

**Institut für Neurologie der Technischen Universität München
Klinikum Rechts der Isar**

(Direktor: Univ.- Prof. Dr. B. Hemmer)

**Die zerebrovaskuläre Reservekapazität
vor und nach Einnahme eines
HMG-CoA-Reduktase-Hemmers
bei gesunden Erwachsenen**

Sophia Rohrhuber

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:
Prüfer der Dissertation

Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

1. apl. Prof. Dr. D. Sander
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. Th. R. Tölle

Die Dissertation wurde am 04.02.2008 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.03.2009 angenommen.

Abkürzungsverzeichnis	4
Einleitung	6
1. Grundlagen	10
1.1. Zerebrale Hämodynamik	10
1.1.1. Regulationsmechanismen der zerebralen Durchblutung	10
1.1.1.1. Zerebrale Autoregulation	10
1.1.1.1.1. Myogene Mechanismen	11
1.1.1.1.2. Metabolische Mechanismen	12
1.1.1.1.3. chemische Mechanismen	13
1.1.1.2. Neurogene Kontrolle	13
1.1.1.3. Neurovaskuläre Kopplung	14
1.1.1.3.1. NO	16
1.1.2. Zerebrovaskuläre Reservekapazität	18
1.1.3. Stimulation der zerebralen Durchblutung	19
1.1.3.1. CO ₂ -Partialdruck	19
1.1.3.2. Acetazolamid	20
1.1.3.3. Orthostasemanöver	21
1.1.3.4. Funktionelle Aktivierung	21
1.1.4. Testmethoden der CVR	22
1.1.4.1. Acetazolamidtest	22
1.1.4.2. CO ₂ -Test	23
1.1.4.3. Breathholding-Test	24
1.1.4.4. Handgripping-Test	25
1.2. Zerebrale Durchblutungsmessung	26
1.2.1. Grundlagen der Dopplersonographie	26

1.2.1.1.	Der Dopplereffekt	26
1.2.2.	Funktionelle transkranielle Dopplersonographie	28
1.3.	HMG-CoA-Reduktasehemmer	30
1.3.1.	Lipidabhängige Wirkung	30
1.3.2.	Lipidunabhängige Wirkung	32
1.3.2.1.	Immunsuppression	33
1.3.2.2.	Entzündungshemmung	34
1.3.2.3.	Endothelfunktion und Aggregationshemmung	35
1.3.2.4.	Plaquestabilisierung und Antiproliferation	37
1.3.2.5.	Neuroprotektion	39
2.	Fragestellung	42
3.	Methodik, Material und Probanden	43
3.1.	Probandenkollektiv	43
3.2.	Gruppenbildung	45
3.2.1.	Verumgruppe	45
3.2.2.	Kontrollgruppe	45
3.3.	Untersuchungsablauf	47
3.3.1.	Testbedingungen im Untersuchungsraum	47
3.3.2.	Transkranielle Dopplersonographie	47
3.3.3.	Datenaufzeichnung	48
3.3.3.1.	Positionierung der Sonden	48
3.3.3.2.	Aufzeichnung der Dopplersignale	49
3.3.3.3.	Aufzeichnung ereigniskorrelierter Markierungen	49
3.3.4.	Laborparameter	49
3.3.5.	Durchführung des Apnoetests	50

3.3.6. Breathholding-Index	51
3.4. Statistische Auswertung	53
4. Ergebnisse	54
4.1. Kontrollgruppe	55
4.1.1. CBFV	55
4.1.2. BHI	56
4.2. Verumgruppe	57
4.2.1. CBFV	58
4.2.2. BHI	59
4.2.3. Laborergebnisse	60
4.3. Gruppenvergleich	61
4.3.1. Verumgruppe versus Kontrollgruppe	61
4.4. Geschlechtsspezifische Verteilung	63
4.5. Korrelationsanalyse	65
5. Diskussion	67
6. Zusammenfassung/Schlusswort	76
7. Danksagung	77
8. Literaturverzeichnis	78

Abkürzungsverzeichnis

ACM	Arteria cerebri media
ACP	Arteria cerebri posterior
BHI	Breathholding-Index
CA	Carboanhydrase
CBF	Zerebraler Blutfluss
CBFV	Zerebrale Blutflussgeschwindigkeit
CDK	Zyclin-abhängige Kinase
cGMP	Zyklisches Guanosinmonophosphat
CO ₂	Kohlendioxid
CSE	Cholinesterase
CVR	Zerebrale Reservekapazität
eNOS	Endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
Fvmean	Mittlere Strömungsgeschwindigkeit
H ⁺	Wasserstoff
HDL	High density Lipoprotein
HMG-CoA	3-Hydroxy-Methyl-Glutaryl-Coenzym A
ICP	Intrakranieller Druck
IL	Interleukin
IMT	Intima-Media-Dicke
K ⁺	Kalium
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low density Lipoprotein
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck

Mhz	Megahertz
mm Hg	Millimeter Quecksilbersäule
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthase
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PDGF	Platelet derived growth factor
TCD	Transkranielle Dopplersonographie
TNF	Tumornekrosefaktor

Einleitung

Nach den Krebserkrankungen und dem Herzinfarkt gilt der Schlaganfall in den Industrieländern als dritthäufigste Todesursache und führt bei einem Großteil der Patienten zu dauerhaften Behinderungen (Patrono, 1994). Obwohl Therapiemöglichkeiten zur Behandlung des akuten Schlaganfalls existieren, gilt die Primärprävention nach wie vor als die wichtigste und effektivste Strategie zur Vermeidung gesundheitlicher Schäden. So konnte in diversen randomisierten Studien die Inzidenz des Schlaganfalls durch Senkung der Risikofaktoren wie beispielsweise die Behandlung eines erhöhten Blutdrucks, Gewichtsabnahme, Nikotinkarenz etc. erheblich reduziert werden (Collins et al., 1990) (Wolf, 1998). Eine medikamentöse Behandlung im Rahmen präventiver Behandlungskonzepte war lange Zeit nur bei arteriellem Hypertonus und Vorhofflimmern in Verbindung mit weiteren Risikofaktoren indiziert und beschränkte sich auf wenige Medikamente wie Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulantien (Patrono, 1994). Dies änderte sich jedoch mit den durch den japanischen Forscher Akira Endo entdeckten Statinen, den so genannten CSE-Hemmern (Cholesterinesterase-Inhibitoren).

Obwohl die Hypercholesterinämie als Risikofaktor bei der Entstehung der koronaren Herzkrankheit als gesichert gilt, konnte epidemiologisch kein klarer Zusammenhang zwischen Hypercholesterinämie und erhöhtem Risiko für Schlaganfall gezeigt werden. In großen klinischen Studien wurde jedoch nachgewiesen, dass die so genannten CSE-Hemmer die Inzidenz von

ischämischen Insulten und Myokardinfarkten bei Patienten mit vorbestehenden Gefäßerkrankungen, arterieller Hypertonie und Diabetes zu reduzieren vermögen (Heart Protection Study) (Scandinavian Simvastatin Study Group) (WOSCOP Trial) (CARE Study 1996). Zudem konnte dieser Effekt unabhängig vom Alter, Geschlecht, kardiovaskulärer Risikofaktoren und sogar bei Patienten mit normalen Cholesterinwerten beobachtet werden (CARE) (LIPID Study Group, 1998). Die SPARCL Studie (The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Investigators) zeigte, dass bei Patienten mit kürzlich abgelaufenen Schlaganfall oder TIA ohne bekannte koronare Herzerkrankung die Behandlung mit 80mg Atorvastatin einen signifikanten Rückgang der Schlaganfallinzidenz bewirkt. (Amarenco et al., 2006). Somit sind Statine auch im Rahmen der Sekundärprävention nach abgelaufenem Schlaganfall wirksam. Auf welche Weise Statine ihre positive Wirkung entfalten, wird dabei sehr unterschiedlich diskutiert.

Neben den Cholesterin senkenden Wirkungen werden den Statinen zusätzlich so genannte lipidunabhängige Effekte zugeschrieben (LIPID Study Group, 1998). Als solche werden Plaquestabilisierung (Libby, 1995), anti-inflammatorische Eigenschaften, veränderte Thrombozytenaktivität und verbesserte Endothelfunktion diskutiert, wobei neuerdings den Statinen zusätzlich auch eine neuroprotektive Potenz zugesprochen wird (CARE Study 1998) (Vaughan, Delanty, 1999). In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass CSE-Hemmer zu einer Hochregulation der NO-Synthase führen und somit die zerebrale Perfusion verbessern. Dies führt zu

einer Verminderung der Infarktgröße und dadurch zu geringeren neurologischen Defiziten und verbessertem Outcome (Marti-Fàbregas et al., 2004). Cupini et al. konnte in einer Untersuchung zeigen, dass es im Rahmen multipler subkortikaler Infarkte zu einer signifikant eingeschränkten zerebralen Reservekapazität kommt (Cupini et al., 2001). So postuliert Cupini, dass dieser Mechanismus bei Patienten mit erstmaligem zerebrovaskulären Ereignis und normalen extrakraniellen Gefäßen ursächlich für die Minderperfusion sein könnte. Sterzer et al. fand in einer Pilotstudie erstmals Hinweise auf eine signifikant verbesserte Vasoreaktivität bei Patienten mit zerebraler Mikroangiopathie und Schäden in der weißen Substanz unter Statintherapie (Sterzer et al., 2001). Dabei korrelierte die durch Statine verbesserte Vasoreaktivität nicht mit dem Abfall des Serumcholesterinspiegels, so dass sich vermuten lässt, dass dieser Effekt durch eine gesteigerte eNOS Aktivität hervorgerufen wurde. Die Ergebnisse dieser Studie wurden nicht mit einer Kontrollgruppe gesunder Probanden verglichen, sodass keine Aussage darüber getroffen werden konnte, ob Statine beim gesunden Menschen ohne mikroangiopathische Veränderungen einen Vergleichbaren Effekt gezeigt hätten.

Ziel unserer Studie war es, die zerebrovaskuläre Reservekapazität bei gesunden Probanden vor und nach dreitägiger hochdosierter Pravastatineinnahme zu untersuchen. Dazu wurde die zerebrale Strömungsgeschwindigkeit in der linken und der rechten A. cerebri media (ACM) mit Hilfe der Dopplersonographie aufgezeichnet, während sich der Versuchsteilnehmer drei Zyklen einer circa einminütigen Apnoe- bzw.

Hyperventilationsphase unterzog. Insbesondere sollte analysiert werden, ob die 3-tägige Gabe von Pravastatin bereits zu einer Verbesserung der zerebralen Vasoreaktivität führt.

1. Grundlagen

1.1. Zerebrale Hämodynamik

1.1.1. Regulationsmechanismen der zerebralen Durchblutung

1.1.1.1. Zerebrale Autoregulation

Die zerebrale Durchblutung wird bestimmt vom Strömungswiderstand einerseits und dem Perfusionsdruck andererseits. Der Strömungswiderstand wird durch den Gefäßdurchmesser hervorgerufen, während sich der Perfusionsdruck aus der Differenz des arteriellen Blutdrucks und des Liquordrucks bestimmen lässt. Der Perfusionsdruck ist bei erhöhten Liquordruck- bzw. niedrigen arteriellen Blutdruckwerten vermindert und analog bei erniedrigtem Liquordruck und hohen Blutdruckwerten erhöht. Bei starren Gefäßsystemen verhält sich dabei das Maß der Perfusion direkt proportional zum Perfusionsdruck, in zerebralen Gefäßen hingegen konnte in einem bestimmten Blutdruckbereich eine weitgehend konstante Perfusion beobachtet werden. Diese Fähigkeit, die zerebrale Durchblutung auch bei schwankenden Blutdruckwerten konstant zu erhalten, ist für die Funktion des Gehirns von großer Bedeutung. Hierbei spielen sowohl myogene Mechanismen für eine schnelle als auch metabolische und chemische Veränderungen für eine langsamere Regulation der zerebralen Durchblutung eine wichtige Rolle (Yoshida et al., 1966).

1.1.1.1.1. Myogene Mechanismen

Eine Besonderheit der Mikro- und Makrozirkulation des Gehirns besteht darin, aktiv durch Veränderung des Gefäßdurchmessers der Widerstandsgefäße (Vasokonstriktion bzw. -dilatation) die Hirndurchblutung zerebralen Blutfluss auch bei schwankenden arteriellen Perfusionsdrücken konstant zu halten (Lassen, 1964). Hierbei kommt es bei steigendem transmuralen Druck zu einer Kontraktion der glatten Muskulatur in zerebralen Gefäßen, um über die Erhöhung des peripheren Widerstands einer intrakraniellen Drucksteigerung entgegenzuwirken (Bayliss, 1902). Umgekehrt führt das Absinken des mittleren arteriellen Drucks zu einer Vasodilatation intrakranieller Gefäße, um die ausreichende Perfusion des zu versorgenden Areals zu gewährleisten. Dieser Mechanismus ist nur wirksam bei einem Perfusionsdruck zwischen 60-150 mmHg (Paulson et al., 1990). Ein Perfusionsdruck unter 60 mmHg kann das Gehirn über den Mechanismus der Vasodilatation nicht mehr kompensieren und mündet in einer Minderversorgung des Gewebes, während Druckwerte über 150 mmHg zu einer vermehrten zerebralen Durchblutung mit anschließendem intrakraniellen Druckanstieg führen.

1.1.1.1.2. Metabolische Mechanismen

Die Gehirnzellen gewinnen über die Verbrennung von Zucker in der Glykolyse unter aeroben Bedingungen 38 Mol ATP, welches zu großen Teilen zur Aufrechterhaltung der Zellintegrität im Sinne der Erhaltung des Ruhemembranpotentials und der Synthese bzw. Resynthese von Transmittersubstanzen benötigt wird (Poeck, Hacke, Neurologie 10. Auflage)

Die Hirndurchblutung ist unter physiologischen Bedingungen eng an den metabolischen Bedarf des Gewebes gekoppelt. Durch erhöhte Aktivität bestimmter Neurone kommt es im Rahmen der Glykolyse aufgrund des erhöhten Laktatanfalls zu einer metabolischen Azidose. Dies führt wiederum zu einer Dilatation der Arteriolen mit anschließender Erhöhung des zerebralen Blutflusses (Ter Keurs, Tyberg, 1996). Dieses Phänomen macht man sich in der Positronenemissionstomographie zu nutze, wobei man an Orten erhöhter neuronaler Aktivität aufgrund bestimmter Aufgabenstellungen den Anstieg der Perfusion durch geeignete Marker mittels Bildgebung sichtbar machen kann. Die erhöhte Perfusion kann jedoch nicht ausschließlich durch einen gesteigerten Glucosebedarf allein erklärt werden.

In einer Studie von Powers et al. konnte gezeigt werden, dass die regionale Hirndurchblutung bei schrittweiser Induktion einer Hypoglykämie keine Änderung der regionalen Perfusion auf physiologische Stimulation des Gehirns ergab und führen zu dem Ergebnis, dass noch weitere chemische Mechanismen bei der regionalen Blutflussregulation einer Rolle spielen müssen (Powers et al., 1996).

