril behandelt wurde, war der Effekt geringer (4,3% auf 5,8%) (Esper et al., 2000). Ratten, welche bis zum siebten Lebensstag täglich Statine bekamen und dann künstlich eine Ischämie erlitten, zeigten nicht nur weniger histologische Veränderungen, sondern auch signifikant weniger Auffälligkeiten in Verhaltenstestungen als die unbehandelte Kontrollgruppe (Balduini et al., 2001). Bernick et al. konnte bei älteren Menschen nach langjähriger Statinbehandlung eine Reduktion der kognitiven Einbußen nachweisen (Bernick et al., 2005).

## **6.5 Im klinischen Einsatz**

Die vorliegende Studie zeigt, dass unabhängig des Cholesterinspiegels eine Behandlung mit Pravastatin bereits nach wenigen Tagen die Möglichkeit einer Verstärkung des zerebralen Blutflusses bei gesunden Männern wie Frauen positiv beeinflusst. Da die Statintherapie nicht ohne Nebenwirkung ist, muss allerdings die Balance zwischen Schaden und Nutzen in jedem einzelnen Fall geprüft werden. Mit den Komplikationen, die es beim therapeutischen Einsatz von Cerivastatin und dem darauf folgenden Zulassungsverbot gab, wurde deutlich, wie vorsichtig der

Einsatz von Statinen erfolgen sollte. Da diese Wirkstoffe in Signaltransduktionswege und Genexpression eingreifen, ist verständlich, dass nach plötzlichem Absetzen der Medikation ein sog. Rebound-Phänomen einsetzen kann (Endres et al., 2005). Bei Patienten mit KHK wurde nach plötzlichem Absetzen der Statintherapie ein Anstieg von Interleukin 6 und des CRPs beobachtet; dazu erhöhte sich auch die Rate kardiovaskulärer Ereignisse (Li et al., 2006). Da die Tabletteneinnahme mit Kosten, unerwünschten Arzneimittelwirkungen verbunden sind, sowie die regelmäßigen Einnahme vergessen werden kann, muss bei einem Teil der Patienten mit einem derartigen plötzlichen Absetzen der Therapie gerechnet werden. Trotz dieser Bedenken ist für Patienten mit koronarer Herzerkrankung der Einsatz von Statinen bis zu einem Zielwert des LDL-Cholesterins von derzeit 100mg/dl indiziert. Von einer weiteren Senkung über diesen Bereich hinaus scheinen einige Patienten zu profitieren, so dass die Entscheidung über Art und Dauer der Therapie individuell erfolgen sollte. Für Patienten mit erhöhtem Risiko für vaskuläre Ereignisse ist die Therapie mit Statinen unabhängig der Cholesterinwerte zu empfehlen (Laufs et al., 2004). Baigent et al. kommt in einer großen Metaanalyse zu dem eindeutigen Ergebnis, dass eine Absenkung der LDL-Cholesterinkonzentration pro 40 mg/dl, unabhängig von der Höhe der LDL-Cholesterinkonzentration vor der Behandlung, die Gesamtsterblichkeit um 12%, die koronare Sterblichkeit um 19% und die Häufigkeit des Schlaganfalls um 17% verringert (Baigent et al., 2005).

Anhand des CRPs könnten in Zukunft Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen ohne Hyperlipidämie identifiziert werden, die von einer Statintherapie profitieren würden (Koenig et al., 2005). Diese Thematik ist Gegenstand zahlreicher Studien und therapeutische Indikationen sind für den Einsatz von Statinen unabhängig des Lipidstatus im Bereich der Primärprophylaxe zu erwarten.

## **6.6 Einschränkungen der vorliegenden Daten**

### **6.6.1 Probanden**

Die vorliegenden Ergebnisse basieren auf den Daten einer sehr geringen Personenzahl (20 Probanden), daher kann keine sichere Aussage über die Veränderung der zerebrovaskulären Reservekapazität unter 40mg Pravastatin bei einem größeren Kollektiv getroffen werden. Des Weiteren wurde nicht erfasst, ob unter den 30 Probanden Personen mit bestimmten Risikoprofilen vertreten sind, wodurch die zerebrovaskuläre Reservekapazität und/oder deren Veränderungstendenzen beeinflusst sein könnten.

#### **6.6.1.1 Probandenrekrutierung**

Da sich die Probanden für die Teilnahme an der Studie, auf einen Aushang hin, freiwillig meldeten, ist davon auszugehen, dass ein Kollektiv entstand, welches nicht die Normalbevölkerung repräsentiert. Aufgrund der räumlichen Nähe und dem damit verbundenen geringeren Anfahrtsaufwand zu den Untersuchungen ist anzunehmen, dass Personen, die sich regelmäßig im Bereich des Klinikums rechts der Isar aufhalten, stärker vertreten sind als in der Allgemeinbevölkerung. Des Weiteren könnte der Anreiz einer finanziellen Entschädigung dazu beigetragen haben, dass nicht alle Einkommensklassen zu gleichen Teilen repräsentiert werden. Da die Teilnahme an der Studie freiwillig erfolgte, könnte bei einigen Probanden besonderes Interesse an den persönlichen Werten für Cholesterin und die zerebrovaskuläre Reservekapazität bestanden haben, welches durch familiäre Vorbelastung bezüglich Gefäßerkrankungen oder Cholesterinstoffwechselstörungen bedingt sein könnte. Diese Annahmen bleiben allesamt hypothetischer Natur, da in der vorliegenden Studie keine Daten in Bezug auf Herkunft, Einkommen und gesundheitlicher familiärer Vorbelastung der Probanden erhoben wurden. Aufgrund des geringen Umfangs der Gruppen wäre es nicht möglich gewesen alle Variablen so zu berücksichtigen, dass mit Sicherheit Aussagen über die Durchschnittsbevölkerung getroffen

werden könnten. Die so durch Zufall entstandenen Inhomogenitäten des Probandenkollektivs sind in der Pravastatin- wie in der Kontrollgruppe gleichermaßen gegeben, so dass die beiden Gruppen durchaus miteinander vergleichbar sind.

### **6.6.1.2 Gruppenbildung**

Die Kontrollgruppe wurde aufgrund der Annahme, dass die zerebrovaskuläre Reservekapazität nicht willentlich beeinflusst werden kann, ohne Randomisierung rekrutiert. Aus demselben Grund erhielten die Probanden auch kein Scheinmedikament (Placebo), vielmehr wussten sie, dass sie als Kontrolle in einer Arzneimittelstudie dienen. In der bisher veröffentlichten Literatur ist kein Placeboeffekt in Bezug auf die Veränderung der zerebrovaskulären Reservekapazität beschrieben. Aufgrund der Frage, ob sich bei häufiger Testung der CVR ein gewisser Lerneffekt einstellt und zur Objektivierung der Variationssbreite der CVR über 3 Wochen war die parallele Untersuchung einer Kontrollgruppe dennoch wichtig.

Im direkten Gruppenvergleich ließ sich hinsichtlich der Veränderung der zerebrovaskulären Reservekapazität während des untersuchten Zeitabschnittes kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen. Dies könnte insbesondere daran liegen, dass die beiden Gruppen unterschiedliche Fallzahlen aufwiesen und somit der direkte Vergleich erschwert wurde. Um Abhilfe zu schaffen, sollte in folgenden Studien darauf geachtet werden, dass die Kontrollgruppe die gleiche Probandenanzahl wie die Verumgruppe aufweist.

Bezüglich der erhobenen Daten wie Lebensalter, Männer- und Frauenanteil sowie Cholesterinspiegel sind die beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Da die Kontrollgruppe lediglich die Hälfte aller Probanden der Pravastatingruppe zählt, fallen die einzelnen Daten hier etwas stärker ins Gewicht.

### **6.6.2 CVR**

In vorliegender Studie konnte gezeigt werden, wie stabil sich die zerebrovaskuläre Reservekapazität über einen Zeitraum von 21 Tagen verhält. Des Weiteren ergab sich kein

Hinweis darauf, dass die CVR bei wiederholter Messung Veränderungen in eine bestimmte Richtung aufweist.