1.1.1.1.3. chemische Mechanismen

Sowohl der Abfall des Sauerstoffpartialdrucks (Borgstrom et al., 1975) als auch der Anstieg der Protonenkonzentration und des Kohlenstoffdioxidpartialdrucks (Reivich, 1964) führt über periphere und zentrale Chemorezeptoren zu einem deutlichen Anstieg der Hirndurchblutung durch Dilatation der Widerstandsgefäße. Kohlendioxid diffundiert in die Muskelzelle und führt dabei zu einer Erhöhung der Wasserstoffionenkonzentration und einem Abfall des intrazellulären pH-Werts, was eine Dilatation der Gefäße zur Folge hat. Ein während der Glykolyse auftretender kurzfristiger Sauerstoffmangel führt zur Entstehung einer lokalen metabolischen Azidose infolge Laktatbildung, wodurch eine auch als reaktive Hyperämie bezeichnete und über Stunden anhaltende Durchblutungssteigerung resultiert (Meyer, Denny-Brown, 1957).

1.1.1.2. Neurogene Kontrolle

Es konnten zwar licht- und elektronenmikroskopisch efferente vegetative Nervenfasern an den Hirngefäßen bei Tieren und Menschen nachgewiesen werden, allerdings scheinen sie keine wesentliche Rolle bei der Regulation der zerebralen Perfusion zu spielen. Yoshida et al. konnte 1966 an

Tierversuchen feststellen, dass die Stimulation des Ganglion stellatum des Affen zu einer leichten Verminderung der Durchblutung der Carotiden und Vertebralarterien führte, eine Durchtrennung des Sympathikus jedoch keinen Einfluss auf die Perfusion zeigte (Yoshida et al., 1966).

1.1.1.3. Neurovaskuläre Kopplung

Es besteht ein enges Wechselspiel zwischen glialer und neuronaler Aktivierung, dem Energiemetabolismus und den zerebralen Gefäßen. Dieses wird als neurometabolische bzw. neurovaskuläre Kopplung bezeichnet. Hierbei kommt es bei regionaler neuronaler Aktivität jeweils zu Veränderungen der lokalen zerebralen Perfusion. Dies kann entweder direkt im Sinne einer vaskulären Kopplung über Veränderungen des Gefäßdurchmessers oder indirekt über eine Veränderung des Sauerstoff- bzw. des Glukosemetabolismus, als metabolische Kopplung bezeichnet, gesteuert werden. Der Zusammenhang zwischen zerebraler Aktivität und regionaler Durchblutung wurde bereits im Jahre 1890 von Roy und Sherrington beschrieben, bislang blieb jedoch der zu Grunde liegende Mechanismus für die Blutflussantwort und dessen Regulationsort unentdeckt. Nach Kuschinsky kommt es durch die Depolarisation einer Nervenzelle zu vermehrter Freisetzung intrazellulären Kaliums und damit zu einer erhöhten interstitiellen Kaliumkonzentration. Dies führt in der Folge zu einer Vasodilatation der zerebralen Widerstandsgefäße (Kuschinsky W, 1996).

Dieses Phänomen kann bereits nach kurzer Zeit (150-250 ms) beobachtet werden (Fox et al., 1986) (Fox et al., 1988). Im folgenden Schritt werden Ionenpumpen zur Wiederherstellung der ursprünglichen Ionenverteilung aktiviert, was mit einem erhöhten Energieverbrauch verbunden ist. Es kommt zur Metabolisierung von Sauerstoff und Glucose und der Entstehung von Stoffwechselprodukten wie CO₂ und Wasserstoffionen, was eine erneute Vasodilatation zur Folge hat. Die Arbeitsgruppe um Dreier zeigte anhand eines Modells, dass die Anreicherung eines artifiziellen Liquors mit Kalium ebenfalls zu einem Anstieg der Hirndurchblutung um 85±37% führt (Dreier et al., 1995).

Sowohl die neurovaskuläre Kopplung als auch die zerebrale Autoregulation stellen ein Regulationsprinzip des Gehirns dar, die Perfusion schnell und bedarfsgerecht anzupassen. Rosengarten et al. konnte in einer diese beiden Regulationssysteme vergleichenden Studie zeigen, dass im Rahmen der schnellen Blutflussregulation in beiden Fällen ein nahezu identischer Mechanismus zugrunde liegt (Rosengarten et al., 2001).

Seit der Entdeckung der Bedeutung des Stickstoffmonoxids (NO) durch die drei Wissenschaftler Robert F. Furchgott, Ferid Murad und Louis Ignarro, welche hierfür mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet wurden, wird diesem Bioradikal eine entscheidende Bedeutung in der neurovaskulären Kopplung zugeschrieben. Nach neuen Erkenntnissen spielt NO hierbei eine wichtige Vermittlerfunktion zwischen Stimuli chemischer oder physikalischer Art (z.B.: Blutdruckanstieg) und der Regulation der zerebralen Widerstandsgefäße (Faraci, Heistad, 1998).

1.1.1.3.1. NO

Stickstoffmonoxid oder Stickoxid (NO) ist ein gasförmiges Molekül mit einer Halbwertszeit von Sekunden bis Minuten und besitzt darüber hinaus eine wichtige Bedeutung als neuronaler Botenstoff: NO wird nicht wie konventionelle Neurotransmitter in präsynaptischen Vesikeln gespeichert, sondern durch das Enzym NO-Synthase bei Bedarf synthetisiert, um von den Nervenendigungen in den synaptischen Spalt zu diffundieren. Von der NO-Synthase existieren drei Isoformen, die konstitutiv exprimierte endotheliale (eNOS), die neuronale (nNOS) sowie die im Rahmen inflammatorischer Prozesse induzierbare NO-Synthase (iNOS) (Yogo et al., 2000). Die NO-Synthase katalysiert die Oxidation von L-Arginin über N-Hydroxy-L-Arginin zu Citrullin und NO, welches mit hoher Affinität an die Häm-Gruppe der intrazellulär lokalisierten Guanylatcyclase bindet. Über eine intrazelluläre Signalkaskade mit Aktivierung der cGMP-abhängigen Proteinkinase und folgender Phosphorylierung der Inositol-1,4,5 -Triphosphat-Rezeptoren der glatten Muskelzelle kommt es zu einem Abfall der intrazellulären Calcium-Konzentration und damit zur Relaxation der glatten Muskelzelle. Garthwaite et al. konnte 1988 erstmals eine Zunahme an cyclischem Guaninmonophosphat (cGMP) über eine Aktivierung der Guanylatcyclase unter Einfluss von NO nachweisen, während dieser Effekt unter spezifischer Blockierung der löslichen Guanylatcyclase mittels L-NG-Nitroarginin ausblieb

(Garthwaite et al., 1988) (East, Garthwaite, 1990). Eine signifikante Abnahme der so genannten basalen zerebralen Perfusion war bei einer Studie von Lindauer et al. unter spezifischer Blockade der neuronalen NO-Synthase durch 7-Nitroindazole zu beobachten (Lindauer et al., 1999). Bisher konnte der genaue Zusammenhang neuronaler Aktivierung und der Beteiligung des NO/cGMP-Systems jedoch nicht genau geklärt werden, es existieren lediglich Erklärungsmodelle. Untersuchungen von Iadecola et al. konnten zeigen, dass das NO/cGMP- System im parietalen Kortex und im Kleinhirn auf Hyperkapnie als so genannter *Modulator* fungiert. Dieses Modell vermutet eine direkte Beeinflussung bestimmter Membranproteine mit folgender Konformationsänderung durch Nitrosylierung bzw. Phosphorylierung, welche bei erhöhter neuronaler Aktivität die Relaxation der Gefäßmuskelzelle ermöglicht. Das zweite Modell postuliert eine *Mediatorfunktion* des NO/cGMP-Systems: erhöhte neuronale Aktivität führt glutamatvermittelt zu einem postsynaptischen Calciumeinstrom, welcher eine erhöhte Aktivität der nNOS und somit einen Anstieg an NO-vermittelter Vasodilatation bedingt. Dieses Modell konnte im Kleinhirn als rein glutamatergem System nach elektrischer Stimulation der Parallelfasern bestätigt werden (Yang, Iadecola, 1997).

Neben dieser cGMP-abhängigen Signalkaskade existieren weitere, cGMP-unabhängige Reaktionswege. Bolotina et al. zeigte anhand eines Tiermodells, dass trotz Blockierung des cGMP durch Methylenblau eine bestehende Vasodilatation unter NO-Einfluss persistiert. Erst die spezifische Blockade der Calcium-abhängigen Kaliumkanäle durch Charybdotoxin

konnte diesen Effekt aufheben und deutet darauf hin, dass NO auch in der direkten Modulierung der Kaliumkanäle eine Rolle spielt (Bolotina et al., 1994).

Des Weiteren nimmt NO im Rahmen der Leukozyten-Endothel-Interaktion eine wichtige antiadhäsive Funktion ein. Kubes et al. konnte durch spezifische Inhibition der NO-Synthase einen Anstieg sowohl der Leukozytenadhäsion als auch der Leukozytenimmigration beobachten. (Kubes et al., 1991). Dabei scheint NO lediglich die endothelvermittelte, nicht jedoch die leukozytenvermittelte Leukozytenadhäsion zu beeinflussen (Fox-Robichaud et al., 1999).

1.1.2. Zerebrovaskuläre Reservekapazität

Die zerebrovaskuläre Reservekapazität (CVR) bezeichnet die Möglichkeit des Gehirns, auf einen Stimulus hin seine Durchblutung ausgehend von Ruhebedingungen zu steigern. Sie beschreibt im Gegensatz zur zerebralen Autoregulation nicht die Reaktion der Widerstandsgefäße auf Veränderungen des Perfusionsdrucks, sondern die Reaktion auf von endogenen sowie exogen einwirkende vasodilatative Stimuli (CO₂-Anstieg, Acetazolamid, Breathholding-Test, s. u.) (Stoll, Hamann, 2002). Die CVR kann im Rahmen von intrakraniellen Gefäßstenosen deutlich herabgesetzt sein, da bereits die vaskuläre Autoregulation zu einer poststenotischen Dilatation führt und eine weitere Dilatation nur bis zu einem gewissen Maße möglich ist (Guckel et al.,

1996). Steigt im Rahmen von neuronaler Aktivität der Perfusionsbedarf an, so kann in diesem Bereich die Durchblutung nicht mehr im ausreichenden Maße gesteigert werden.

M. Matteis et al. postuliert eine Abhängigkeit der CVR vom Alter und Geschlecht bei gesunden Personen, wobei Sexualhormone als Haupteinflussfaktoren vermutet werden (Matteis et al., 1998). Die Studie zeigte eine signifikant herabgesetzte CVR in postmenopausalen Frauen, was mit dem Abfall der vasodilatativ wirkenden Östrogene erklärt wird (Goldmann et al., 1976). Geschlechtsspezifische Unterschiede der CVR mit Acetazolamidstimulation zeigte die Studie von Karnik im Sinne einer erhöhten Vasoreaktivität bei Frauen im Vergleich zu Männern (Karnik et al., 1996).

1.1.3. Stimulation der zerebralen Durchblutung

1.1.3.1. CO₂-Partialdruck

Die Stimulation der zerebralen Durchblutung wird durch natürlichen oder künstlich erzeugten Anstieg des arteriellen pCO₂ hervorgerufen. Dies wird über Inhalation von CO₂ oder verminderte CO₂-Abatmung mittels einfachen Luftanhaltens erreicht (Markus et al., 1992).

1.1.3.2. Acetazolamid

Acetazolamid hemmt das Enzym Carboanhydrase, welches die reversible Bildung von CO_2 und Wasser aus Kohlensäure katalysiert. Dieses Enzym ist in Erythrozyten, der Magenschleimhaut, der Lunge und in den Tubuluszellen der Niere lokalisiert und ist zudem von Bedeutung bei der Produktion des Kammerwassers im Ziliarkörper des Auges. Eine Hemmung durch Acetazolamid führt über die Ausscheidung von Natrium, Kalium, Bikarbonat und Wasser über die Niere zu einer metabolischen Azidose. Acetazolamid besitzt neben seiner diuretischen Wirkung einen in seinem Wirkmechanismus noch nicht bekannten vasodilatierenden Effekt, dessen Ursache bisher in der durch Hemmung der CA hervorgerufene zerebralen Gewebsazidose vermutet wurde. Tuettenberg et al. konnte jedoch 2001 eine Beteiligung von Stickoxid am Anstieg der Hirndurchblutung durch Acetazolamid nachweisen. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass unter Applikation von NG-Nitro-L-Arginin (L-NNA), einem Inhibitor der NO-Synthase, der erwartete Anstieg des CBF nach Acetazolamidgabe ausblieb. Nach kontinuierlicher Infusion eines NO-Donors wie SIN1 und erneuter Applikation von Acetazolamid kam es in der Folge trotz NO-Inhibition durch L-NNA zu einem Anstieg der Hirndurchblutung (Tuettenberg et al., 2001).

1.1.3.3. Orthostasemanöver

Im Rahmen eines Orthostasemanövers muss das zerebrovaskuläre System einem Blutdruckabfall mittels zerebraler Autoregulation entgegenwirken, um die Perfusion des Gewebes zu gewährleisten (s.1.1.1.1.). Es kommt zum Abfall der mittleren Strömungsgeschwindigkeit, welcher in geringem Maße auch nach Ausgleich des Blutdruckabfalls für einige Zeit bestehen bleibt. In welcher Hinsicht dies von klinischer Relevanz ist, bedarf noch weiterer Untersuchungen. Bei Patienten, die eine hochgradig eingeschränkte CVR im Rahmen von Karotisstenosen aufweisen, konnte ein geringerer Abfall der mittleren Strömungsgeschwindigkeit festgestellt werden als bei Patienten mit normaler CVR, wobei ein möglicher Schutzmechanismus zur Vermeidung von Ischämien postuliert wird (Stoll et al., 1999).

1.1.3.4. Funktionelle Aktivierung

Gesteigerte neuronale Aktivität führt (s.1.1.1.3) über den Mechanismus der neurovaskulären Kopplung zu einem Anstieg der regionalen zerebralen Perfusion. Dies kann neben den bisher erwähnten Mechanismen (Acetazolamidgabe, CO₂-Inhalation) auch durch eine funktionelle Aktivierung einzelner Gehirnregionen erreicht werden. Aufgrund methodischer Vorteile in Bezug auf Grad der Aktivierung und Ruhephase wurden die meisten Studien über funktionelle Aktivierung und neurovaskuläre Kopplung im visuellen

Kortex durchgeführt. Dieser wird fast ausschließlich durch die Arteria cerebri posterior (ACP) versorgt und lässt so eine relativ spezifische Bestimmung der regionalen Perfusionsänderung zu (Newell et al., 1994). Neben optischen Reizen konnte ein Perfusionsanstieg auch durch motorische Aktivität, durch Sprache sowie durch neuropsychologische Aufgabenstellungen beobachtet werden (s.1.1.2.2). Ähnliche Ergebnisse werden durch die Stimulation mit emotionalem Reizmaterial erbracht, wobei sich durch geeignete Darstellungsverfahren hierbei zusätzlich Hinweise auf die Lokalisation emotionaler Verarbeitungsprozesse erzielen lassen. Insgesamt ist im Vergleich zur Stimulation mit Acetazolamid bzw. CO₂ ein geringerer Perfusionsanstieg zu beobachten als nach funktioneller Aktivierung.

1.1.4. Testmethoden der CVR

1.1.4.1. Acetazolamidtest

Piepgras et al. etablierte im Wesentlichen den in seiner heutigen Form bestehenden Acetazolamidtest (Piepgras A et al., 1995). Als Vorteil gegenüber anderen Stimulationstests (s.u.) kann Acetazolamid zur Stimulation der zerebralen Durchblutung auch bei unkooperativen Patienten angewandt werden. Den Patienten wird über einen vor Testbeginn gelegten Zugang 1g Acetazolamid intravenös injiziert, wobei über 2-Mhz-TCD-Sonden die Änderung der mittleren Flussgeschwindigkeiten (Fvmean) in beiden Aa. cerebri mediae ausgehend von einem Ruhewert über einen

Zeitraum von 10 min aufgezeichnet wird. Es kommt während der ersten 5-10 Minuten zu einem Anstieg des F_{vmean} , welche dann bei Gesunden für ca. 1-2 Stunden ein Plateau erreicht. In 54 Aa. cerebri mediae wurde von Piepgras der mittlere Anstieg der Strömungsgeschwindigkeiten zehn Minuten nach Injektion berechnet und betrug $24.4 \pm 9,2$ cm/ s (Piepgras et al., 1995).

1.1.4.2. CO₂-Test

Ähnlich wie beim Acetazolamidtest werden dem Patienten beidseits 2- Mhz-TCD-Sonden zur Aufzeichnung der Strömungsgeschwindigkeiten beider Aa. cerebri mediae am Kopf fixiert. Die Versuchsanordnung wurde erstmals von Ringelstein beschrieben (Ringelstein et al., 1998). Über eine Atemmaske kann der Testperson sowohl CO₂ zur Raumluft beigemischt werden als auch die endexpiratorische CO₂-Konzentration der Ausatemluft bestimmt werden, um so den arteriellen CO₂ zu kontrollieren. Die mittleren Strömungsgeschwindigkeiten F_{vmean} werden während Einatmung von Raumluft, CO₂-angereicherter Luft in verschiedenen Konzentrationen und unter Hyperventilation ermittelt. Bei Ringelstein ergab die Messung von Normalpersonen ausgehend von Normoventilation in Ruhe einen Anstieg von 52,5% infolge CO₂-Inhalation und während Hyperventilation einen Abfall von 35,2%.

1.1.4.3. Breathholding-Test

Der Breathholding-Test ist eine nicht invasive Methode zur Untersuchung der zerebralen Reservekapazität und geeignete Alternative bei kooperativen Patienten (Arijona, 2000). Nach tiefer Inspiration und folgender Apnoephase kommt es durch Anstieg des $p\text{CO}_2$ zu einer Vasodilatation mit folgendem Anstieg der zerebralen Perfusion. Die Aufzeichnung der Hirndurchblutung erfolgt wie bei den vorigen Tests mittels TCD. Zwischen den einzelnen Messungen sollte ein Abstand von mindestens 5 min unter normaler Atmung liegen. Der Breathholding-Test eignet sich als schnell durchzuführender Screeningtest, welcher in einer TCD-Routineuntersuchung relativ einfach integriert werden kann und keiner invasiven Methoden wie Acetazolamidinjektion oder CO_2 -Inhalation bedarf (Markus, Harrison, 1992).

Beim Vergleich von CO_2 -Inhalation und Breath-holding bei Patienten mit Karotisstenose konnten Markus und Harrison zeigen, dass sowohl der maximal erreichbare Blutflussanstieg durch CO_2 -Inhalation als auch durch Breath-holding signifikant mit dem Grad der Stenose korrelierten. Dies konnte auch von Stoll et al. durch Vergleich des Breath-holding mit dem Acetazolamidtest gezeigt werden (Stoll et al., 1996).

1.1.4.4. Handgripping-Test

Beim Handgripping-Test führt der Patient über einen Zeitraum von drei Minuten etwa einmal pro Sekunde den Daumen an den anderen Fingern entlang. Dies führt zu einer Aktivierung des kontralateralen Motorkortex mit Folge einer stärkeren zerebralen Durchblutung, welche mit der Dopplermethode messbar ist. Einer Untersuchung von Stoll et al. zufolge fällt diese erhöhte Perfusion im Vergleich zum Acetazolamid- bzw. CO₂-Test jedoch deutlich geringer aus (Stoll et al., 1998). Bei Patienten mit Karotisstenosen kam es erst nach deutlich eingeschränkter CVR im Acetazolamidtest zu einem sichtbaren, im Vergleich jedoch geringeren CBF-Anstieg im Handgripping-Test. Dies wird darauf zurückgeführt, dass sich beim Handgripping-Test die Dilatation der Arteriolen nach dem tatsächlichen Perfusionsbedarf richtet. Der Handgripping-Test lässt folglich bei fehlendem Anstieg der zerebralen Durchblutung eine hochgradig verminderte zerebrale Reservekapazität erwarten. Er besitzt demnach hohe Spezifität, jedoch geringe Sensitivität und ist aus diesen Gründen nicht als Screeningtest geeignet (Stoll et al., 1998).

1.2. Zerebrale Durchblutungsmessung

1.2.1. Grundlagen der Dopplersonographie

1.2.1.1. Der Dopplereffekt

Der Mathematiker Christian Johann Doppler (1803-1852) beschrieb 1842 seine Beobachtungen zum „farbigen Licht der Sterne“: Doppler stellte die These auf, dass eine Relativbewegung zwischen einer Schallquelle und einem Empfänger zu einer Veränderung der ausgesandten Wellenlänge bzw. Wellenfrequenz und damit zu einer Verschiebung des Lichtspektrums der Sterne führte. Dieser nach ihm benannte Dopplereffekt findet u. a. Anwendung im Rahmen der transkraniellen Dopplersonographie: beim Auftreffen einer Schallwelle auf ein sich bewegendes Teilchen kommt es zu einer Frequenzverschiebung (Doppler frequency shift) der reflektierten Schallwelle in Abhängigkeit der Bewegungsrichtung und der Bewegungsgeschwindigkeit des sich bewegenden Teilchens (Doppler, 1842). Die reflektierenden Teilchen entsprechen hierbei den korpuskulären Blutbestandteilen, v. a. den Erythrozyten. Die Dopplerfrequenzverschiebung lässt sich durch folgende Formel beschreiben:

$$\Delta f = \frac{v \times 2 \times f_a \times \cos\beta}{c}$$

V bezeichnet die Blutströmungsgeschwindigkeit, f_a die von der Schallquelle ausgesandte Frequenz, $\cos\beta$ den Winkel zwischen Blutströmungsrichtung

und einfallendem Schallstrahl und c die Schallausbreitungsgeschwindigkeit im Gewebe. Bei der transkutanen Beurteilung von Blutströmungen kann bei bekannter ausgesandter Frequenz und registrierter Frequenzverschiebung und Anstellwinkel der Dopplersonde die Strömungsgeschwindigkeit der Erythrozyten berechnet werden:

$$V(B) = \frac{\Delta F}{2 \times FA \times \cos\beta} \times C$$

Der Beschallungswinkel $\cos\beta$ beeinflusst nach dieser Formel entscheidend das Ergebnis: sind Schallausbreitung und Bewegungsrichtung des Reflektors (Erythrozyten) gleichgerichtet ($\cos 0 = 1$), entspricht das Messergebnis der tatsächlichen Bewegungsgeschwindigkeit der Reflektoren. Bewegen sich die Reflektoren bei orthogonaler Beschallung im rechten Winkel zur Schallausbreitungsrichtung, kommt es jedoch zu keiner messbaren Dopplerfrequenzverschiebung ($\cos 90 = 0$), weshalb $\cos\beta < 90^\circ$ sein muss. Mit der Einführung der transkraniellen Dopplersonographie 1982 durch Aaslid et al. gelang erstmals die nicht invasive Messung der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit (CBFV) in basalen Gehirnarterien. Die Arbeitsgruppe etablierte eine Methode, mit gepulstem Ultraschall relativ niedriger Frequenz (1-2 Mhz) die Schädelkalotte an so genannten „Knochenfenstern“ zu penetrieren und Dopplersignale intrakranieller Hirngefäße zu empfangen (Aaslid et al., 1982).

1.2.2. Funktionelle transkraniale Dopplersonographie

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit des Dopplerverfahrens stellt die so genannte funktionelle transkraniale Dopplersonographie dar. Die Arbeitsgruppe um Aaslid beschrieb 1987 erstmalig die Änderung der Flussgeschwindigkeiten in der ACP bei visueller Stimulation, wobei es dabei je nach Stimulationsobjekt zu unterschiedlicher Ausprägung der zerebralen Strömungsantwort kam (Aaslid, 1987). So besteht eine Abhängigkeit zwischen Art und Komplexität des Reizes und Intensität der zerebrovaskulären Antwort (Conrad, Klingelhofer, 1987) (Harders et al., 1989) (Diehl et al., 1992). Die neuronale Aktivierung eines Gehirnareals, hier des visuellen Kortex, führt dabei wie oben dargestellt über Herabsetzung des peripheren Gefäßwiderstands zu einer erhöhten Blutflussgeschwindigkeit in den entsprechenden Gefäßen. In darauf folgenden Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl motorische als auch geistige und emotionale Aufgabenstellungen zur Aktivierung bestimmter Gehirnareale mit messbarem lokalen Perfusionsanstieg führten. Einfache motorische Aufgaben wie beispielsweise der Handgripping-Test aber auch passive Bewegungen einer Extremität (Matteis et al., 2001) bewirkten einen signifikant höheren Anstieg der zerebralen Strömungsgeschwindigkeit (CBFV) in der kontralateralen im Vergleich zur ipsilateralen ACM. Vergleichbare Beobachtungen wurden bei kognitiven Leistungen wie Wortaufgaben (Klingelhöfer et al., 1996), Gedächtnisaufgaben (Klingelhöfer et al., 1997) und Lese- bzw. Rechenübungen (Droste et al., 1989) gemacht. In der Untersuchung von

Vingerhoets et al. im Jahre 1999 wurde dabei je nach Aufgabenstellung eine Lateralisierung in die linke oder rechte ACM beobachtet: bei verbalen Aufgaben kam es zu einem signifikanten Anstieg der CBFV in der ACM der dominanten, meist linken Hemisphäre. Erhöhte Strömungsgeschwindigkeiten in der die rechte Hemisphäre versorgenden ACM wurden im Gegensatz dazu bei räumlich-visuellen Aufgabenstellungen festgestellt (Vingerhoets, Stroobant, 1999). Wie bei motorischen und kognitiven Leistungen wurde auch der Einfluss emotionaler Prozesse auf die zerebrale Vasoreaktivität evaluiert. Untersuchungen zufolge besteht durch Auslösen bestimmter Emotionen ein deutlicher Anstieg der CBFV der rechten ACM und lässt eine Beteiligung der rechten Hemisphäre an emotionalen Prozessen vermuten (Troisi et al., 1999). Ein messbarer Anstieg der Perfusion in der ACM wurde auch beobachtet bei der bloßen Erwartung eines taktilen Reizes (Backer et al., 1999).

1.3. HMG-CoA-Reduktasehemmer

1.3.1. Lipidabhängige Wirkung

Statine hemmen kompetitiv die 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA-Reduktase, das Schlüsselenzym der Cholesterinbiosynthese. In therapeutischen Dosen führt dies zur Blockade der Mevalonatbildung und zu verminderter Cholesterinsynthese mit folgender Hochregulation der LDL-Rezeptoren in der Leber. Es resultiert eine gesteigerte Aufnahme von LDL und seiner Vorstufen in die Leber und damit eine verminderte Konzentration des LDL im Plasma. Dabei variiert die LDL-Senkung dosisabhängig zwischen 24 und 60%. Das HDL kann zudem um 6 bis 12% angehoben und Triglyceride um 10 bis 29% gesenkt werden (Knopp, 1999). Zusätzlich bewirken Statine die Inhibition der Apolipoprotein-B-100-Synthese in Hepatozyten und vermindern damit die Synthese und Sekretion von Lipoproteinen.

Obwohl die Hypercholesterinämie als Risikofaktor der koronaren Herzkrankheit als gesichert gilt, wird dessen Rolle bei der Entstehung des Schlaganfalls bislang noch kontrovers diskutiert. Es gibt zahlreiche, jedoch zum Teil widersprüchliche Ergebnisse darüber, inwieweit hohe bzw. niedrige Cholesterinspiegel entscheidend sind bei der Entstehung ischämischer sowie hämorrhagischer Schlaganfälle. Die 1989 anhand von 350000 Personen durchgeführte MRFIT-Studie (Multiple Risk Factor Intervention Trial) zeigte eine positive Korrelation zwischen erhöhten Serumcholesterinwerten und ischämisch bedingtem Schlaganfall (Iso et al., 1989). In einer grossen

Metaanalyse konnte dieser Zusammenhang nicht gezeigt werden, wobei diese fehlende Korrelation gemäss den Autoren durch die fehlende Schlaganfall-Subgruppenanalyse bedingt sein könnte. Möglicherweise gleicht sich eine positive Korrelation ischämischer Schlaganfälle und Hypercholesterinämie statistisch mit der negativen Korrelation zu hämorrhagischen Insulten aus (Lancet, 1995). Demgegenüber wurde ein erhöhtes Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle bei verminderten Serumcholesterinwerten beobachtet (Eastern Stroke Coronary Heart Disease Collaborative Research Group, 1998). In einer grossen Metaanalyse, welche den Effekt von Statinen auf die Schlaganfallinzidenz untersuchte (Amarenco, 2004), konnte gezeigt werden, dass die Statintherapie zwar einen signifikanten Rückgang der Schlaganfallinzidenz von bis zu 21% bewirkte, eine Zunahme hämorrhagischer Insulte jedoch nicht zu verzeichnen war. Die „Heart Protection Study“ (HPS) unterstützte mit 20,536 Studienteilnehmern diese Beobachtung und zeigte einen Rückgang ischämischer Insulte unter Simvastatin, während die Anzahl hämorrhagisch bedingter Schlaganfälle sowohl in der Simvastatin- als auch der Kontrollgruppe vergleichbar war. Die „Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Investigator Study“ (SPARCL) zeigte einen signifikanten Rückgang der Inzidenz ischämischer Insulte unter Atorvastatin, allerdings auch einen leichten Anstieg hämorrhagischer Insulte (Amarenco, 2006).

Es bleibt also noch unklar, welche Rolle der Cholesterinspiegel bei der Entstehung des Schlaganfalls spielt und inwieweit andere Faktoren die Pathogenese entscheidender beeinflussen. So stellt sich die Frage, ob der

positive Effekt der Statine nicht allein durch die Senkung der Serumcholesterinspiegel zu erklären ist sondern noch andere, lipidunabhängige Wirkmechanismen eine Rolle spielen.