Da die zerebrovaskuläre Reservekapazität von verschiedenen Parametern und äußeren Gegebenheiten beeinflusst wird, stellt sich die Frage, inwieweit die in dieser Studie gemessene Veränderung der zerebrovaskulären Reservekapazität tatsächlich auf den Pravastatineinfluss zurückzuführen ist.

In dieser Studie wurde nicht beachtet, dass Fibrinogen und hsCRP als Risikofaktoren des Schlaganfalls Bedeutung haben (Woodward et al., 2005) und damit eventuell einen Einfluss auf die zerebrovaskuläre Reservekapazität ausüben. Auch der arterielle Hypertonus bringt Veränderungen der zerebrovaskulären Reservekapazität mit sich (Settakakis et al., 2003). Eventuelle Effekte dieser Parameter oder anderer Risikofaktoren, wie familiäre Vorbelastung oder Lebensstil einschließlich Rauch- und Essgewohnheiten der Probanden, sollten in zukünftigen Studien gesondert beachtet werden, um einen eventuellen Einfluss auf die zerebrovaskuläre Reservekapazität festzustellen.

### **6.6.3 Messung der CVR**

Die Messung des intrazerebralen Blutflusses mit Hilfe der transkraniellen Sonographie bietet große Vorteile. Nachteilig ist, dass durch die manuelle Steuerung der Ultraschallsondenposition die Bestimmung der optimalen Blutflussgeschwindigkeit nicht einheitlich erfolgen kann. So ist es bei Bewegungen des Probanden, nachdem die optimale Lage der Sonden gefunden und diese am Kopf befestigt waren, nicht ausgeschlossen, dass sich die Ultraschallsondenposition während der Untersuchung verändert und so nicht der optimale Blutfluss wiedergegeben wurde. Durch optimale Compliance der Probanden und geübte routinierte Untersucher konnte dieser Fehler so gering wie möglich gehalten werden.

Die Veränderungen der Atmung auf Hypoxie weist interindividuelle Unterschiede auf, welche mehr familiär als durch Trainingsbedingungen beeinflusst sind (Sheel et al., 2006). Diese

Tatsache lässt die Frage aufkommen, ob auch in der vorliegenden Studie die CO<sub>2</sub>-Toleranz der einzelnen Probanden Auswirkungen auf die Werte der zerebrovaskulären Reservekapazität hat und inwieweit sich die Datenlage ändert, wenn dieser Effekt in die Ergebnisse mit einberechnet wird. In Zukunft sollte die CO<sub>2</sub>-Toleranz der Probanden vor Durchführung des CO<sub>2</sub>-Testes bestimmt werden und in Korrelation der zugehörigen CVR-Werte gebracht werden.

In vorliegender Studie konnte in ein paar Fällen trotz optimaler Untersuchungsbedingungen nach CO<sub>2</sub>-Testung keine exakte Bestimmung der CO<sub>2</sub>-Reaktivität erfolgen. Dies ist zum Teil auf Schwierigkeiten der Probanden mit der Masken- und/oder Gasatmung zurückzuführen. Vereinzelt gelang es nicht, trotz mehrmaliger Wiederholung und detaillierter Anleitung des Probanden das Carbogengas so einzuatmen, dass sich der endexpiratorische CO<sub>2</sub>-Gehalt der Atemluft verminderte. Anzunehmen ist, dass die Probanden unwillkürlich hyperventilieren oder aufgrund ungenügender Abdichtung der Maske Raumluft geatmet wurde.

Zum anderen konnte, trotz suffizienter Carbogengasatmung, die zerebrovaskuläre Reservekapazität in seltenen Fällen nicht ermittelt werden, wenn die Ultraschallsonden aufgrund von Kopfbewegungen der Probanden im Verlauf der Untersuchung nicht gleichmäßig den Blutfluss der Arteriae cerebri mediae wiedergaben.

Um die Validität der Ergebnisse nicht durch derartige Fehler zu gefährden, gingen alle Untersuchungen mit unzuverlässigem CO<sub>2</sub>-Werten und/oder fraglichem Anstieg der Blutflussgeschwindigkeit nicht in die Auswertung ein.

#### **6.6.4 Auswertung**

Zur Gewinnung des CVR-Wertes wurden aus den während der Untersuchung aufgezeichneten Hüllkurven jeweils manuell Bereiche gewählt, in denen sich der zerebrale Blutfluss und die dazugehörige Atemkurve möglichst konstant verhielten. Dabei musste sich der Untersucher bei der Auswertung auf bestimmte Bereiche der Kurve festlegen, während die übrigen Kurvenbereiche nicht in das Endergebnis eingingen. So konnten auf der einen Seite die Teile der

Untersuchung ausgeschlossen werden, in welchen der Blutfluss der Arteriae cerebri mediae nicht optimal aufgezeichnet wurde und/oder der Proband nicht suffizient Carbogengas atmete. Auf der anderen Seite erfolgte die Auswahl des Kurvenbereiches nach der persönlichen Beurteilung des Untersuchers. Der CVR-Wert einer Untersuchung hängt somit stark vom jeweiligen Untersucher ab. Auf diese Weise könnte dem Untersucher der Fehler unterlaufen, erwartete oder erwünschte Daten zu erheben und so willkürlich das Endergebnis zu beeinflussen. Diesem Problem wurde begegnet, indem ein zweiter unabhängiger Untersucher die Hüllkurven, unwissend, um welchen Proband oder Pravastatineinnahmetag es sich handelte, auswertete. Es wäre denkbar, dass das Ergebnis ein und derselben Untersuchung von einem Untersucher zum anderen stark variiert. Im vorliegenden Fall korrelierten die Ergebnisse der Untersucher mit  $r=0,65$ , was die große Variabilität dieser Form von Datenerhebung widerspiegelt. Derzeit existiert noch kein computergestütztes Programm, welches die Möglichkeit bietet, allein anhand der über den gesamten Untersuchungsablauf aufgezeichneten Kurven die zerebrovaskuläre Reservekapazität zu berechnen. Um die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen, wäre es sinnvoll, die Wahl des Kurventeilbereichs computergesteuert ablaufen zu lassen, so dass die Erhebung der CVR-Werte unabhängig vom jeweiligen Untersucher erfolgt.

## **7 Zusammenfassung**

Wie in neueren Studien gezeigt, können Statine, vermutlich über Modulation der Genexpression, die Aktivierung der Stickstoffmonoxidase des Endothels und der Thrombozyten sowie über den Ausfall anderer Stoffwechselprodukte, die zerebrovaskuläre Reservekapazität erhöhen. In der klinischen Praxis könnte dies nicht nur bei symptomatischen Patienten die Auswirkungen eines Schlaganfalls deutlich vermindern, sondern auch bei Patienten mit entsprechendem Risikoprofil die Schlaganfallhäufigkeit und -größe herabsetzen. Ob eine prophylaktische Einnahme von Pravastatin tatsächlich auch bei gesunden Erwachsenen die zerebrale Vasoreaktivität erhöht, wurde in vorliegender klinischen Studie untersucht.

Durch mehrmalige Bestimmungen der zerebrovaskulären Reservekapazität vor, während, und nach täglicher Einnahme von 40mg Pravastatin konnte die Veränderung der CVR im zeitlichen Zusammenhang festgestellt werden. Zur Auswertung kam ein Kollektiv von 20 Probanden, welche über 14 Tage lang Pravastatin einnahmen. Als Kontrollgruppe dienten zehn Probanden mit ähnlicher Geschlechts- und Altersverteilung. Die zerebrovaskuläre Reservekapazität wurde initial am 1., 3., 7. und 14. Einnahme-Tag sowie eine Woche nach der letzten Medikation (Tag 21) mittels transkranieller Dopplersonographie und CO<sub>2</sub>-Test bestimmt.

Unter Pravastatinmedikation stieg die zerebrovaskuläre Reservekapazität signifikant an, während in der Kontrollgruppe keine signifikante Veränderung der CVR beobachtet werden konnte. Eine Woche nach Beendigung der Medikation hatte die CVR in beiden Gruppen das Ausgangsniveau wieder erreicht. Dabei wurde ab einem Ausgangswert der zerebrovaskulären Reservekapazität von 2,4 %/mmHg CO<sub>2</sub> für die Einnahme von Pravastatin eine Sensitivität von 78% bei einer Spezifität von 82% erreicht.

Für die klinische Praxis könnte dieses Ansprechen auf Statine nützlich sein, um bei gesunden Erwachsenen in Abhängigkeit ihrer zerebrovaskulären Reservekapazität kurz- und langfristig eine Verbesserung der Vasoreaktivität zu bewirken. Dabei ist die Untersuchung nicht-invasiv und das Präparat sehr gut verträglich. Mittels Bestimmung der zerebrovaskulären Reservekapazität im Verlauf könnte der Nutzen der Therapie jederzeit überwacht werden. In Zukunft könnten durch die Bestimmung der CVR und die prophylaktische Einnahme von Pravastatin einige durch Ischämie entstandene Gehirnschäden vermieden werden. Dabei scheinen besonders Patienten mit geringer zerebrovaskulären Reservekapazität von einer Statinmedikation zu profitieren.

## 8 Literaturverzeichnis

ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial.

Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT).

JAMA. 2002 Dec 18; 288(23):2998-3007.

Amarenco P.

Effect of statins in stroke prevention.

Curr Opin Lipidol. 2005 Dec; 16(6):614-8.

Amin-Hanjani S, Stagliano NE, Yamada M, Huang PI, Liao JK, Moskowitz MA.

Mevastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, reduces stroke damage and upregulates endothelial nitric oxide synthase in mice.

Stroke. 2001 Apr; 32(4):980-6.

Arjona A, Espino R, Perula de Torres LA.

Cerebrovascular reactivity by means of the breath holding index (voluntary apnea): the reliability of early repetition

Rev Neurol. 2000 Apr 1-15; 30(7):640-2.

Arjona A, Guardado-Santervas P, Serrano-castro P, Rubi-Callejon J, Alonso-Verdegay G.

Vasomotor reactivity through the voluntary apnea test can be measured without calculating the apnea index.

Neurologia. 2005 Dec; 20(10):674-7.

Aaslid R.

Visually evoked dynamic blood flow response of the human cerebral circulation.

Stroke. 1987 Jul-Aug; 18(4):771-5.

Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R.

Regressionsanalyse, Varianzanalyse. In „Multivariate Analysemethoden“

Springer Verlag , Berlin-Heidelberg 2005, 11. Auflage.

Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R, Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators.

Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins.

Lancet. 2005 Oct 8; 366(9493):1267-78. Epub 2005 Sep 27.

Balduini W, De Angelis V, Mazzoni E, Cimino M.

Simvastatin protects against long-lasting behavioral and morphological consequences of neonatal hypoxic/ischemic brain injury.

Stroke. 2001 Sep; 32(9):2185-91.

Barrett K, Ackermann R, Gahn G, Romero J, Candia M.  
Basilar and middle cerebral artery reserve: a comparative study using transcranial doppler and breath-holding techniques.  
Stroke. 2001; 32:2793-2796

Beaird SL.  
HMG-CoA reductase inhibitors: assessing differences in drug interactions and safety profiles.  
J Am Pharm Assoc (Wash). 2000 Sep-Oct;40(5):637-44.

Bedi A, Flaker GC.  
How do HMG-CoA reductase inhibitors prevent stroke?  
Am J Cardiovasc Drugs. 2002; 2(1):7-14.

Bernick C, Katz R, Smith NL, Rapp S, Bhadelia R, Carlson M, Kuller L, Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group.  
Statins and cognitive function in the elderly: the Cardiovascular Health Study.  
Neurology. 2005 Nov 8; 65(9):1388-94.

Bonita R, Beaglehole R, Asplund K.  
The worldwide problem of stroke.  
Curr Opin Neurol. 1994 Feb; 7(1):5-10.

Bonora E.  
The metabolic syndrome and cardiovascular disease.  
Ann Med. 2006;38(1):64-80.

Bortz J, Döring N.  
Hypothesenprüfende Untersuchungen. In "Forschungsmethoden und Evaluation"  
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York 1995, 2.Auflage.

Breckenkamp J, Sevdel J, Wagner M, Laaser U.  
Diabetes mellitus, smoking, alcohol drinking, hypercholesterolemia. Screening of these stroke risk factors?  
MMW Fortschr Med. 2002 Jul 11; 144(27-28):52.

Brys M, Brown CM, Marthol H, Franta R, Hilz MJ  
Dynamic cerebral autoregulation remains stable during physical challenge in healthy persons.  
Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003 Sep; 285(3):H1048-54.

Cannon RO 3<sup>rd</sup>.  
Potential mechanisms for the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelial dysfunction: the role of nitric oxide.  
Am J Cardiol. 1998 Nov 19; 82(10A):8S-10S.

Chambless LE, Diao G.  
Estimation of time-dependent area under the ROC curve for long-term risk prediction.  
Stat Med. 2005 Oct 11;

Chong PH.  
Lack of therapeutic interchangeability of HMG-CoA reductase inhibitors.  
Ann Pharmacother. 2002 Dec; 36(12):1907-17.

Chudzik W, Kaczorowska B, Chmielewski H, Przybyla M, Galka M.  
Statins and stroke  
Pol Merkuriusz Lek. 2005 Oct; 19(112):591-5.

Cigada M, Marzorati S, Tredici S, Iapichino G.  
Cerebral CO<sub>2</sub> vasoreactivity evaluation by transcranial Doppler ultrasound technique: a standardized methodology.  
Intensive Care Med. 2000 Jun; 26(6):729-32.

Cimino M, Balduini W, Carloni S, Gelosa P, Guerrini U, Tremoli E, Sironi L.  
Neuroprotective effect of simvastatin in stroke: a comparison between adult and neonatal rat models of cerebral ischemia.  
Neurotoxicology. 2005 Oct; 26(5):929-33. Epub 2005 May 31.

Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS investigators.  
Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial.  
Lancet. 2004 Aug 21-27;364(9435):685-96.

Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group.  
MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial.  
Lancet. 2003 Jun 14; 361(9374):2005-16.

Cupini LM, Diomedi M, Placidi F, Silvestrini M, Giacomini P.  
Cerebrovascular reactivity and subcortical infarctions.  
Arch Neurol. 2001 Apr; 58(4):577-81.

Dekoninck WJ, Collard M, Noel G.  
Cerebral vasoreactivity in senile dementia.  
Gerontology. 1977; 23(2):148-60.

Dekoninck WJ, Collard M, Jacquy J.  
Comparative study of cerebral vasoactivity in vascular sclerosis of the brain in elderly men.  
Stroke. 1975 Nov-Dec; 6(6):673-7.

Di Napoli M, Schwaninger M, Cappelli R, Ceccarelli E, Di Gianfilippo G, Donati C, Emsley HC, Forconi S, Hopkins SJ, Masotti L, Muir KW, Paciucci A, Papa F, Roncacci S, Sander D, Sander K, Smith CJ, Stefanini A, Weber D.  
Evaluation of C-reactive protein measurement for assessing the risk and prognosis in ischemic stroke: a statement for health care professionals from the CRP Pooling Project members.  
Stroke. 2005 Jun;36(6):1316-29. Epub 2005 May 5.

Doggrell SA.  
Relating statin therapy to C-reactive protein levels.  
Expert Opin Pharmacother. 2005 Aug;6(9):1597-600.

Dörner K.  
Fettstoffwechsel. In „Klinische Chemie und Hämatologie“  
Thieme Verlag, Stuttgart, 2001, 4. Auflage, 141-162.

Downs JR, Clearfield M, Tyroler HA, Whitney EJ, Kryer W, Langendorfer A, Zagrebelsky V, Weis S, Shapiro, Beere Pa, Gotto AM.  
Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TEXCAPS): additional perspectives on tolerability of long-term treatment with lovastatin.  
Am J Cardiol. 2001 May 1; 87(9):1074-9.

Elkind MS, Flint AC, Sciacca RR, Sacco RL.  
Lipid-lowering agent use at ischemic stroke onset is associated with decreased mortality.  
Neurology. 2005 Jul 26; 65(2):253-8.