1.3.2. Lipidunabhängige Wirkung

Neben den lipidabhängigen Statinwirkungen werden verschiedene lipidunabhängige Wirkungen postuliert. In der WOSCOP-Studie, einer Studie zur Primärprävention mit Pravastatin, konnte bei einem Vergleich von Patienten unter Pravastatintherapie bzw. unter Placebo mit gleichen LDL-Spiegeln gezeigt werden, dass das relative Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses unter Pravastatin signifikant um 36% sank. In der 4S-Studie fand sich eine Risikoreduktion unter Pravastatin sowohl bei hohen als auch bei niedrigen LDL-Plasmakonzentrationen (um 35 bzw. 36%). Diese Befunde weisen darauf hin, dass die Risikosenkung kardiovaskulärer Ereignisse unter Pravastatin nicht allein durch Senkung des LDL-Spiegels erklärbar ist, sondern andere Wirkungsmechanismen eine Rolle spielen müssen. Statine hemmen nicht nur die Cholesterinbiosynthese, sondern auch die Bildung von Mevalonat, einem Vorläufer beispielsweise der Isoprenoide (Isopentylpyrophosphat, Dimethylalyl-, Farnesyl- und Geranylpyrophosphat), welche ihrerseits in verschiedenen zellulären Abläufen eine wichtige Rolle spielen (siehe 1.3.2.5.).

1.3.2.1. Immunsuppression

Eine wichtige lipidunabhängige Wirkung der Statine ist die Beeinflussung verschiedener immunologischer Reaktionen. Es konnte nachgewiesen werden, dass Statine die Regulation der DNA-Transkription verändern sowie eine Rolle spielen bei der Modifizierung der zytotoxischen und humoralen Immunantwort. Sie regulieren zudem die natürliche Killerzellzytotoxizität und hemmen die antikörper-abhängige Zytotoxizität (Vaughan et al., 1996). In einer klinischen Studie konnte gezeigt werden, dass herztransplantierte Patienten unter Pravastatintherapie eine verminderte sekundäre Vaskulopathie entwickelten, eine geringere Abstoßungsrate aufwiesen und eine signifikant bessere Überlebenschancen zeigten (Kobashigawa et al., 1995). Ebenso scheinen Statine Einfluss auf die Atherosklerose-Entstehung zu haben. In Monozyten hemmen Statine die Chemotaxis und die CD11b-Expression und damit die CD11b-abhängige Adhäsion von Monozyten am Endothel, ein Mechanismus, der am Beginn der Plaqueentstehung steht (siehe 1.3.2.4.) (Weber et al., 1997). Lipophile Statine wie Fluvastatin und Simvastatin vermögen zudem die Sekretion von Metalloproteinasen und Makrophagen tissue factors aus Makrophagen zu vermindern und wirken somit einer erhöhten Rupturwahrscheinlichkeit der Plaques entgegen (Hess et al., 2000).

1.3.2.2. Entzündungshemmung

Das Auftreten von Monozyten, Makrophagen und T-Lymphozyten in atherosklerotischen Plaques deutet darauf hin, dass bei der Entstehung der Arteriosklerose chronische Entzündungsvorgänge eine entscheidende Rolle spielen. Statine führen zu einem Konzentrationsabfall des C-reaktiven Proteins, welches als akute Phase Protein bei entzündlichen Prozessen erhöht ist und als Risikofaktor für koronare Herzkrankheit und Schlaganfall gilt (Strandberg et al., 1999). Die CARE Studie lieferte einen Zusammenhang zwischen erhöhten CRP- und Serumamyloid-A-Werten und einem erhöhten Risiko für kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse. Die Studie zeigte, dass unter Pravastatin dieses Risiko abnahm und CRP-Werte gesenkt werden konnten. Des Weiteren hemmt Lovastatin die Induktion der im Rahmen inflammatorischer Prozesse induzierbaren NO-Synthase (s. 1.1.1.3.1.), TNF- α und IL-1 in Makrophagen, Mikroglia und Astrozyten im Tiermodell (Pahan et al., 1997). Die Unterdrückung einer Entzündungsreaktion im Gehirn könnte im Rahmen ischämischer Insulte von Bedeutung sein, bei welchen iNOS und inflammatorische Zytokine wie IL-1 zu vermehrtem Gewebsschaden führen. Ebenso gibt es Hinweise, dass der entzündungshemmende Effekt der Statine ebenfalls bedeutsam in der Prävention der Demenzentstehung ist, da es bei dieser Erkrankung vermehrt zu Ablagerungen des β -Amyloids im Extrazellulärraum und dadurch zu neurotoxischen und neurodegenerativen Effekten kommt (Vaughan, 2003). So ist eine Erhöhung des β -Amyloid-42 und des Apolipoproteins E (APOE4) mit einem erhöhten Risiko der

Alzheimerentstehung ebenso wie mit einem erhöhten Risiko der Entstehung von Atherosklerose und Plaques korreliert. (Corder et al., 1993), (Hoffmann et al., 1997). Epidemiologische Studien konnten zudem eine Korrelation zwischen erhöhtem Serumcholesterinspiegel und Alzheimerentstehung aufzeigen. Dennoch sind die genauen molekularen Zusammenhänge, inwieweit Cholesterin für die Bildung von β -Amyloid-Produktion von Bedeutung ist, bisher noch nicht komplett verstanden. Fassbender konnte zeigen, dass Simvastatin und Lovastatin sowohl intra- als auch extrazelluläres β -Amyloid zu reduzieren vermag (Fassbender et al., 2001). Inwieweit diese Beobachtungen einen Schritt in Richtung Demenzprävention führen, bleibt abzuwarten und weitere Studien werden in Zukunft zur Klärung dieser Frage notwendig sein.

1.3.2.3. Endothelfunktion und Aggregationshemmung

Das Endothel spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation der Vasoreaktivität, der Hemmung der Plättchenaggregation, der Thromboseentstehung und der Förderung der Fibrinolyse. Im Rahmen hoher LDL-Spiegel kommt es zur Einlagerung und Oxygenierung von LDL ins Endothel, was eine Destabilisierung und Aktivitätsminderung der NO-Synthase und eine Inaktivierung des vasodilatatorisch wirkenden NO nach sich zieht. Es folgen Endothelschädigung durch Thrombozytenadhäsion, Ausschüttung vasogener Substanzen und Wachstumsfaktoren wie Plateled

Derived Growth Factor (PDGF), Tumornekrosefaktor (TNF) und Interleukinen, die zur Entstehung fibröser Plaques beitragen. In Studien konnte gezeigt werden, dass in Anwesenheit von Acetylcholin, einem NO-Agonisten, nicht durch Arteriosklerose vorgeschädigte Koronararterien dilatieren, während es bei atheromatösen Gefäßen zu einer paradoxen Vasokonstriktion kommt (Vita et al., 1992). Bei mit Statinen behandelten Patienten konnte eine verbesserte Endothelfunktion und Gefäßreaktivität beobachtet werden. So führte eine sechs Monate andauernde Behandlung mit Pravastatin zu einer Verminderung der Koronarkonstriktion um 80% nach Acetylcholingabe und zu einem Anstieg des koronaren Blutflusses um 60% (Treasure et al., 1995). In anderen Studien konnte belegt werden, dass es im Rahmen einer Statinbehandlung zudem zu einer gesteigerten Aktivität des Synthetasegens kommt (Endres et al., 1998) (s.1.3.2.5).

Über einen noch unbekanntem Mechanismus vermindern Statine die Sensitivität der Thrombozyten gegenüber aggregationsfördernden Substanzen. Es wird dabei eine reduzierte Thromboxanproduktion in den Thrombozyten angenommen. Hohe Cholesterinwerte führen einerseits durch Plaquebildung zu einer erhöhten Thromboseneigung, andererseits zu reduzierter Fibrinolyse. Statine wirken diesem Effekt durch Verminderung des ATIII-Komplexes, des Thrombomodulins, des Fibrinopeptids A und der Aktivität des Plasminogen-Aktivator-Inhibitor entgegen (Dangas et al., 1999) (Delanty, Vaughan, 1997).

In zahlreichen Studien wurde die Wirkung der Statine auf den Plasmafibrinogenspiegel untersucht. Fibrinogen ist bei Patienten mit

ischämischer Herzkrankheit erhöht und gilt als Risikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer Ereignisse (Ernst, Koenig, 1997). In einer großen Meta-Analyse wurde über einen Zeitraum von 22 Jahren der Einfluss von verschiedenen Statinen auf den Plasmafibrinogenspiegel evaluiert, wobei kein signifikanter Effekt nachgewiesen werden konnte. Andererseits zeigten einige Studien, dass Statine bei Patienten mit stark erhöhtem Plasmafibrinogenspiegel oder kürzlich erlittenem Myokardgeschehen den Fibrinogenspiegel signifikant senken können (Balk et al., 2003).

1.3.2.4. Plaquestabilisierung und Antiproliferation

Im Falle einer Plaqueruptur kommt es zu Thrombosierung und meist zum Verschluss des betroffenen Gefäßes bzw. zu Thromboembolisation. Die unter dem Endothel liegenden Läsionen können aufgrund ihrer Instabilität durch die im Zentrum gelegenen Schaumzellen und der dünnen fibrösen Kappe rupturieren und sind in 80 bis 90% der Fälle verantwortlich für die Entstehung akuter Gefäßokklusionen (Brown et al., 1993). Die Konsistenz und Größe des im Zentrum des Plaques gelegenen Fettanteils, die Dicke der fibrinösen Kappe und der Grad der Entzündung innerhalb des Plaques scheinen dabei auf dessen Rupturwahrscheinlichkeit einen Einfluss zu haben (Seshia et al., 2002). So wird postuliert, dass die Rupturwahrscheinlichkeit steigt, wenn der Fettanteil innerhalb der Plaques 40% übersteigt (Lendon et al., 1991), die fibrinöse Kappe kollagenarm und damit sehr dünn ist (Loree et

al., 1994) und wenn die Makrophagendichte innerhalb des Plaques hoch ist. So konnte man beobachten, dass in rupturierten Plaques der Anteil an Makrophagen doppelt so hoch und jener glatter Muskelzellen halb so groß zu sein scheint wie in nicht rupturierten Plaques (Goldschmidt-Clermont et al., 2002).

Bei der Entstehung der Plaques spielen die Monozyten eine bedeutende Rolle: sie wandern in die Gefäßwand ein, erkennen LDL-Cholesterin über den scavenger-Rezeptor und wandeln sich in Schaumzellen um. Sie induzieren die Neovaskularisation und Proliferation glatter Muskelzellen und führen durch Sekretion bestimmter Metallomatrixproteinasen (MMP-1, MMP-3, MMP-9) zu einer Auflösung der fibrösen Kappe, was eine Ruptur wahrscheinlicher macht. Cholesterinsenker wie Pravastatin hemmen die endogene Cholesterinsynthese sowie die Bildung der interstitiellen Kollagenasen in Makrophagen (Keidar et al., 1994). Dies führt zu verminderter Aktivität und Schaumzellbildung und damit zu reduziertem Fettanteil in den Plaques, was wie oben bereits beschrieben eine verminderte Rupturwahrscheinlichkeit bewirken könnte (Bernini et al., 1998). Analog dazu scheint die oben beschriebene Proliferation der glatten Muskelzellen zu einer Zunahme der (Intima Media Dicke (IMT) zu führen und ist mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert. Es konnte gezeigt werden, dass Statine wie Simvastatin, Atorvastatin und Lovastatin die Apoptose der glatten Muskelzellen induzieren und dadurch diesem Prozess entgegenwirken. Die ACAP Studie (Asymptomatic Carotid Artery Progression Study) konnte eine Verzögerung bzw. einen Rückgang der Intima-Media-

Dicke in den Carotiden unter der Behandlung mit Lovastatin über einen Zeitraum von drei Jahren bei Patienten mit erhöhtem Cholesterin nachweisen (Furberg et al., 1994). Pravastatin hingegen bewirkt keine Hemmung der Proliferation glatter Muskelzellen, was ebenfalls zur Plaquestabilisierung beitragen könnte (Libby, 1998). Es ist noch nicht bekannt, welcher Mechanismus für die Plaquestabilisierung von größerer Bedeutung ist und bedarf noch weiterer Untersuchungen.

1.3.2.5. Neuroprotektion

Unabhängig von ihrem lipidsenkenden Effekt wird den Statinen eine so genannte neuroprotektive Wirkung zugesprochen. Hierbei spielen die durch Statine beeinflussten NOS-Isoformen eine entscheidende Rolle. Während die iNOS (induzierbare NOS) aus Astrozyten und Mikroglia als Mediator bei Entzündungsprozessen und Ischämie die Zellapoptose induziert, ist die endotheliale NOS (eNOS) vor allem im Sinne einer Gefäßprotektion, z.B. durch Hemmung der Thrombozytenaggregation (s.o.) von Bedeutung (Delanty, Vaughan, 1999). Entsprechend kommt es in Versuchsmodellen bei Mäusen mit fehlender eNOS nach Verschluss der ACM zu signifikant größeren Läsionen als bei Mäusen, bei welchen die eNOS nachweisbar ist. Im Gegensatz dazu zeigen Mäuse, welchen das Gen für die iNOS fehlt, signifikant kleinere Infarktgrößen nach Gefäßverschluss (Iadecola et al., 1997). Endres et al. konnte in einer Studie zeigen, dass nach 14-tägiger

Vorbehandlung mit Simvastatin bei Mäusen mit normalen Cholesterinspiegeln ein Anstieg der zerebralen Perfusion, eine Reduktion der Infarktgröße und eine Verbesserung neuronaler Funktionen zu erkennen war. In Mäusen mit fehlender eNOS konnte ein solcher neuroprotektiver Effekt nicht beobachtet werden und deutet darauf hin, dass die gesteigerte eNOS-Aktivität einen wesentlichen Mechanismus darstellt, durch welchen Statine zu einer Reduktion der Infarktgröße beitragen (Endres et al., 1998). Neben der Wirkung auf das Endothel kommt es zusätzlich zu einer Beeinflussung der glatten Muskulatur und des Gehirnparenchyms im Sinne einer Hemmung der Rho und Ras-Proteine. Dies führt über einen Anstieg des CDK-Inhibitors p27kip1 zu einer Proliferationshemmung glatter Muskelzellen. Durch die antiinflammatorischen Effekte (s.1.3.2.2) hemmen die Statine auch die postischämische neuronale Entzündungsreaktion und verringern so den entzündungsbedingten Gewebsschaden. Derartige Schäden können auch durch im Rahmen von Ischämien entstehende freie Radikale hervorgerufen werden wobei hier den Statinen eine mögliche antioxidative Wirkung zugeschrieben wird.

Es mehren sich zudem die Hinweise, dass ein wesentlicher Bestandteil der Neuroprotektion in der verminderten Entstehung der Isoprenoide besteht (Vaughan J., 2003). Isoprenoide entstehen aus Zwischenprodukten der Cholesterinbiosynthese, den so genannten Pyrophosphaten (Abbildung 1). Sie sind bei der posttranslationalen Veränderung von Proteinen (GTP bindende Proteine wie Rho-, Ras- Proteine) beteiligt und regulieren zudem

verschiedenste zelluläre Abläufe wie das Zellwachstum oder die Signaltransduktion.

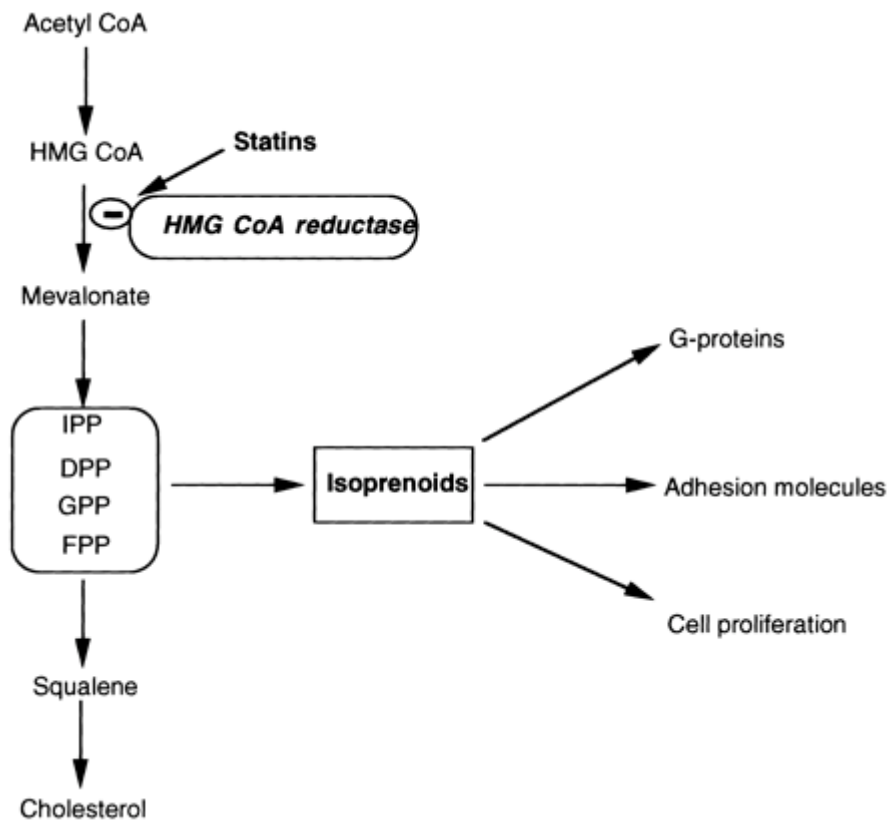


Abb. 1: Einfluss der Statine auf die Isoprenoidentstehung

IPP (Isopentylpyrophosphat)

DPP (3,3-Dimethylallylpyrophosphat)

GPP (Geranylpyrophosphat)

FPP (Farnesylpyrophosphat)

2. Fragestellung

Wie oben dargestellt, verfügen Statine neben ihrem lipidsenkenden Effekt auch über eine neuroprotektive Wirkung durch Hochregulation der eNOS und folgender Verbesserung der Endothelfunktion. In der Literatur liegen derzeit noch wenige Arbeiten vor, die den Einfluss der Statine auf die zerebrovaskuläre Reservekapazität untersucht haben. Sterzer und seine Arbeitsgruppe erkannten als erste den positiven Effekt, den CSE-Hemmer auf die zerebrovaskuläre Reservekapazität ausüben können (Sterzer et al., 2001) So konnte die CVR unter Statinbehandlung bei Patienten mit zerebraler Vaskulopathie signifikant verbessert werden. Ziel unserer Untersuchung war es nun, den Einfluss der Statine auf die zerebrale Vasoreaktivität bei gesunden Probanden mittels des BHI zu untersuchen und einen möglichen Früheffekt der Statine im Sinne einer Verbesserung der zerebralen Durchblutung nach Kurzzeittherapie zu detektieren. Außerdem sollte in einer Kontrollgruppe die CVR ohne Statineinnahme an verschiedenen Tagen verglichen werden. In einer Fall-Kontrollstudie wurde kürzlich mittels des CO₂-Inhaltationsstests eine Verbesserung der zerebralen Reservekapazität auch bei Gesunden nach Statingabe nachgewiesen (Sander et al., 2005).

Die Untersuchungen wurden mit der transkraniellen Dopplersonographie durchgeführt, da sie sich wegen ihrer hohen zeitlichen Auflösung sehr gut zur Darstellung des Verlaufs der zerebrovaskulären Antwort eignet.

3. Methodik, Material und Probanden

Die im Folgenden beschriebenen Untersuchungen wurden in der Neurologischen Klinik der Technischen Universität München zwischen September 2001 und April 2002 durchgeführt.

3.1. Probandenkollektiv

An der Studie nahmen in der Verumgruppe insgesamt 22 gesunde Erwachsene (9 Männer, 13 Frauen, Altersdurchschnitt 30,7 Jahre (95% Konfidenzintervall (KI): 26,6; 34,7)) teil. Die Kontrollgruppe bestand aus 10 Personen (6 Männer, 4 Frauen; Altersdurchschnitt 28,5 Jahre (KI: 27,1; 29,9)). (Tabelle 1)

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.

Alle Teilnehmer wurden ausführlich über Art, Inhalt und Zweck der Untersuchung und Risiken der Statineinnahme aufgeklärt und unterschrieben eine Einverständniserklärung. Die Studie wurde durch die Ethikkommission genehmigt.

Aufgrund eines technischen Problems des Messgerätes konnte bei drei Probanden der Verumgruppe keine Datenerfassung nach Pravastatineinnahme erfolgen. Sie wurden aus diesem Grund nicht in die Datenauswertung eingeschlossen. Die Messdaten einer Probandin wurden wegen des Verdachts mangelnder Compliance bei ansteigenden Cholesterinwerten bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Die Probanden setzten sich zusammen aus Studenten und Mitarbeitern des Krankenhauses Rechts der Isar der Technischen Universität München und bekamen für die Teilnahme an der Studie eine Aufwandsentschädigung in der Höhe von 50 Euro.

3.2. Gruppenbildung

3.2.1. Verumgruppe

Bei 22 gesunden Probanden wurde vor und nach dreitägiger Einnahme von 40 mg Pravastatin mit Hilfe des Breathholding-Manövers der Breathholding-Index (BHI) bestimmt. Insgesamt setzte sich die Verumgruppe aus neun weiblichen sowie dreizehn männlichen Probanden im Alter zwischen 23 und 54 Jahren zusammen (9 Männer, 13 Frauen; Altersdurchschnitt 30,7 Jahre (95% KI: 26,6; 34,7)). (Tabelle 1)

3.2.2. Kontrollgruppe

Bei 10 Studienteilnehmern wurde die Bestimmung des BHI an zwei verschiedenen Tagen ohne die Einnahme von Pravastatin durchgeführt. Dadurch sollte die Reproduzierbarkeit der erzielten Messwerte verifiziert werden. Die Kontrollgruppe setzte sich zusammen aus 4 weiblichen und 6 männlichen Probanden. (6 Männer, 4 Frauen; Altersdurchschnitt 28,5 Jahre (95% KI: 27,1; 29,9)).

	<i>Verum</i>	<i>Kontrolle</i>
<i>Gesamt</i>	22	10
<i>Männer</i>	9	6
<i>Frauen</i>	13	4
<i>Alter</i>	30,7	28,5
<i>(95%KI)</i>	(26,6; 34,7)	(27,1; 29,9)

Tab. 1: Probandenkollektiv

3.3. Untersuchungsablauf

3.3.1. Testbedingungen im Untersuchungsraum

Die Untersuchung wurde in einem ruhigen, leicht abgedunkelten Raum durchgeführt. Die Probanden befanden sich in bequemer Position auf einer Liege mit leicht erhöhtem Oberkörper von ca. 15 bis 20°. Während der Untersuchung wurde nicht gesprochen. Die Probanden wurden angehalten, während der gesamten Untersuchung ruhig und gleichmäßig zu atmen und sich nicht zu bewegen.

3.3.2. Transkranielle Dopplersonographie

Die Untersuchungen wurden mit dem Doppler-Ultraschall-Gerät vom Typ Multi Dop X ® der Firma DWL®, Sipplingen, Deutschland durchgeführt. Die Sonden mit der Sendefrequenz von 2 MHz werden vor Beginn der Untersuchung über ein Gummiband am Kopf befestigt und gewährleisten so eine kontinuierliche unveränderte Aufzeichnung der Dopplersignale.

3.3.3. Datenaufzeichnung

3.3.3.1. Positionierung der Sonden

Über ein Stirnband wurden die Dopplersonden über den temporalen Knochenfenstern des Schädels fixiert. In einer Schalltiefe von 54 ± 2 mm wurde die ACM der rechten sowie der linken Hemisphäre dargestellt (Abbildung 2). Die Sondenpositionierung wurde durch Ermittlung der höchstmöglichen CBFV optimiert.

Folgende Kriterien dienen zur Identifikation des beschallten Gefäßsegments:

1. Untersuchungstiefe
2. Strömungsgeschwindigkeit
3. Strömungsrichtung
4. Strömungsprofil
5. Ausrichtung der Sondenachsen
6. Verfolgbarkeit des Signals zur Oberfläche hin



Abb. 2: Dopplersignal A. cerebri media

3.3.3.2. Aufzeichnung der Dopplersignale

Die Dopplersignale wurden während der Messung analysiert und digital gespeichert um sie zu einem späteren Zeitpunkt „offline“ auswerten zu können.

3.3.3.3. Aufzeichnung ereigniskorrelierter Markierungen

Parallel zur Aufzeichnung der Dopplerdaten wurden jeweils der Beginn sowie das Ende der Apnoe- bzw. Hyperventilationsphasen über das Dopplergerät markiert und aufgezeichnet. Dies ermöglichte eine genaue Bestimmung des BHI.

3.3.4. Laborparameter

Zur Verlaufs- und Compliancekontrolle wurde bei allen Probanden vor Gabe der Statine und nach Beendigung der Studie je eine Blutentnahme durchgeführt. Folgende Werte wurden bestimmt: Cholesterin, GOT, GPT, CK, Natrium, Kalium, Kreatinin, Harnstoff, Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten, Hämoglobin, und Hämatokrit. Somit konnte bei den Teilnehmern der Studie Leber- Nieren oder Skelettmuskelschäden ausgeschlossen werden. Des Weiteren hätten die Blutwerte Aufschluss über das Auftreten

von unerwünschten Nebenwirkungen gegeben. Für die Studie von Bedeutung war dabei vor allem der Verlauf der Cholesterinwerte, wobei bei allen in der Studie eingeschlossenen Probanden der Cholesterinspiegel nach Statineinnahme signifikant sank und somit von einer regelmäßigen Einnahme der Statine aller Versuchsteilnehmer auszugehen ist.

3.3.5. Durchführung des Apnoetests

Vor dem Experiment wurde mit den Teilnehmern ausführlich der Ablauf der Untersuchung besprochen, um Unterbrechungen durch Fragen seitens der Teilnehmer zuvorkommen. Nach Positionierung der Sonden am liegenden Probanden wurde eine ca. dreiminütige Ruhephase mit dem Ziel der Eingewöhnung und Entspannung eingehalten. Der Proband wurde angehalten, ruhig zu atmen und sich nicht zu bewegen. Auf Anweisung wurde entsprechend den von Marcus und Harrison beschriebenen Studien aus der Atemmittellage heraus der Atem über einen Zeitraum von mindestens 30 sec anhalten, wobei die Zeit mittels Stoppuhr zusätzlich registriert wurde (Marcus, Harrison, 1992). Nach Beendigung der Apnoephase wurde eine erneute Ruhephase von bis zu 3 Minuten eingehalten. Danach folgte die ca. 10 bis 20 Sekunden andauernde Hyperventilationsphase mit erneut anschließender Ruhephase. Dieser Zyklus wurde insgesamt drei bis vier Mal wiederholt.

3.3.6. Breathholding-Index

Der Breathholding-Test ist eine nicht invasive Methode zur Untersuchung der zerebralen Reservekapazität und stellt bei kooperativen Patienten im Gegensatz zur intravenösen Acetazolamidgabe oder CO₂-Inhalation eine geeignete nicht invasive Methode zur Bestimmung der zerebrovaskulären Reservekapazität dar (Markus et al., 1990) (Arijona, 2000) (siehe 1.1.4.3). Im Rahmen unseres Versuchs stellten wir mit Hilfe des Breathholding-Index (BHI) durch dopplersonographische Aufzeichnung der Blutflussgeschwindigkeiten in den Aa. cerebri mediae die zerebrale Vasoreaktivität in Abhängigkeit der Apnoephasen dar. Die Aufzeichnung der zerebralen Perfusion mittels TCD erfolgte durch temporal angelegte Dopplersonden. Zwischen den einzelnen Messungen hielten wir einen Abstand von mindestens 5 Minuten unter normaler Atmung ein (Markus et al., 1990). Der BHI errechnet sich dabei aus der Regressionsgeraden während der Apnoephase. Die *absolute* Änderung der zerebralen Strömungsgeschwindigkeit unterliegt starken interindividuellen Schwankungen (Beschallungswinkel, Verlauf der Arterie) und ist deshalb zur Bestimmung der zerebralen Aktivierung nicht geeignet. Es wird daher das Verhältnis des *relativen* Anstiegs der mittleren Strömungsgeschwindigkeit (CBF mean) im Verhältnis zur Zeitdauer (t) des Luftanhaltens in Sekunden

$$\frac{\text{CBF am Ende des Atemanhaltens} - \text{CBF in Ruhe}}{t \text{ (sec)}} \cdot 100$$

bestimmt. Der Normalwert des BHI liegt bei $1,2 \pm 0,4\%$ pro Sekunde. Auf Abbildung 3 ist der Anstieg der zerebralen Strömungsgeschwindigkeit der ACM über ca. eine Minute dargestellt. Die Steigung der Geraden visualisiert dabei den Anstieg der Strömungsgeschwindigkeit über einen bestimmten Zeitraum während der Apnoephase. Bei der Auswertung entschieden wir uns für jeweils den höchsten Wert eines jeden Durchgangs.

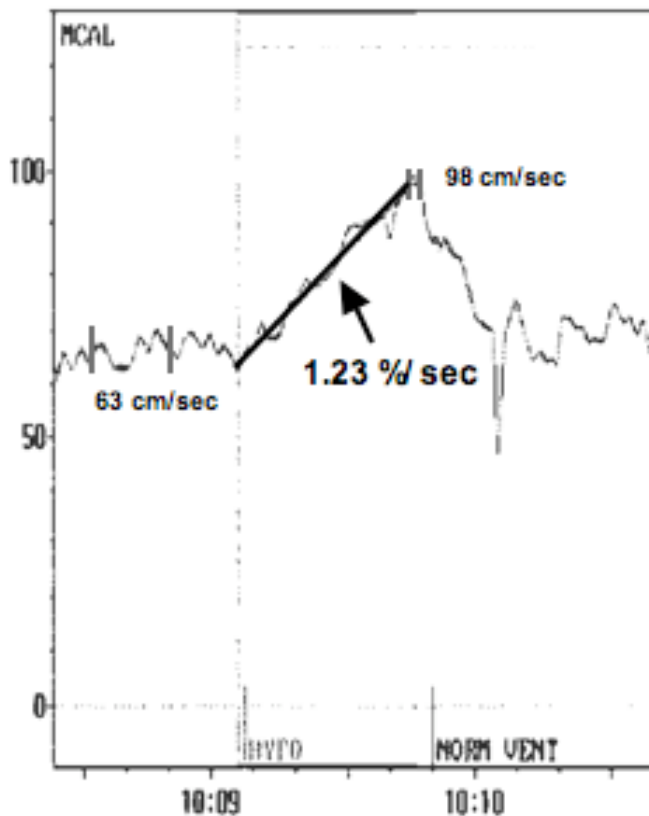


Abb. 3:

Bestimmung des BHI durch Bestimmung der Steigung der Regressionsgeraden in Relation zur mittleren Strömungsgeschwindigkeit innerhalb eines bestimmten Intervalls, in Prozent pro Sekunde

3.4. Statistische Auswertung

Die Dynamik der zerebrovaskulären Aktivierung auf Stimuli wie Apnoe und Hyperventilation sollte mit hoher zeitlicher Auflösung bei gesunden Probanden jeweils mit bzw. bei der Kontrollgruppe ohne dreitägiger Pravastatineinnahme untersucht und miteinander verglichen werden.