Endres M, Laufs U, Huang Z, Nakamura T, Huang P, Moskowitz MA, Liao JK.  
Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase.  
Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 Jul 21; 95(15):8880-5.

Endres M.  
Statins and stroke.  
J Cereb Blood Flow Metab. 2005 Sep;25(9):1093-110.

Esper RJ, Machado R, Filarino J, Cacharron JL, Ingino CA, Garcia Guinazu CA, Bereziuk E, Bolano AL, Suarez DH.  
Endothelium-dependent responses in patients with hypercholesterolemic coronary artery disease under the effects of simvastatin and enalapril, either separately or combined.  
Am Heart J. 2000 Oct; 140(4):684-9.

Faraggi D, Reiser B.  
Estimation of the area under the ROC curve.  
Stat Med. 2002 Oct 30; 21(20):3093-106.

Field KM.  
Effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on high-sensitivity C-reactive protein levels.  
Pharmacotherapy. 2005 Oct;25(10):1365-77.

Gil-Nunez AC, Vivancos-Mora J.  
Women and strokes: specific therapy for female patients  
Rev Neurol. 2003 Nov 1-15; 37(9):849-59.

Heckmann JG, Brown CM, Cheregi M, Hilz MJ, Neundorfer B.  
Delayed cerebrovascular autoregulatory response to ergometer exercise in normotensive elderly humans.  
Cerebrovasc Dis. 2003; 16(4):423-9.

Guo K, Andres V, Walsh K.  
Nitric oxide-induced downregulation of Cdk2 activity and cyclin A gene transcription in vascular smooth muscle cells.  
Circulation. 1998 May 26;97(20):2066-72.

Hess DC, Demchuk AM, Brass LM, Yatsu FM.  
HMG-CoA reductase inhibitors (statins): a promising approach to stroke prevention.  
Neurology. 2000 Feb 22; 54(4):790-6.

Hilleman DE, Heineman SM, Foral PA.  
Pharmacoeconomic assessment of HMG-CoA reductase inhibitor therapy: an analysis based on the CURVES study.  
Pharmacotherapy. 2000 Jul; 20(7):819-22.

Hilz MJ, Stemper B, Heckmann JG, Neundorfer B.  
Mechanisms of cerebral autoregulation, assessment and interpretation by means of transcranial doppler sonography.  
Fortschr Neurol Psychiatr. 2000 Sep; 68(9):398-412.

Hsu HY, Wang PY, Chen YT, Sheu WH, Hu HH, Sheng WY.  
Changes in flow-mediated dilatation, cytokines and carotid arterial stenosis during aggressive atorvastatin treatment in normocholesterolemic patients.  
J Chin Med Assoc. 2005 Feb; 68(2):53-8.

Hüsler J, Zimmermann H.  
Parametrische Verfahren,  
In „Statistische Prinzipien für medizinische Projekte“,  
Hüsler J, Zimmermann H, Verlag Hans Huber,  
Bern 1996, 2. Auflage, 143-149.

Jialal I, Devaraj S.  
Inflammation and atherosclerosis: the value of the high-sensitivity C-reactive protein assay as a risk marker.  
Am J Clin Pathol. 2001 Dec;116 Suppl:S108-15

John S, Delles C, Jacobi J, Schlaich MP, Schneider M, Schmitz G, Schmieder RE.  
Rapid improvement of nitric oxide bioavailability after lipid-lowering therapy with cerivastatin within two weeks.  
J Am Coll Cardiol. 2001 Apr; 37(5):1351-8.

John S, Schneider MP, Delles C, Jacobi J, Schmieder RE.  
Lipid-independent effects of statins on endothelial function and bioavailability of nitric oxide in hypercholesterolemic patients.  
Am Heart J. 2005 Mar; 149(3):473.

Karnik R, Valentin A, Winkler WB, Khaffaf N, Donath P, Slany J.  
Sex-related differences in acetazolamide-induced cerebral vasomotor reactivity.  
Stroke. 1996 Jan;27(1):56-8.

Kastrup A, Kruger G, Neumann-Haefelin T, Moseley ME.  
Assessment of cerebrovascular reactivity with functional magnetic resonance imaging: comparison of CO<sub>2</sub> and breath holding.  
Magn Reson Imaging. 2001 Jan; 19(1):13-20.

Kastrup A, Neumann-Haefelin, Moseley ME, de Crespigny A.  
High speed diffusion magnetic resonance imaging of ischemia and spontaneous periinfarct spreading depression after thromboembolic stroke in the rat.  
J Cereb Blood Flow Metab. 2000 Dec; 20(12):1636-47.

- Kastrup A, Thomas C, Hartmann C, Schabet M.  
Sex dependency of cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity in normal subjects.  
Stroke. 1997 Dec;28(12):2353-6.
- Kennedy J, Quan H, Buchan AM, Ghali WA, Feasby TE.  
Statins are associated with better outcomes after carotid endarterectomy in symptomatic patients.  
Stroke. 2005 Oct; 36(10):2072-6. Epub 2005 Sep 22.
- Kinjo K, sato H, Sakata Y, Nakatani D, Mizuno H, Shimizu M, Nishino M, Ito H, Tanouchi J, Nanto S, Hori m, Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group.  
Relation of C-reactive protein and one-year survival after acute myocardial infarction with versus without statin therapy.  
Am J Cardiol. 2005 Sep 1;96(5):617-21.
- Kleemann R, Verschuren L, de Rooij BJ, Lindeman J, de Maat MM, Szalai AJ, Princen HM, Kooistra T.  
Evidence for anti-inflammatory activity of statins and PPAR $\alpha$  activators in human C-reactive protein transgenic mice in vivo and in cultured human hepatocytes in vitro.  
Blood. 2004 Jun 1;103(11):4188-94. Epub 2004 Feb 19.
- Klingelhofer J, Matzander G, Sander D, Schwarze J, Boecker H, Bischoff C.  
Assessment of functional hemispheric asymmetry by bilateral simultaneous cerebral blood flow velocity monitoring.  
J Cereb Blood Flow Metab. 1997 May; 17(5):577-85.
- Knopp RH.  
Drug treatment of lipid disorders.  
N Engl J Med. 1999 Aug 12; 341(7):498-511.
- Koenig W.  
Predicting risk and treatment benefit in atherosclerosis: the role of C-reactive protein.  
Int J Cardiol. 2005 Feb 15;98(2):199-206.
- Koga T, Shimada Y, Kuroda M, Tsujita Y, Hasegawa K, Yamazaki M.  
Tissue-selective inhibition of cholesterol synthesis in vivo by pravastatin sodium, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor.  
Biochim Biophys Acta. 1990 Jul 16; 1045(2):115-20.
- Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU.  
Incidence, etiology and long-term prognosis of stroke.  
Fortschr Neurol Psychiatr. 2002 Dec;70(12):657-62.
- Kostis JB, Rosen RC, Wilson AC.  
Central nervous system effects of HMG CoA reductase inhibitors: lovastatin and pravastatin on sleep and cognitive performance in patients with hypercholesterolemia.  
J Clin Pharmacol. 1994 Oct; 34(10):989
- Kuroda S, Shiga t, Ishikawa T, Houkin K, Narita T, Katoh C, Tamaki N, Iwasaki Y.  
Reduced blood flow and preserved vasoreactivity characterize oxygen hypometabolism due to incomplete infarction in occlusive carotid artery diseases.  
J Nucl Med. 2004 Jun;45(6):943-9.

Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, Bialik A, Fulton D, Lefler DJ, Sessa WC, Walsh K.  
The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals.  
Nat Med. 2000 Sep; 6(9):1004-10. Erratum in: Nat Med 2001 Jan; 7(1):129.

Laufs U, Endres M, Liao JK.  
Regulation of endothelial NO production by Rho GTPase  
Med Klin (Munich). 1999 Apr 15; 94(4):211-8.

Laufs U, Gertz K, Huang P, Nickening, Bohm M, Dirnagl U, Endres M.  
Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice.  
Stroke. 2000 Oct; 31(10):2442-9.

Laufs U, Liao JK, Bohm M.  
Lipid management with statins. The lower the better?  
Z Kardiol. 2004 Jan;93(1):4-9.

Lavi S, Egbarya R, Lavi R, Jacob G.  
Role of nitric oxide in the regulation of cerebral blood flow in humans: chemoregulation versus mechanoregulation.  
Circulation. 2003 Apr 15; 107(14):1901-5. Epub 2003 Mar 10.

Lennernas H, Fager G.  
Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors. Similarities and differences.  
Clin Pharmacokinet. 1997 May; 32(5):403-25.

Von der Leyen HE, Gibbon GH, Morishita R, Lewis NP, Zhang L, Nakajima M, Kaneda Y, Cooke JP, Dzau VJ.  
Gene therapy inhibiting neointimal vascular lesion: in vivo transfer of endothelial cell nitric oxide synthase gene.  
Proc Natl Acad Sci U S A. 1995 Feb 14; 92(4):1137-41.

Li JJ, Li YS, Chen J, Yang JQ.  
Rebound phenomenon of inflammatory response may be a major mechanism responsible for increased cardiovascular events after abrupt cessation of statin therapy.  
Med Hypotheses. 2006 Jan 12;

Liao JK.  
Statins: potent vascular anti-inflammatory agents.  
Int J Clin Pract Suppl. 2004 Oct ;( 143):41-8.

Liao JK.  
Clinical implications for statin pleiotropy.  
Curr Opin Lipidol. 2005 Dec; 16(6):624-629.

Lüllmann H., Mohr K, Wehling M.  
Endokrine Drüsen. In „Pharmakologie und Toxikologie“,  
Thieme Verlag Stuttgart – New York, 1999, 14. Auflage, 350

- Madden JA.  
The effect of carbon dioxide on cerebral arteries.  
*Pharmacol Ther.* 1993 Aug; 59(2):229-50.
- Malik J, Melenovsky V, Wichterle D, Haas T, Simek J, Ceska R, Hradec J.  
Both fenofibrate and atorvastatin improve vascular reactivity in combined hyperlipidaemia (fenofibrate versus atorvastatin trial--FAT).  
*Cardiovasc Res.* 2001 Nov; 52(2):290-8.
- Marinoni M, Ginanneschi A, Inzitari D, Mugnai S, Amaducci L.  
Sex-related differences in human cerebral hemodynamics.  
*Acta Neurol Scand.* 1998 May; 97(5):324-7.
- Markus HS.  
Transcranial Doppler ultrasound.  
*Br Med Bull.* 2000; 56(2):378-88.
- Markus H, Cullinane M.  
Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion.  
*Brain.* 2001 Mar; 124(Pt 3):457-67.
- Markus HS, Harrison MJ.  
Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus.  
*Stroke.* 1992 May; 23(5):668-73.
- Marshall RS, Krakauer JW, Matejovsky T, Zarahn E, Barnes A, Lazar RM, Hirsch J.  
Hemodynamic impairment as a stimulus for functional brain reorganization.  
*J Cereb Blood Flow Metab.* 2006 Jan 18;
- Matsumoto M, Einhaus D, Gold ES, Aderem A.  
Simvastatin augments lipopolysaccharide-induced proinflammatory responses in macrophages by differential regulation of the c-Fos and c-Jun transcription factors.  
*J Immunol.* 2004 Jun 15; 172(12):7377-84.
- Matteis M, Troisi E, Monaldo BC, Caltagirone C, Silvestrini M.  
Age and sex differences in cerebral hemodynamics: a transcranial Doppler study.  
*Stroke.* 1998 May; 29(5):963-7.
- McGirt MJ, Perler BA, Brooke BS, Woodworth GF, Coon A, Jain S, Buck D, Roseborough GS, Tamargo RJ, Heller J, Freischlag JA, Williams GM.  
3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors reduce the risk of perioperative stroke and mortality after carotid endarterectomy.  
*J Vasc Surg.* 2005 Nov; 42(5):829-36
- McKenney JM.  
Potential nontraditional applications of statins.  
*Ann Pharmacother.* 2003 Jul-Aug; 37(7-8):1063-71.

McTaggart F, Buckett L, Davidson R, Holdgate G, McCormick A, Schneck D, Smith G, Warwick M.

Preclinical and clinical pharmacology of Rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor.

Am J Cardiol. 2001 Mar 8; 87(5A):28B-32B.

Moonis M, Fisher M.

HMG CoA reductase inhibitors (statins): use in stroke prevention and outcome after stroke.

Expert Rev Neurother. 2004 Mar; 4(2):241-7.

Moonis M, Kane K, Schwiderski U, Sandage BW, Fisher M.

HMG-CoA reductase inhibitors improve acute ischemic stroke outcome.

Stroke. 2005 Jun; 36(6):1298-300. Epub 2005 May 5.

Morikawa S, Takabe W, Mataka c, Kanke T, Itoh T, Wada Y, Izumi A, Saito Y, Hamakubo T, Kodama T.

The effect of statins on mRNA levels of genes related to inflammation, coagulation, and vascular constriction in HUVEC. Human umbilical vein endothelial cells.

J Atheroscler Thromb. 2002;9(4):178-83.

Mueller HR.

Evaluation of vasomotor reactivity by transcranial Doppler and acetazolamide test before and after extracranial-intracranial bypass.

Stroke. 1992 Dec; 23(12):1840.

Muller HR, Brunholzl C, Radu EW, Buser M.

Sex and side differences of cerebral arterial caliber.

Neuroradiology. 1991; 33(3):212-6.

Murray CJ, Salomon JA, Mathers C.

A critical examination of summary measures of population health.

Bull World Health Organ. 2000; 78(8):981-94.

Nagai Y, Kitagawa K, Yamagami H, Kondo K, Hougaku H, Hori M, Matsumoto M.

Carotid artery intima-media thickness and plaques score for the risk assessment of stroke subtypes.

Ultrasound Med Biol. 2002; 28:1239-1243.

Narayanan K, Collins JJ, Hammer J, Mukai S, Lipsitz LA.

Predicting cerebral blood flow response to orthostatic stress from resting dynamics: effects of healthy aging.

Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2001 Sep; 281(3):R716-22.

Nishizato Y, Ieiri I, Suzuki H, Kimura M, Kawabata K, Hirota T, Takane H, Irie S, Kusuhara H, Urasaki Y, Urae A, Higuchi S, Otsubo K, Sugiyama Y.

Polymorphisms of OATP-C (SLC21A6) and OAT3 (SLC22A8) genes: consequences for pravastatin pharmacokinetics.

Clin Pharmacol Ther. 2003 Jun; 73(6):554-65.

No authors listed

Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)  
Lancet. 1994 Nov 19; 344(8934):1383-9.

No authors listed

Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group.  
N Engl J Med. 1998 Nov 5; 339(19):1349-57.

Novak V, Chowdhary A, Farrar B, Nagaraja H, Braun J, Kanard R, Novak P, Sliyka A.  
Altered cerebral vasoregulation in hypertension and stroke.  
Neurology. 2003 May 27; 60(10):1657-63.

O'Driscoll G, Green D, Taylor RR.

Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month.  
Circulation. 1997 Mar 4; 95(5):1126-31.

Olah L, Franke C, Schwindt W, Hoehn M.

CO(2) reactivity measured by perfusion MRI during transient focal cerebral ischemia in rats.  
Stroke. 2000 Sep; 31(9):2236-44.

Ong HT.

The statin studies: from targeting hypercholesterolaemia to targeting the high-risk patient.  
QJM. 2005 Aug; 98(8):599-614. Epub 2005 Jul 8.

Panerai RB, Moody M, Eames PJ, Potter JF

Cerebral blood flow velocity during mental activation: interpretation with different models of the passive pressure-velocity relationship.  
J Appl Physiol. 2005 Dec; 99(6):2352-62. Epub 2005 Aug 11.

Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Lersen ML, Bendixen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J; Incremental Decrease in End Point Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group.

High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial.  
JAMA. 2005 Nov 16;294(19):2437-45. Erratum in: JAMA. 2005 Dec 28;294(24):3092.

Piepgras A, Olteanu V, Durr G, Schmiedek P.

Hemodynamic monitoring in neuro-endovascular interventions.  
Bildgebung. 1991; 58(4):215-7.