Die Messergebnisse für die Strömungsgeschwindigkeit der ACM wurde mittels des Kolmogorow-Smirnow-Tests auf Normalverteilung untersucht. Die Berechnung der Unterschiede der Strömungsgeschwindigkeit zwischen Verum- und Kontrollgruppe wurde bei Normalverteilung mit dem zweiseitigen Student-t-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt. Die Unterschiede der Strömungsgeschwindigkeit innerhalb der MCA wurden mit dem t-Test für gepaarte Stichproben analysiert.

Für nicht normalverteilte unabhängige Werte wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Zur Berechnung der geschlechtsspezifischen Unterschiede des BHI nicht normal verteilter verbundener Stichproben wurde der Wilcoxon-Test verwendet. Die Reproduzierbarkeit des Tests wurde zuvor in der Kontrollgruppe an zwei verschiedenen Tagen mittels der Spearman-Korrelationsanalyse untersucht. Weiterhin wurde in der Verumgruppe die Interratervariabilität mit Hilfe des Spearman-Tests analysiert. Alle Daten werden als Mittelwert mit 95% Konfidenzintervall angegeben.

4. Ergebnisse

In der Auswertung berücksichtigt wurden 22 Probanden der Verumgruppe und 10 Probanden der Kontrollgruppe (Tabelle 2). Die Probanden der Verumgruppe bestätigten die regelmäßige Einnahme von Pravastatin. Laborchemisch war bei allen Probanden ein Absinken des Cholesterinspiegels zu verzeichnen.

	<i>Verum</i>	<i>Kontrolle</i>
<i>Männer</i>	9	6
<i>Frauen</i>	13	4
<i>Gesamt</i>	22	10
<i>Alter</i>	30,7	28,5
<i>(95% KI)</i>	(26,6; 34,7)	(27,1; 29,9)

Tab. 2: Patientenkollektiv

4.1. Kontrollgruppe

Bei 10 Probanden wurden an zwei verschiedenen Tagen die mittlere Blutflussgeschwindigkeit und der BHI ohne zwischenzeitliche Statineinnahme ermittelt. Ziel war es, die Reproduzierbarkeit der Untersuchungstechnik zu verifizieren und mögliche Fehlerquellen zu detektieren.

4.1.1. CBFV

Die mittlere Strömungsgeschwindigkeit in der MCA wurde in Ruhe und während des Breathholding-Manövers an zwei verschiedenen Tagen aufgezeichnet und miteinander verglichen (Tabelle 3). Die CBFV in der ACM in Ruhe unterschieden sich zu den verschiedenen Messzeitpunkten nicht signifikant voneinander (71,3 cm/sek. [95% KI: 62,0; 80,6 cm/sek.] versus 66,5 cm/sek. [95% KI: 55,4; 77,6 cm/sek.; $p=0,46$]). Ebenso verhielt sich die CBFV während des Breathholding-Manövers. Es ließ sich erneut kein signifikanter Unterschied detektieren (105,6 cm/sek. [95% KI: 94,4; 116,8 cm/sek.] versus 99,1 cm/sek. [95% KI: 89,9; 108,4 cm/sek.]; $p= 0,33$).

	<i>Tag 1</i>	<i>Tag 3</i>	<i>p-Wert</i>
Mittlere CBFV in Ruhe (95% KI)	71,3 (62; 80,6)	66,5 (55,4; 77,6)	0,46
Mittlere CBFV bei Apnoe (95% KI)	105,6 (94,4; 116,8)	99,1 (89,9; 108,4)	0,33

Tab. 3: Vergleich CBFV an zwei Tagen ohne Statineinnahme

4.1.2. BHI

Wir untersuchten die Reproduzierbarkeit des BHI zu verschiedenen Messzeitpunkten ohne Einnahme von Statinen anhand von 10 gesunden Probanden, um einen möglichen Lerneffekt auszuschließen. Wir konnten eine sehr hohe Reproduzierbarkeit des Breathholding-Tests zwischen erster und zweiter Messung nach drei Tagen feststellen. Der Unterschied des BHI an Tag 1 (1,93%/sec [95% KI: 1,5; 2,4] zu Tag 3 (2,01%/sec [95% KI: 1,7; 2,3] erwies sich als nicht signifikant ($p= 0,51$) und bestätigte damit unsere Annahme, dass es bei wiederholter Durchführung des Breathholding-Manövers zu keinem signifikantem Lerneffekt kommt. Der Korrelationskoeffizient von 0,853 [95% KI: 0,5; 0,9] zwischen den beiden Messwerten war hoch (Abbildung 4).

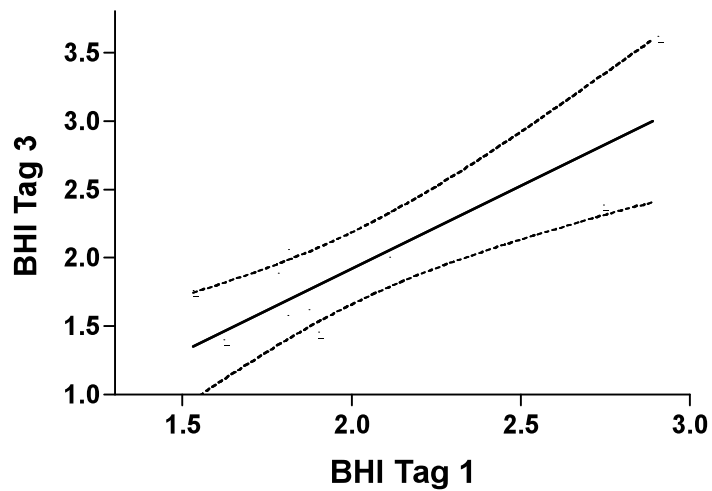


Abb. 4: Korrelation zwischen BHI an verschiedenen Tagen ohne Statingabe bei 10 gesunden Probanden ($r=0,853$, $p<0,0001$).

4.2. Verumgruppe

Bei 22 Probanden wurde vor und nach Einnahme von Pravastatin die CBFV und der BHI ermittelt und miteinander verglichen. Es sollte der Einfluss des Statins auf die Vasoreaktivität bestimmt werden.

4.2.1. CBFV

Bei 16 Probanden ermittelten wir zu Beginn der Untersuchung die mittlere zerebrale Strömungsgeschwindigkeit in beiden ACM in Ruhe vor und nach Einnahme des Statins (Tabelle 4). Der Vergleich der CBFV in Ruhe zeigte keinen signifikanten Unterschied (70,9 cm/sek. [95% KI: 67,0; 74,8 cm/sek.] versus 70,8 cm/sek. [95% KI: 66,1; 75,4 cm/sek.], $p=0,93$). Es herrschten somit gleiche intraindividuelle Ausgangsbedingungen zum jeweiligen Messzeitpunkt. Ebenso untersuchten wir die CBFV während der Apnoephasen. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe zeigte sich hier bei den 22 untersuchten Probanden ein signifikanter Unterschied zwischen der CBFV vor und nach Statingabe (104 cm/sek. [95% KI: 97,5; 109,5 cm/sek.] versus 107,7 cm/sek. [95% KI: 100,9; 114,6 cm/sek.]). Es kam zu einem signifikanten Anstieg der zerebralen Strömungsgeschwindigkeit ($p=0,02$).

	<i>Prä Statin</i>	<i>Post Statin</i>	<i>p-Wert</i>
Mittlere CBFV in Ruhe (95% KI)	70,9 (67,0; 74,8)	70,8 (66,1; 75,4)	0,93
Mittlere CBFV Apnoe (95% KI)	103,5 (97,5; 109,5)	107,7 (100,8; 114,6)	0,02

Tab. 4: Vergleich CBFV an 2 Tagen mit Statineinnahme

4.2.2. BHI

Analog zur CBFV ergab der maximale BHI 2,29%/sec (95% KI: 2,1; 2,6) vor Statineinnahme (prä statin) und 2,51%/sec (95% KI: 2,3; 2,8) nach Statineinnahme (post statin). Der Unterschied zwischen beiden Messzeitpunkten ist mit $p= 0,014$ signifikant (Abbildung 5). Dies bestätigt unsere Annahme eines frühzeitig einsetzenden Effektes der Statine auf die zerebrale Vasoreaktivität.

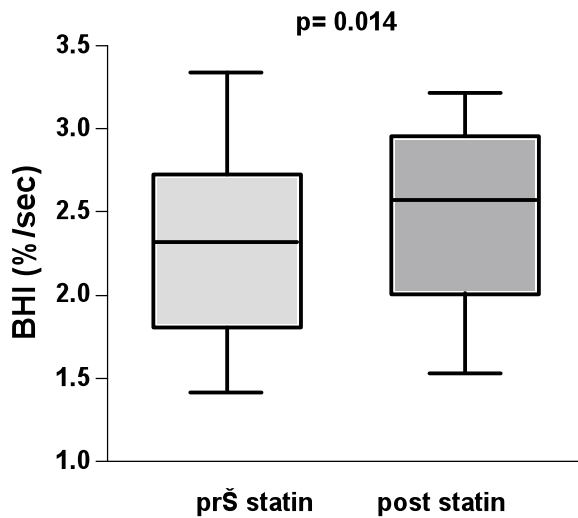


Abb. 5: Vergleich des BHI (Median, 25% und 75% Perzentile sowie Minimal- und Maximalwerte) vor und nach Einnahme von 40 mg Pravastatin.

4.2.3. Laborergebnisse

Verglichen wurde der Cholesterinspiegel bei 22 Probanden vor und nach 3-tägiger Pravastatineinnahme. Es kam dabei zu einem signifikanten Abfall des Cholesterinspiegels im Serum unter Pravastatineinnahme (Tabelle 5). Es konnte kein Anstieg der Leberenzyme bzw. der Transaminasen beobachtet werden. Die Probanden verneinten durchgehend Unverträglichkeitsreaktionen.

	<i>Prä Statin</i>	<i>Post Statin</i>	<i>p-Wert</i>
Cholesterin (mg/dl)	203 (187; 218)	178 (161; 196)	< 0,0001

Tab. 5: Cholesterinspiegel vor und nach 3-tägiger Statineinnahme

4.3. Gruppenvergleich

4.3.1. Verumgruppe versus Kontrollgruppe

Verglichen wurden die CBFV der Verumgruppe mit der CBFV der Kontrollgruppe am ersten und am dritten Tag der Untersuchung während der Apnoephase. Es bestand kein signifikanter Unterschied sowohl zu Beginn als auch am dritten Tag der Untersuchung (Tabelle 6).

	<i>CBFV Kontrolle</i> (95% KI)	<i>CBFV Verum</i> (95% KI)	<i>p-Wert</i>
<i>Prä Statin</i>	105,60 (94,4; 116,8)	103,50 (97,1; 109,9)	0,71
<i>Post Statin</i>	99,14 (89,9; 108,4)	107,72 (100,34; 114,6)	0,16

Tab. 6: Vergleich CBFV Kontrollgruppe versus Verumgruppe

Analog ergab sich für den BHI am Tag 1 der Untersuchung kein signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und der Kontrollgruppe (Tabelle 7).

Der Vergleich der BHI am dritten Tag der Untersuchung zwischen der Kontroll- und der Verumgruppe zeigte jedoch signifikante Unterschiede ($p=0,0178$). Dies verdeutlicht noch einmal den Effekt der Statine, die zerebrale Vasoreaktivität im Sinne einer Steigerung der Hirndurchblutung zu beeinflussen.

	<i>BHI Kontrolle</i> (95% KI)	<i>BHI Verum</i> (95% KI)	<i>p-Wert</i>
<i>Prä Statin</i>	1,90 (1,5; 2,4)	2,29 (2,1; 2,5)	0,08
<i>Post Statin</i>	2,01 (1,7; 2,3)	2,51 (2,3; 2,8)	0,02

Tab. 7: Vergleich BHI Kontrollgruppe versus Verumgruppe

4.4. Geschlechtsspezifische Verteilung

Bei der geschlechtsspezifischen Untersuchung des BHI vor und nach Pravastatineinnahme konnte sowohl bei den männlichen (n=9) als auch bei den weiblichen Probanden (n=13) kein signifikanter Anstieg des BHI beobachtet werden (männlich $p=0,07$, weiblich $p=0,38$) (Tabelle 8). Ebenso war der Vergleich der prozentualen Anstiege des BHI zwischen Frauen und Männern mit $p=0,3672$ nicht signifikant (Tabelle 9). Die BHI bei Frauen und Männern vor Einnahme des Statins unterschieden sich nicht signifikant voneinander ($p=0,1330$). Auch nach Statineinnahme war zwischen Frauen und Männern kein signifikanter Unterschied im BHI feststellbar ($p=0,605$) (Tabelle 10).

	<i>Prä Statin</i>	<i>Post Statin</i>	<i>p-Wert</i>
BHI gesamt	2,10	2,263	0,38
weiblich (95% KI)	(1,9; 2,3)	(1,9; 2,6)	
BHI gesamt	2,473	2,687	0,07
männlich (95%KI)	(1,9; 2,9)	(2,3; 3,1)	

Tab. 8: Vergleich BHI bei Frauen und Männern vor und nach Statineinnahme

	<i>Frauen</i>	<i>Männer</i>	<i>p-Wert</i>
Prozentualer Anstieg (95% KI)	1,086 (0,9; 1,2)	1,139 (1,0; 1,3)	0,37

Tab. 9: geschlechtsspezifischer Vergleich prozentualer BHI Anstieg

	<i>BHI gesamt Weiblich (95% KI)</i>	<i>BHI gesamt Männlich (95% KI)</i>	<i>p-Wert</i>
Prä Statin	2,10 (1,9; 2,3)	2,473 (1,9; 2,9)	0,13
Post Statin	2,263 (1,9; 2,6)	2,687 (2,3; 3,1)	0,06

Tab. 10: Vergleich geschlechtsspezifischer BHI vor und nach Statineinnahme

4.5. Korrelationsanalyse

Um eine möglichst genaue Datenauswertung zu gewährleisten und möglichen systematischen Fehlern vorzubeugen, wurden die Daten von 15 Probanden von verschiedenen Personen (Frau PD Dr. K. Sander, Frau S. Rohrhuber) ausgewertet, um die interindividuelle Variabilität bei der Berechnung des BHI sowohl vor als auch nach Statingabe zu bestimmen.