Poeck, K., Hacke, W.

Zerebrale Durchblutungsstörungen. In „Neurologie“,  
Springer-Verlag, Heidelberg - New York, 2001, 11. Auflage, 190

Przybylowski T, Bangash MF, Reichmuth K, Morgan BJ, Skatrud JB, Dempsey JA.

Mechanisms of the cerebrovascular response to apnoea in humans.  
J Physiol. 2003 Apr 1; 548(Pt 1):323-32. Epub 2003 Feb 14.

- Quion JA, Jones PH.  
Clinical pharmacokinetics of pravastatin.  
Clin Pharmacokinet. 1994 Aug; 27(2):94-103.
- Raggi P, Davidson M, Callister TQ, Welty FK, Bachmann GA, Hecht H, Rumberger JA.  
Aggressive versus moderate lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic postmenopausal women: Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning (BELLES).  
Circulation. 2005 Jul 26; 112(4):563-71. Epub 2005 Jul 11.
- Ray KK, Cannon CP.  
Early time to benefit with intensive statin treatment: could it be the pleiotropic effects?  
Am J Cardiol. 2005 Sep 5; 96(5A):54F-60F.
- Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkins AM, Sacks FM, Jackson G, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators  
Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial.  
J Am Coll Cardiol. 2005 Oct 18; 46(8):1405-10.
- Regnigny O, Atkinson J, Capdeville-Atkinson C, Liminana P, Chillon JM.  
Effect of lovastatin on cerebral circulation in spontaneously hypertensive rats.  
Hypertension. 2000 May; 35(5):1105-10.
- Ridker PM.  
High-sensitivity C-reactive protein, inflammation, and cardiovascular risk: from concept to clinical practice to clinical benefit.  
Am Heart J. 2004 Jul;148(1 Suppl):S19-26.
- Rikitake Y, Kim HH, Huang Z, Seto M, Yano K, Asano T, Moskowitz MA, Liao JK.  
Inhibition of Rho kinase (ROCK) leads to increased cerebral blood flow and stroke protection.  
Stroke. 2005 Oct; 36(10):2251-7. Epub 2005 Sep 1.
- Rikitake Y, Liao JK.  
Rho GTPases, statins, and nitric oxide.  
Circ Res. 2005 Dec 9; 97(12):1232-5.
- Ringelstein EB, Weiller C, Weckesser M, Weckesser S.  
Cerebral vasomotor reactivity is significantly reduced in low-flow as compared to thromboembolic infarctions: the key role of the circle of Willis.  
J Neurol Sci. 1994 Jan; 121(1):103-9.
- Ringelstein EB, Van Eyck S, Mertens I.  
Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: comparison of CO<sub>2</sub> to acetazolamide.  
J Cereb Blood Flow Metab. 1992 Jan; 12(1):162-8.
- Ringelstein EB, Kahlscheuer B, Niggemeyer E, Otis SM.  
Transcranial Doppler sonography: anatomical landmarks and normal velocity values.  
Ultrasound Med Biol. 1990; 16(8):745-61.
- Ringelstein EB, Sievers C, Ecker S, Schneider PA, Otis SM:

Noninvasive assessment of CO<sub>2</sub>-induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal carotid artery occlusions.  
Stroke. 1988 Aug; 19(8):963-9.

Ringelstein EB, Zeumer H, Poeck K.  
Non-invasive diagnosis of intracranial lesions in the vertebrobasilar system. A comparison of Doppler sonographic and angiographic findings.  
Stroke. 1985 Sep-Oct; 16(5):848-55.

Ringelstein EB, Richert f, Bardos S, Minale C, Alsukun M, Zeplin H, Schondube F, Zeumer H, Messmer B.  
Transcranial sonographic monitoring of the blood flow of the middle cerebral artery in recanalizing operations of the extracranial internal carotid artery.  
Nervenarzt. 1985 Aug; 56(8):423-30.

Ringelstein EB, Zeumer H, Korbmacher G, Wulfinghoff F.  
Transcranial Doppler sonography of the brain-supplying arteries: non-traumatic diagnosis of stenoses and occlusions of the carotid siphon and the middle cerebral artery.  
Nervenarzt. 1985 Jun; 56(6):296-306.

Ronney PD, Haslam BD, Rhys NO.  
Front propagation rates in randomly stirred media.  
Phys Rev Lett. 1995 May 8; 74(19):3804-3807.

Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, Redgrave JN, Bull LM, Welch SJ, Cuthbertson FC, Binney LE, Gutnikov SA, Anslow P, Banning AP, Mant D, Mehta Z, Oxford Vascular Study  
Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study).  
Lancet. 2005 Nov 19; 366(9499):1773-83.

Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E.  
The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators.  
N Engl J Med. 1996 Oct 3; 335(14):1001-9.

Saheki A, Terasaki T, Tamai I, Tsuji A.  
In vivo and in vitro blood-brain barrier transport of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors.  
Pharm Res. 1994 Feb; 11(2):305-11.

Sawada N, Itoh H, Nakao K.  
Novel actions of HMG-CoA reductase inhibitors (statins)--vascular and cerebral protection through inhibition of small GTPase Rho  
Nippon Rinsho. 2001 Dec; 59(12):2470-5.

Scheen AJ.  
Clinical study of the month. Premature interruption of ASCOT and CARDS clinical trials of cardiovascular prevention with atorvastatin in patients with arterial hypertension or diabetes mellitus: compromise between ethics and statistics in evidence-based medicine  
Rev Med Liege. 2003 Sep;58(9):585-90.

Schoning M, Niemann G, Hartig B.

Transcranial color duplex sonography of basal cerebral arteries: reference data of flow velocities from childhood to adulthood.

Neuropediatrics. 1996 Oct; 27(5):249-55.

Schoning M, Hartig B.

Age dependence of total cerebral blood flow volume from childhood to adulthood.

J Cereb Blood Flow Metab. 1996 Sep; 16(5):827-33.

Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive CHolesterol Mowering (MIRACL) Study Investigators.

Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial.

JAMA. 2001 Apr 4; 285(13):1711-8.

Settakris G, Pall D, Molnar C, Bereczki D, Csiba L, Fulesdi B.

Cerebrovascular reactivity in hypertensive and healthy adolescents: TCD with vasodilatory challenge.

J Neuroimaging. 2003 Apr; 13(2):106-12.

Sheel AW, Koehle MS, Guenette JA, Foster GE, Sporer BC, Diep TT, McKenzie DC.

HUMAN VENTILATORY RESPONSIVENESS TO HYPOXIA IS UNRELATED TO MAXIMAL AEROBIC CAPACITY.

J Appl Physiol. 2006 Jan 12;

Sheperd J.

Preventing coronary artery disease in the West of Scotland: implications for primary prevention.

Am J Cardiol. 1998 Nov 26;82(10B):57T-59T.

Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, MCKillop JH, Packard CJ.

Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group.

N Engl J Med. 1995 Nov 16; 333(20):1301-7.

Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG, PROSPER study group. PROSpective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk.

Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial.

Lancet. 2002 Nov 23; 360(9346):1623-30.

Shiogai T, Koshimura U, Uebo C, Makino M, Mizuno T, Nakajima K.

Acetazolamide vasoreactivity in persistent vegetative state and vascular dementia evaluated by transcranial harmonic perfusion imaging and Doppler sonography.

Acta Neurochir Suppl. 2003; 87:63-9.

- Shiogai T, Koshimura M, Murata Y, Nomura H, Doi A, Makino M, Mizuno T, Nakajima K, Furuhata H.  
Acetazolamide vasoreactivity evaluated by transcranial harmonic perfusion imaging: relationship with transcranial Doppler sonography and dynamic CT.  
*Acta Neurochir Suppl.* 2003;86:57-62.
- Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, Passatelli F, Troisi E, Caltagirone C.  
Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis.  
*JAMA.* 2000 Apr 26; 283(16):2122-7.
- Silvestrini M, Verzieri F, Pasqualetti P.  
Blood pressure levels and risk of stroke in elderly patients  
*JAMA.* 2000 Aug 23; 284(8):959-60.
- Silvestrini M, Cupini LM, Troisi E, Matteis M, Bernardi G.  
Estimation of cerebrovascular reactivity in migraine without aura.  
*Stroke.* 1995 Jan; 26(1):81-3.
- Simons LA, Sullivan D, Simons J, Celermajer DS.  
Effects of atorvastatin monotherapy and simvastatin plus cholestyramine on arterial endothelial function in patients with severe primary hypercholesterolaemia.  
*Atherosclerosis.* 1998 Mar; 137(1):197-203.
- Song HH.  
Analysis of correlated ROC areas in diagnostic testing.  
*Biometrics.* 1997 Mar;53(1):370-82.
- Sparing R, Sellhaus B, Noth J, Block F.  
Rhabdomyolysis following cerivastatin monotherapy--implications for therapy with HMG-CoA reductase inhibitors  
*Nervenarzt.* 2003 Feb; 74(2):167-71.
- Statistisches Bundesamt  
Eisenmenger M.: "Nach der Sterbetafel holen Männer bei Lebenserwartung auf"  
Pressemitteilung vom 2. September 2005  
Rübenach S.: „Erkrankungen des Kreislaufsystems weiterhin Haupttodesursache“  
Pressemitteilung vom 5. Oktober 2005
- Stoll M, Hamann GF.  
Cerebrovascular reserve capacity  
*Nervenarzt.* 2002 Aug; 73(8):711-8.
- Stoll M, Treib J, Hamann G, Jost V, Argyrolulu RB, Haass A.  
The value of various transcranial color doppler tests for determining cerebrovascular reserve capacity  
*Ultraschall Med.* 1994 Oct; 15(5):243-7.
- Suehiro E, Ueda Y, Wei EP, Kontos HA, Pöylischock JT.  
Posttraumatic hypothermia followed by slow rewarming protects the cerebral microcirculation.  
*J Neurotrauma.* 2003 Apr; 20(4):381-90.

- Takemoto M, Liao JK.  
Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors.  
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001 Nov; 21(11):1712-9.
- Terborg C, Bramer S, Weiller C, Rother J.  
Short-term effect of cigarette smoking on CO(2)-induced vasomotor reactivity in man: a study with near-infrared spectroscopy and tanscranial Doppler sonography.  
J Neurol Sci. 2002 Dec 15; 205(1):15-20.
- Tikhonoff V, Caviglia E, Mazza A, Scarpa R, ThiJs L, Pessina AC, Staessen JA.  
Low-density lipoprotein cholesterol and mortality in older people.  
J Am Geriatr Soc. 2005 Dec; 53(12):2159-64.
- Vaughan CJ, Delanty N.  
Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke.  
Stroke. 1999 Sep; 30(9):1969-73.
- Vaughan CJ, Delanty N, Basson CT.  
Statin therapy and stroke prevention.  
Curr Opin Cardiol. 2001 Jul; 16(4):219-24.
- Vaughan CJ, Delanty N, Basson CT.  
Do statins afford neuroprotection in patients with cerebral ischaemia and stroke?  
CNS Drugs. 2001; 15(8):589-96.
- Vermes A, Vermes I.  
Genetic polymorphisms in cytochrome P450 enzymes: effect on efficacy and tolerability of HMG-CoA reductase inhibitors.  
Am J Cardiovasc Drugs. 2004; 4(4):247-55.
- Vivancos-Mora J, Gil-Nunez AC.  
Lipids and stroke: the opportunity of lipid-lowering treatment.  
Cerebrovasc Dis. 2005;20 Suppl 2:53-67. Epub 2005 Dec 2.
- Weizel A.  
Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V. zum „Nutzen von Lipidsenkern im Rahmen der Sekundärprävention“ 2005
- White HD, Simes RJ, Anderson NE, Hankey GJ, Watson JD, Hunt D, Colquhoun DM, Glasziou P, MacMahon S, Kirby AC, West MJ, Tonkin AM.  
Pravastatin therapy and the risk of stroke.  
N Engl J Med. 2000 Aug 3; 343(5):317-26.
- Widder B.  
Transkutane Blutflussmessung. In „Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien“, Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg, 1995, 4. Auflage, 55-63.

Widder B, Paulat K, Hackspacher J, Mayr E.  
Transcranial Doppler CO<sub>2</sub> test for the detection of hemodynamically critical carotid artery stenoses and occlusions.  
Eur Arch Psychiatry Neurol Sci. 1986; 236(3):162-8.

Widder B, Görtler M.  
Zerebrovaskuläre Reservekapazität. In „Doppler- und Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien“, Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg, 2004, 6. Auflage, 155.

Wolfrum S, Jensen KS, Liao JK.  
Endothelium-dependent effects of statins.  
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003 May 1;23(5):729-36. Epub 2003 Feb 27.

Woodward M, Lowe GD, Campbell DJ, Colman S, Rumley A, Chalmers J, Neal BC, Patel A, Jenkins AJ, Kemp BE, McMahon SW.  
Associations of inflammatory and hemostatic variables with the risk of recurrent stroke.  
Stroke. 2005 Oct; 36(10):2143-7. Epub 2005 Sep 8.

Zhang L, Zhang ZG, Ding GL, Jiang Q, Liu X, Meng H, Hozeska A, Zhang C, Li L, Morris D, Zhang RL, Lu M, Chopp M.  
Multitargeted effects of statin-enhanced thrombolytic therapy for stroke with recombinant human tissue-type plasminogen activator in the rat.  
Circulation. 2005 Nov 29; 112(22):3486-94.

Zimmermann C, Haberl RL.  
L-arginine improves diminished cerebral CO<sub>2</sub> reactivity in patients.  
Stroke. 2003 Mar; 34(3):643-7. Epub 2003 Feb 20.

## **9. Abbildungsverzeichnis**

### **9.1 Tabellen**

Tabelle 1: Lipoproteinenzusammensetzung

Tabelle 2: Cholesterinreferenzwerte

Tabelle 3: Pharmakologische Daten ausgewählter CSE-Hemmer

Tabelle 4: Zusammensetzung der 30 Probanden des gesamten Probandenkollektivs

Tabelle 5: CO<sub>2</sub>-Werte und Geschwindigkeiten der MCA während des CO<sub>2</sub>-Testes am initialen Untersuchungstag in den beiden Gruppen

Tabelle 6: Ergebnisse der jeweiligen Untersuchungstage in der Pravastatingruppe

Tabelle 7: Ergebnisse der jeweiligen Untersuchungstage in der Kontrollgruppe

Tabelle 8: Vergleich der Ausgangswerte in der Pravastatin- und Kontrollgruppe

Tabelle 9: Vergleich der Vasomotorenreserve in beiden Gruppen am jeweiligen Untersuchungstag

Tabelle 10: Korrelation der Blutfluss- und CO<sub>2</sub>-Wertepaare am jeweiligen Untersuchungstag im Vergleich der beiden Gruppen

### **9.2 Abbildungen**

Abbildung 1: Schematische Darstellung verschiedener Anastomosen der arteriellen Gehirnversorgung

Abbildung 2: Regulation der zerebralen Durchblutung in Abhängigkeit vom arteriellen CO<sub>2</sub>

Abbildung 3: Kaskade der Reaktionen im Ablauf einer ischämischen Schädigung

Abbildung 4: Achsen des Dopplerschallstrahls

Abbildung 5: chemischer Aufbau von Cholesterin

Abbildung 6: bio-chemisches Schema des Cholesterinaufbaus

Abbildung 7: Schema der Schritte vom Acetyl-CoA zum Cholesterin

Abbildung 8: molekularer Aufbau von Lovastatin, Simvastatin und Pravastatin

Abbildung 9: Während der Untersuchung

Abbildung 10: Hüllkurve eines CO<sub>2</sub>-Testes

Abbildung 11: CO<sub>2</sub>-Werte und Geschwindigkeiten der MCA während des CO<sub>2</sub>-Testes am initialen Untersuchungstag im Mittel aller 30 Probanden

Abbildung 12: CVR an allen Untersuchungstagen in der Pravastatingruppe

Abbildung 13: Relative Veränderung der CVR an jedem Untersuchungstag in der Pravastatingruppe