In Abbildung 6 ist die interindividuelle Variabilität der zwei Untersucher vor Statineinnahme dargestellt, wobei ein hoher Korrelationskoeffizient (Korrelationskoeffizient 0,86 [95% KI: 0,62; 0,95 cm/sek.], $p < 0,0001$) zu erkennen ist. Ähnliche Übereinstimmung ist auch nach Statingabe auf Abbildung 7 zu erkennen (Korrelationskoeffizient 0,69 [95% KI: 0,3; 0,9 cm/sek.], $p = 0,005$).

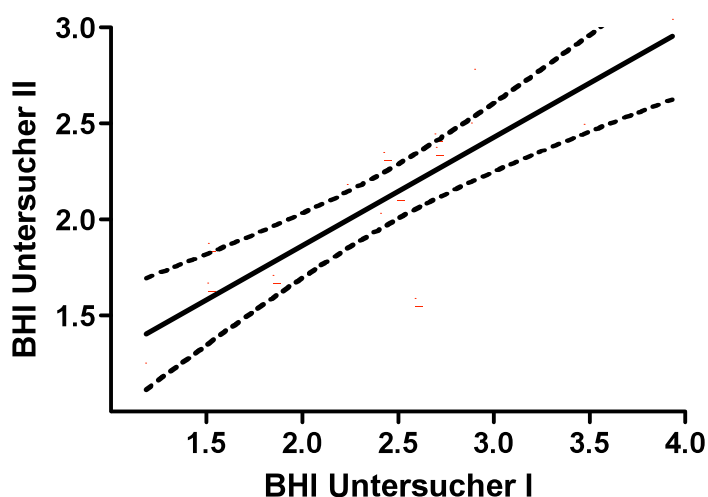


Abb. 6: Korrelationsanalyse vor Statineinnahme

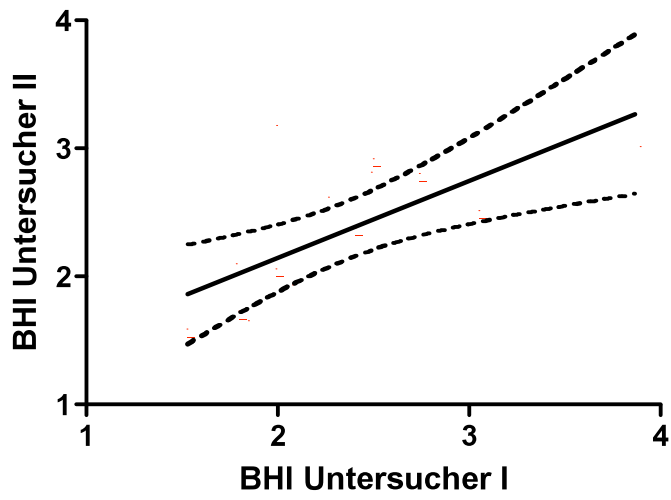


Abb. 7: Korrelationsanalyse nach Statineinnahme

5. Diskussion

Ziel unserer Studie war es, mit Hilfe des Breathholding-Tests den Einfluss einer kurzzeitigen sowie hochdosierten Statinegabe auf die zerebrovaskuläre Reservekapazität zu untersuchen. Anhand unserer Ergebnisse wird deutlich, dass bereits nach nur dreitägiger Pravastatingabe bei gesunden Probanden ein messbarer Anstieg der zerebralen Reservekapazität zu beobachten ist. Nach unserem Wissen war dies die erste Studie, welche die Vasoreaktivität zerebraler Gefäße nach Statineinnahme mittels BHI bei gesunden Probanden untersuchte.

Methode: Der von uns verwendete Breathholding-Test ist eine nicht invasive Methode zur Untersuchung der zerebralen Reservekapazität und stellt bei gesunden und kooperativen Probanden eine geeignete Alternative zu invasiveren Methoden wie dem Acetazolamidtest oder der CO₂-Inhalation dar. Eine den Breathholding-Test und den Acetazolamidtest vergleichende Studie von Stoll (Stoll et al., 1996) zeigte einen vergleichbaren maximal erreichbaren Strömungsanstieg in der A. cerebri media bei beiden Methoden. Da wir ausschließlich gesunde und kooperative Testpersonen in unsere Studie mit einschlossen, verwendeten wir den Breathholding-Test zur Erfassung der zerebralen Vasoreaktivität. In einer Studie von Kastrup wurde eine hohe interindividuelle Variabilität festgestellt, weshalb die Breathholding-Technik ihm zufolge keinen diagnostischen Wert besitzt (Kastrup et al., 1998). Es zeigte sich jedoch in unserer Untersuchung keine signifikante

interindividuelle Variabilität der CBFV oder des BHI vor Statineinnahme bei dem von uns untersuchten jungen Probandenkollektiv. Zudem interessierte uns bei der Datenauswertung der BHI, der prozentuale Anstieg über eine Sekunde, das heißt, ein relativer Wert, bei dem der absolute Ausgangswert keine Rolle spielt.

Lerneffekt: Um einen möglichen Trainingseffekt durch Wiederholung des Breathholding-Tests nach drei Tagen auszuschließen, untersuchten wir in einer zusätzlichen Probandengruppe die Reproduzierbarkeit der Testergebnisse an verschiedenen Tagen ohne zusätzliche Einnahme eines Statins. Es ergab sich eine hohe Korrelation zwischen beiden Messungen ohne signifikanten Anstieg des BHI. Unsere Ergebnisse decken sich damit mit zahlreichen anderen Studien, welche die Breathholding-Technik als geeigneten Test zur Erfassung der zerebralen Vasoreaktivität bei kooperativen Erwachsenen ansehen. Zum Ausschluss der intraindividuellen Variabilität und Beeinflussbarkeit der Testergebnisse werteten zwei Untersucher die Ergebnisse aus, wobei es auch hierbei zu einer hohen Korrelation beider Untersuchungsergebnisse kam.

Aufbau: In unserem Studienaufbau verabreichten wir außer Pravastatin keine anderen Medikamente oder Placebopräparate, alle Probanden der Verumgruppe nahmen an drei aufeinander folgenden Tagen jeweils 40mg Pravastatin ein. Die damit fehlende Verblindung muss sowohl während der Untersuchung als auch bei der Auswertung als nachteilig angesehen werden. Wir verglichen deshalb in einer Kontrollgruppe die zerebrale Vasoreaktivität an verschiedenen Tagen ohne eine zwischenzeitliche Einnahme von

Pravastatin, um einen möglichen Lerneffekt oder eine Beeinflussbarkeit durch den Probanden zu detektieren. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied an den verschiedenen Tagen und wir konnten damit zeigen, dass sich trotz mehrmaligem Testdurchlauf die zerebrale Vasoreaktivität nicht in einer bestimmten Weise signifikant verändert. Erst durch Einnahme des Statins kam es zu einem Anstieg der zerebralen Perfusion während der Apnoephase. Bei der Untersuchung der interindividuellen Variabilität sowohl vor als auch nach Einnahme des Statins konnten wir eine hohe Korrelation feststellen.

Tageszeitliche Anhängigkeit: Zahlreiche Arbeiten beschäftigten sich mit dem Phänomen der Inzidenz zerebrovaskulärer Insulte und deren tageszeitlichen Abhängigkeit. Die klinische Beobachtung, dass Schlaganfälle sehr häufig in den frühen Morgenstunden auftreten, konnte in einer großen Metaanalyse (Elliot W., 1998), welche Daten von 1966 bis 1997 analysierte, belegt werden. Das Auftreten eines Schlaganfalls ist demnach in den Morgenstunden zwischen 6 und 12 Uhr um bis zu 49% wahrscheinlicher als zu anderen Tageszeiten (Wroe et al., 1992) (Elliot, 1998). Als mögliche Ursache dieser Beobachtung wird neben einem morgendlichen Anstieg des Blutdrucks (Stergiou et al., 2002) sowie einer gesteigerten Plättchenaggregation (Willich et al., 1987) neuerdings eine zirkadiane Rhythmik der zerebralen Hämodynamik unabhängig von Blutdruckschwankungen postuliert. Es gibt Hinweise, dass die CBFV einem 24-Stunden-Rhythmus mit den niedrigsten Werten in den Morgenstunden folgt, was wiederum die erhöhte Inzidenz zerebraler Insulte am Morgen

erklären könnte (Conroy et al., 2005). Die zerebrale Vasoreaktivität unter Hypo- und Hyperventilation zeigt dabei offenbar ebenfalls eine Reduktion in den Morgenstunden (Qureshi et al., 1999). Um dieser tageszeitlichen Variabilität entgegenzuwirken, untersuchten wir die Probanden zwischen 12 und 15 Uhr soweit durchführbar zu jeweils gleichen Zeiten am ersten und dritten Tag. In diesem Zeitraum befindet sich laut Conroy et al. die CBFV noch an ihrem niedrigsten Wert im Tagesverlauf.

Geschlechtsspezifische Verteilung: Es wurden mehrere Studien durchgeführt, welche die geschlechtsspezifischen Unterschiede der zerebralen Vasoreaktivität untersuchten. Karnik konnte zeigen, dass Frauen eine signifikant höhere Vasoreaktivität nach Acetazolamidgabe aufweisen als Männer (Karnik et al., 1996). Diese Beobachtung konnte in einer Studie von Kastrup bestätigt werden, wobei der zugrunde liegende Mechanismus und die Bedeutung der erhöhten Vasoreaktivität bei Frauen jedoch noch unklar blieben. Die bei Männern häufiger auftretende Arteriosklerose mit Verlust der Elastizität zerebraler Gefäße könnte nach Kastrup theoretisch eine Ursache der verminderten Vasoreaktivität bei Männern sein. Umgekehrt wurde postuliert, dass dieses Phänomen die erhöhte Prädisposition von Frauen für Migräne im Vergleich zu Männern widerspiegeln könnte. In der Analyse unserer Daten mussten wir feststellen, dass der BHI-Anstieg nach Statingabe sowohl im weiblichen als auch im männlichen Kollektiv getrennt berechnet nicht mehr signifikant war. Möglicherweise war die Probandenzahl pro untersuchte Gruppe zu gering, um einen signifikanteren Anstieg des BHI detektieren zu können. Aus diesem Grund konnten wir keinen

geschlechtsspezifischen Unterschied berechnen. In den die geschlechtsspezifische Verteilung der CVR untersuchenden Studien handelte es sich bei den Probanden um ein insgesamt deutlich älteres Patientenkollektiv (Alter der Frauen $53,1 \pm 11,9$, mittleres Alter Männer $53,8 \pm 11,2$; Karnik et al.) und somit um Patienten mit einem insgesamt höheren kardiovaskulären Risiko als in unserem Studienaufbau (mittleres Alter 30,7 Jahre). Möglicherweise gibt es bei jungen gesunden Probanden keinen Unterschied der CVR aufgrund geringerer Risikofaktoren. Dies müsste jedoch in weiteren Studien untersucht werden.

Wirkeintritt: Es gibt widersprüchliche Aussagen darüber, ab wann Statine ihre Wirkung bezüglich Reduktion der Schlaganfallinzidenz entfalten. Im Rahmen der PROSPER Studie wurde die Vermutung angestellt, dass die positive Wirkung der Statine auf das Schlaganfallrisiko erst drei Jahre nach Beginn der Statintherapie zu erwarten sei. Die HPS Studie hingegen beobachtete einen rascheren klinischen Effekt, welcher unter Simvastatin bereits nach zwei Jahren seine maximale Wirkung erreichte. Eine 2005 veröffentlichte Meta-Analyse fand heraus, dass bereits im ersten Jahr nach Statintherapiebeginn ein 10%iger Rückgang kardiovaskulärer Ereignisse zu erkennen war, es wurde jedoch nicht beschrieben, wie es sich dabei im speziellen um das Schlaganfallrisiko verhielt (Cholesterol Treatment Trialist Collaborators, 2005). Die MIRACL Studie zeigte einen Rückgang der Schlaganfallinzidenz innerhalb von vier Monaten um nahezu 50% bei Patienten, welche nach akutem Koronarsyndrom hochdosiert Atorvastatin erhielten.

In zahlreichen Studien wurde jedoch ein sehr viel früher erkennbarer Effekt der Statine auf das Gefäßbett beobachtet. Tsunekawa et al. zeigte bei älteren Diabetikern eine verbesserte Vasoreaktivität durch die kurzzeitige Gabe von Cerivastatin nach nur drei Tagen, ohne dass es einen sichtbaren Effekt auf den Lipidstatus der Patienten gab. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass die Hochregulation der NO-Synthase für diesen Effekt verantwortlich ist (Tsunekawa, 2001). Wassmann demonstrierte bei Patienten mit stabiler Angina pectoris im Rahmen der Koronarangiographie sogar eine verbesserte Koronarperfusion bereits 24 Stunden nach einer Einmaldosis Pravastatin. Auch hier waren die CRP- und Lipidwerte vor und nach Statingabe nicht signifikant abgesunken (Wassmann et al., 2003). In unseren Untersuchungen kam es ebenfalls trotz einer nur kurzen Einnahmedauer des Statins von drei Tagen zu einem signifikanten Anstieg der zerebralen Reservekapazität bei allen Probanden und deutet darauf hin, dass bei diesem Prozess schnell wirkende Faktoren wie die NO-Produktion eine Rolle spielen müssen.

Dauer und Dosis: In tierexperimentellen Studien konnte eine Korrelation zwischen Dauer, Dosis und Wirkung einer Behandlung mit Mevastatin gefunden werden, wobei es in einer dieser Studien am 14. bzw. 28 Tag zum größten neuroprotektiven Effekt kam (Amin-Hanjani et al., 2001). Eine längere Einnahmezeit in unserem Versuchsaufbau hätte womöglich einen deutlicheren Anstieg der CBFV gezeigt, wir konzentrierten uns jedoch im Hinblick auf die Erfassung eines Kurzzeiteffekts der Statine auf die Wirkung des Medikaments nach einer Einnahmezeit von nur drei Tagen. In einer

Folgestudie untersuchte die Arbeitsgruppe um Sander et al. die zerebrale Vasoreaktivität unter Pravastatinapplikation über einen Zeitraum von 14 Tagen hinweg und konnte nach sieben Tagen einen deutlichen Anstieg der zerebralen Vasoreaktivität erkennen (Sander et al., 2005). Dies bestätigt unsere Annahme einer frühzeitig einsetzenden Wirkung der Statine auf die Vasoreaktivität. Ob dieser frühe Effekt auf die Gefäßfunktion nun alleine auf lipidunabhängige Wirkungsweisen der Statine zurückzuführen ist, ist sehr umstritten und wird durch zahlreiche Erkenntnisse über den Zusammenhang der Serum-LDL-Spiegel und der Gefäßreagibilität in Frage gestellt. Aus experimentellen Studien weiß man, dass Endothelzellen die NO-Produktion unter LDL-Exposition schon innerhalb 60 Minuten drosseln (Vergnani, 2000). In einer anderen Studie wurde durch einmalige LDL-Apherese die endothelabhängige Vasodilatation signifikant verbessert (Tamai, 1997). Amarenco et al. zeigte in einer grossen Meta-Analyse, dass die Reduktion des LDL-C durch Statine nicht nur eine relative Risikoreduktion von 21% für Schlaganfälle bewirkte, sondern auch die Intima-Media-Dicke der Carotiden signifikant reduzierte (Amarenco, 2004). Diese Studien zeigen die starke Abhängigkeit des LDL-Spiegels und der Gefäßreagibilität und lassen die lipidabhängige Wirkung der Statine wieder vermehrt in den Vordergrund rücken (Halcox und Deanfield, 2004).