Abbildung 14: CVR der einzelnen Untersuchungstage in der Kontrollgruppe

Abbildung 15: Relative Veränderung der CVR an jedem einzelnen Untersuchungstag in der Kontrollgruppe

Abbildung 16: Veränderungen der CVR am jeweiligen Untersuchungstag in Gegenüberstellung der beiden Gruppen

Abbildung 17: Vergleich der VMR am jeweiligen Untersuchungstag in beiden Gruppen

Abbildung 18: Vergleich der relativen Veränderung der VMR am jeweiligen Untersuchungstag in beiden Gruppen

Abbildung 19: Korrelationsanalyse CVR und VMR im Mittel aller 30 Probanden

Abbildung 20: Veränderungen des Cholesterinspiegels am ersten und 14. Untersuchungstag im Vergleich beider Gruppen

Abbildung 21: Korrelation der CVR-Werte der beiden unabhängigen Untersucher im Mittel aller erhobenen Werte

Abbildung 22: Veränderung der CVR am initialen und am 14. Untersuchungstag im Mittel aller 30 Probanden in Gegenüberstellung der Geschlechter

Abbildung 23: Korrelation zwischen Lebensalter und zerebrovaskulärer Reservekapazität aller 30 Probanden am initialen Untersuchungstag

Abbildung 24: Abhängigkeit der CVR vom Cholesterinspiegel im Mittel aller 30 Probanden am initialen Untersuchungstag

Abbildung 25: Subgruppenanalyse in der Pravastatingruppe mit einem Anstieg der CVR über und unter 14%

Abbildung 26: ROC-Kurvenanalyse der Subgruppe mit einem Anstieg von über 14% CVR am 14. Untersuchungstag in der Pravastatingruppe

## 10. Abkürzungen

ANOVA:	Analysis of Variance (Univariate Varianzanalyse)
BHI:	Breath-Holding-Index
BHT:	Breath-Holding-Test
bzw.:	beziehungsweise
Ca <sup>++</sup> :	Calcium
CBF:	cerebral blood flow (Zerebraler Blutfluß)
CBFV:	cerebral blood flow velocity (Zerebrale Blutflußgeschwindigkeit)
CI:	Confidence Intervall (Konfidenz Intervall)
CSE:	Cholesterinsyntheseenzym
CO <sub>2</sub> :	Kohlenstoffdioxid
CVR:	cerebral vascular capacity (Zerebrovaskuläre Reservekapazität)
d:	lat.: dies (der Tag)
dl:	Deziliter
eNOS:	endotheliale Stickstoffmonoxid Synthetase
fMRT:	funktionelle Magnetresonanztomographie
g:	Gramm
Gamma-GT	Glutamyltranspeptidase
GPT	Glutamatpyruvattransaminase
GOT	Glutamatoxalacetattransaminase
H <sup>+</sup> :	Wasserstoffion
HDL:	high density lipoprotein
HMG:	3-Hydroxy-3-Methyl-Guanyl
hsCRP	high-sensitive C-reaktives Proteins (hochsensitives C-reaktives Protein)

ICA:	internal carotid artery (Arteria carotis interna)
IDL:	intermediate density lipoprotein
i. v.:	intravenös
K+:	Kalium
KHK:	koronare Herzkrankheit
LDL:	low density lipoprotein
m:	Meter
MCA:	media cerebral artery (Arteria cerebri media)
MI:	myocardial infarction (Myokard Infarkt)
min.:	Minute
mind.:	mindestens
ml:	Milliliter
Na+:	Natrium
NCR:	normierte CO <sub>2</sub> -Reaktivität
NO:	Stickstoffmonoxid
NOS:	Stickstoffmonoxid Synthetase
O <sub>2</sub> :	Sauerstoff
pAVK:	peripher arterielle Verschlusskrankheit
pCO <sub>2</sub> :	CO <sub>2</sub> -Partialdruck
PET:	Positronemissionstomographie
pH-Wert:	negativ dekadische Logarithmus (log) der molaren Konzentration an Wasserstoff-Ionen in einer wässrigen Lösung
ROC:	receiver operating characteristic
sec.:	Sekunde
sog.:	sogenannt
SPECT:	Single Photon Emissions Computertomographie

TCD:	Transkranielle Doppler Sonographie
TIA:	Transitorisch ischämische Attacke
v. a.:	vor allem
Vmax:	Maximale Geschwindigkeit
Vmin:	Minimale Geschwindigkeit
Vnormo:	Geschwindigkeit in Ruhe
VLDL:	very low density lipoprotein
VMR:	Vasomotoren Reserve
Vol.:	Volumen
z. B.:	zum Beispiel

## 11. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name, Vorname	Hof, Ulrike Sylvia
Geburtstag	15.01.1980
Geburtsort	München
Familienstand	ledig

### Schulbildung

09/1986 – 08/1990	Grundschule Baierbrunn
09/1990 – 08/1999	neusprachlich-humanistisches Gymnasium Icking
06/1999	Allgemeine Hochschulreife

### Hochschulbildung

09/1999 – 10/2001	Vorklinisches Studium der Humanmedizin an der Ludwig Maximilian Universität München
09/2001 – 10/2005	Klinisches Studium der Humanmedizin am Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München
10/2005	Approbation

### Praktische Ausbildung

Seit 11/2005	Assistenzärztin an der Neurologischen Klinik des Klinikums rechts der Isar
--------------	---

Datum:

Unterschrift:

## 12 Anhang

### 12.1 cut-off Tabelle

Cutoff	Sensitivität%	95% KI	Spezifität%	95% KI	Likelihood ratio
< 2.015	0,0	0.0% to 33.63%	90,91	58.72% to 99.77%	0,00
< 2.105	11,11	0.2809% to 48.25%	90,91	58.72% to 99.77%	1,22
< 2.135	22,22	2.815% to 60.01%	90,91	58.72% to 99.77%	2,44
< 2.155	22,22	2.815% to 60.01%	81,82	48.22% to 97.72%	1,22
< 2.180	33,33	7.485% to 70.07%	81,82	48.22% to 97.72%	1,83
< 2.230	44,44	13.70% to 78.80%	81,82	48.22% to 97.72%	2,44
< 2.265	55,56	21.20% to 86.30%	81,82	48.22% to 97.72%	3,06
< 2.285	66,67	29.93% to 92.51%	81,82	48.22% to 97.72%	3,67
< 2.415	77,78	39.99% to 97.19%	81,82	48.22% to 97.72%	4,28
< 2.550	77,78	39.99% to 97.19%	72,73	39.03% to 93.98%	2,85
< 2.625	77,78	39.99% to 97.19%	63,64	30.79% to 89.07%	2,14
< 2.695	88,89	51.75% to 99.72%	54,55	23.38% to 83.25%	1,96
< 2.835	88,89	51.75% to 99.72%	45,45	16.75% to 76.62%	1,63
< 3.020	88,89	51.75% to 99.72%	36,36	10.93% to 69.21%	1,40
< 3.215	100,0	66.37% to 100.0%	27,27	6.022% to 60.97%	1,38
< 3.445	100,0	66.37% to 100.0%	18,18	2.283% to 51.78%	1,22
< 4.605	100,0	66.37% to 100.0%	9,091	0.2299% to 41.28%	1,10

## **13 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen sehr herzlich danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. K. Sander und Herrn Prof. Dr. med. D. Sander für die Themenwahl und die ausgezeichnete Betreuung während dieser Jahre.

Außerdem möchte ich mich bei allen Ärzten und Ärztinnen, sowie medizinisch technischen Assistentinnen der zerebrovaskulären Arbeitsgruppe für die Hilfe und tatkräftige Unterstützung bei dem praktischen Teil der Arbeit und das hervorragende Arbeitsklima bedanken.

Dem Klinikum rechts der Isar gilt mein Dank für die Bereitstellung der Materialien und Räume.

Meiner Familie und allen Freunden ein herzlicher Dank für Ihre allseits bereitwillige Unterstützung, die vielen Mühen und große Hilfe.

Zuletzt ein herzlicher Dank an alle freiwilligen Probanden für Ihren Einsatz und die gute Mitarbeit.