Klinische Aspekte: Die Arbeitsgruppe um Endres (Endres et al., 1998) untersuchte die Abhängigkeit zwischen Dauer der Statingabe und Ausmaß der Hirnschädigung nach Okklusion der MCA in Mäusen und konnte einen neuroprotektiven Effekt im Sinne einer Reduzierung des Infarktausmaßes

nach nur dreitägiger Simvastatinverabreichung feststellen. Die prophylaktische Behandlung mit HMG-CoA-Reduktasehemmern kann folglich im Tierversuch das Ausmaß ischämischer Schäden, unabhängig vom jeweiligen Serumcholesterinspiegel, reduzieren. Cupini konnte anhand von TCD-Messungen feststellen, dass bei Patienten mit subkortikalen bzw. multiplen asymptomatischen Infarkten eine eingeschränkte CVR nachweisbar war und wies auf die Rolle der Mikroangiopathie als möglicher pathogenetischer Mechanismus für subkortikale Infarktentstehung hin (Cupini et al., 2001). Die Arbeitsgruppe um Sterzer konnte erstmals den vasoreaktivitätssteigernden Effekt einer Statintherapie bei Patienten mit zerebraler Mikroangiopathie und Schäden in der weißen Substanz aufzeigen und stützt damit diese Hypothese (Sterzer et al., 2001). Dieser Effekt scheint besonders deutlich ausgeprägt bei stark ausgedehnten Defekten des Hirngewebes. Sterzer vermutet, dass die gesteigerte Vasoreaktivität auf einer Hochregulation der eNOS und dadurch auf einer verbesserten NO-abhängigen Endothelfunktion durch Statine beruht. Folglich würden Patienten mit mikroangiopathischen Veränderungen und lakunären Schlaganfällen durch die Verbesserung der Endothelfunktion von einer Statingabe profitieren. Im Gegensatz zu Sterzer et al. untersuchten wir die zerebrale Vasoreaktivität bei Gesunden mit Hilfe des Breathholding-Index und erzielten vergleichbare Ergebnisse. Es ist denkbar, dass der kurzzeitige Einsatz hoher Statindosen bei Patienten mit eingeschränkter zerebrovaskulären Reservekapazität ohne nachweisbaren Schäden einen

noch deutlicheren Effekt gezeigt hätte, als wir es bei den in dieser Studie vorliegenden Ergebnissen gesunder Probanden herausfanden.

Aus diesen Ergebnissen können wir schließen, dass es sich bei der Wirkung der Statine um einen raschen Prozess handeln muss, da es bereits nach dreitägiger Statineinnahme zu einer signifikanten Steigerung der Vasoreaktivität kam und als möglicher neuroprotektiver Effekt anzusehen ist.

Es ist vorstellbar, dass Patienten, welche ein erhöhtes Risiko für das Auftreten zerebraler Ischämien aufweisen, beispielsweise vor Eingriffen an der A. Carotis oder geplanter Koronarangiographie, möglicherweise durch eine kurzzeitige hochdosierte Statingabe vor dem Eingriff von dessen neuroprotektiven Effekt profitieren (McGirt, 2006) (Kennedy, 2005). Zudem könnte die Statintherapie durch die lipidunabhängige Wirkung bei Patienten mit Mikrozirkulationsstörungen sinnvoll sein. Diese Vermutungen müssen jedoch durch weitere Studien belegt werden.

Zusammenfassend konnte in unserer Studie gezeigt werden, dass die hochdosierte kurzzeitige Anwendung von Pravastatin die Vasoreaktivität in gesunden Probanden rasch zu verbessern vermag. Ob nun die frühe Wirkungsweise der Statine durch eine erhöhte NO-Freisetzung oder primär durch eine LDL-Reduktion und die damit verbesserte Gefäßreagibilität zustande kommt oder auf welche Weise beide Mechanismen synergistisch wirken, muss in weiteren Studien geklärt werden.

6. Zusammenfassung

Statine werden neben den lipidabhängigen zahlreiche lipidunabhängige Wirkmechanismen zugesprochen. Von besonderem Interesse ist dabei der so genannte neuroprotektive Effekt, der vermutlich durch die Hochregulation der NO-Synthase mit Anstieg der Hirndurchblutung hervorgerufen wird. In der vorliegenden Arbeit sollte der Einfluss einer kurzzeitigen Statingabe auf die zerebrale Vasoreaktivität gesunder Probanden untersucht werden. Zur Bestimmung der vaskulären Antwort im Rahmen des angewandten Breathholding-Tests kam hierbei die transkranielle Dopplersonographie zur Anwendung, eine nicht invasive und relativ einfach durchzuführende Methode zur nahezu latenzfreien Messung der zerebralen Strömungsantwort. In unserer Studie wurde bei allen 22 Teilnehmern die zerebrale Vasoreaktivität der A. cerebri media beidseits vor und nach dreitägiger Pravastatineinnahme aufgezeichnet. Während die in Ruhe gemessenen mittleren Strömungsgeschwindigkeiten vor und nach Pravastatineinnahme nahezu vergleichbar blieben, konnte während des Breathholding-Manövers ein signifikanter Anstieg der zerebralen Strömungsgeschwindigkeit beobachtet werden. Dieser Effekt blieb in der Kontrollgruppe ohne vorherige Statinapplikation aus. Die Verbesserung der zerebralen Reservekapazität durch Kurzzeit-Statineinnahme könnte durch die Hochregulation der NO-Synthase hervorgerufen sein und entspräche damit den Ergebnissen zahlreicher Studien.

7. Danksagung

Für die Unterstützung, die ich bei der Ausführung der vorliegenden Arbeit erhalten habe, möchte ich besonders danken:

- Herrn Univ.-Prof. Dr. B. Conrad, für die Nutzungsmöglichkeit der Untersuchungsräume sowie die finanzielle Unterstützung zur Bezahlung der Probanden.
- Herrn Univ.-Prof. Dr. D. Sander, für die Vergabe des Themas und die Unterstützung bei der Ausarbeitung der Dissertationsschrift.
- Frau PD Dr. Kerstin Sander, für die Betreuung und Unterstützung bei der Ausarbeitung der Dissertationsschrift.
- Allen Mitarbeitern der Klinik für Neurologie der Technischen Universität München
- Meiner Familie

8. Literaturverzeichnis

Aaslid R

Visually evoked dynamic blood flow response of the human cerebral circulation
Stroke 1987 Jul-Aug; 18(4):771-5

Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H

Non-invasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries

J Neurosurg 1982 Dec;57(6):769-774

Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Silllesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA

The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)

Investigators

High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack

N Engl J Med 2006; Vol 355(6):549-559

Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, Touboul PJ

Statins in Stroke Prevention and Carotid Atherosclerosis

Cerebrovasc.Dis. 2004; 17 Suppl 1:81-8

Amarenco P, Labreuche J, Lavallée P, Touboul PJ

Statins in Stroke Prevention and Carotid Atherosclerosis

Systematic Review and Up-to-Date Meta-Analysis

Stroke 2004; 35:2902-2909

Amin-Hanjani S, Stagliano NE, Yamada M, Huang PL, 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

Arijona 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

Backer M, Knecht S, Deppe M, Lohmann H, Ringelstein EB, Henningsen H

Cortical tuning: a function of anticipated stimulus intensity

Neuroreport 1999 Feb 5;10(2) 293-6

Balk EM, Lau J, Goudas LC, Jordan HS, Kupelnick B, Kim LU, Karas RH

Effects of statins on nonlipid serum markers associated with cardiovascular disease: a systematic review

Ann Intern Med. 2003 Oct 21;139(8):670-82

Bayliss W

On the local regulation of the arterial wall to changes of internal pressure

J Physiol 28(1902)220

Bellosta S, Via D, Canavesi M, Pfister P, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F

HMG-CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages

Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18:1671-1678

Bolotina VM, Najibi S, Palacino JJ, Pagano PJ, Cohen RA

Nitric oxide directly activates calcium-dependent potassium channels in vascular smooth muscle

Nature 1994 Apr 28;368(6474):850-3

- Borgstrom I, Johannsson H, Siesjo BK
The relationship between arterial pO₂ and cerebral blood flow in hypoxic hypoxia
Acta Physiol Scand 93(1975) 423-423
- Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ
Lipid lowering and plaque regression: new insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease
Circulation 1993; 87:1781-91
- Cholesterol Treatment Trialist Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C
Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins
Lancet 2005; 366:1267-78
- Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration
Lancet 1995 Dec 23-30; 346(8991-8992):1647-53
- Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH
Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2, short-term reduction in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context
Lancet 1990, 335:827-38
- Conrad B, Klingelhofer J
Dynamics of regional blood flow for various visual stimuli
Exp Brain Res 77(1989) 437-441
- Conroy DA, Spielman AJ, Scott RQ
Daily rhythm of cerebral blood flow velocity
J Circadian Rhythms 2005 Mar 10;3(1):3
- Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA
Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families
Science 1993;261:921-923
- Cupini LM, Diomedi M, Placidi F, Silvestrini M, Giacomini P
Cerebrovascular reactivity and subcortical infarctions
Arch Neurol. 2001 (Apr):58(4):577-81
- Dangas G, Badimon DA, Smith DA, Unger AH, Levine D, Shao JH, Meraj P, Fier C, Fallon JT, Ambrose JA
Pravastatin therapy in hyperlipidemia: effects on thrombus formation and the systemic hemostatic profile
J Am Coll Cardiol 1999;33(5):1294-1304
- Delanty N, Vaughan CJ
Vascular effect of statins in stroke
Stroke 1997 Nov 28(11): 2315-20
- Diehl RR, Sitzer M, Hennerici M
Changes of cerebral blood flow velocities during cognitive activity
J Neuroimaging 2(1992)65-70
- Dreier JP, Korner K, Gorner A, Lindauer U, Weih M, Villringer A, Dirnagl U
Nitric oxide modulates the CBF response to increased extracellular potassium
J Cereb Blood Flow Metab 1995 Nov,15(6):914-9

- Droste DW, Harders AG, Rastogi E
A transcranial doppler study of blood flow velocity in the middle cerebral arteries performed at rest and during mental activities
Stroke 1989 Aug; 20(8):1005-11
- East SJ, Garthwaite J
Nanomolar N(G)-nitroarginine inhibits NMDA-induced cyclic GMP formation in rat cerebellum
Eur J Pharmacol 1990 Aug 10;184(2-3):311-3
- Eastern Stroke, Coronary Heart Disease Collaborative Research Group
Blood pressure, cholesterol and stroke in eastern Asia
Lancet 1998, 352:1801-1807
- Elliot W
Circadian variation in the timing of stroke onset: Meta analysis
Stroke 1998, 29:992-996
- Endres M, Laufs U, Huang Z, Nakamura T, Huang P, Moskowitz MA, Liao JK
Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl- CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase
Proc.Nat Acad Sci. 1998 (15): 8880-8885
- Ernst E, Koenig W
Fibrinogen and cardiovascular risk
Vasc Med. 1997;2:115-25
- Faraci FM, Heistad DD
Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels
Physiol Rev 1998 Jan;78(1): 53-97
- Fassbender K, Simons M, Bergmann C, Stroick M, Lutjohann D, Keller P, Runz H, Kuhl S, Bertsch T, von Bergmann K, Hennerici M, Beyreuther K, Hartmann T
Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta- amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 in vitro and in vivo
Proc Natl Acad USA 2001;98:5856- 5861
- Fox PT, Raichle ME
Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects
Proc Natl Acad Sci USA 1986 Feb;83(4):1140-4
- Fox PT, Raichle ME, Mintun MA, Dence C
Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity
Science 1988 Jul; 241(4864):462-4
- Fox-Robichaud A, Payne D, Kubes P
Inhaled NO reaches distal vasculatures to inhibit endothelium- but not leukocyte-dependent cell adhesion
Am J Physiol 1999 Dec;277(6Pt 1):L1224-31
- Furberg CD, Adams HP Jr, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, Humminghake DB, Lefkowitz DY, Probstfield J, Riley WA, Young B, for the Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group
Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events
Circulation 1994; 90:1679-1687
- Garthwaite J, Charles SL, Chess-Williams R
Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain
Nature 1988 Nov 24 ;336(6197):385-8
- Goldmann H, Skelley EB, Sandman CA
Hormones and regional brain blood flow
Pharmacol. Biochem Behav. 1976; 5:165-169

- Guckel FJ, Brix G, Schmiedek P, Piepgras Z, Becker G, Kopke J, Gross H, Georgi M
Cerebrovascular reserve capacity in patients with occlusive cerebrovascular disease: assessment with dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging and the acetazolamide stimulation test
Radiology 1996; 201(2):405-12
- Guijarro C, Blanco-Colio LM, Ortego M, Alonso C, Ortiz A, Plaza JJ, Díaz C, Hernández G, Egido J
3- HMG- CoA reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture
Circ Res 1998; 83(5):490-500
- Halcox JPJ, Deanfield JE
Beyond the Laboratory. Clinical Implications for Statin Pleiotropy
Circulation 2004;109(21 Suppl 1):II 42-8
- Harders AG, Laborde G, Droste DW, Rastogi E
Brain activity and blood flow velocity changes: a transcranial doppler study
Int J Neurosci 1989 Jul; 47(1-2):91-102
- Hess DC, Demchuk AM, Brass LM, Yatsu FM
HMG-CoA reductase inhibitors, A promising approach to stroke prevention
Neurology 2000; 54:790-796
- Hoffmann A, Ott A, Breteler MM, Bots ML, Slooter AJ, van Harskamp F, van Duijn CN, van Broeckhoven C, Grobbee DE
Atherosclerosis, apolipoprotein E and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study
Lancet 1997; 349:151-154
- HPS (Heart Protection Study Group)
Lancet 2004; 363:757-767
- Iadecola C, Zhang F, Casey R, Nagayama M, Ross ME
Delayed reduction of ischemic brain injury and neurological deficits in mice lacking the inducible nitric oxide synthase gene
J Neurosci. 1997; 17:9157-9164
- Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD
Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350977 men screened for the multiple risk factor intervention trial
N Engl J Med. 1989 Apr 6; 320(14):904-910
- Karnik R, Valentin A, Winkler WB, Khaffaf N, Donath P, Slany J
Sex- related differences in acetazolamide-induced cerebral vasomotor reactivity
Stroke 1996; 27:56-58
- Kastrup A, Thomas C, Hartmann C, Schabet M
Cerebral blood flow and CO2 reactivity in interictal migraineurs: a transcranial Doppler study
Headache 38(1998)133-137
- Keidar S, Aviram M, Maor I, Oiknine J, Brook JG
Pravastatin inhibits cellular cholesterol synthesis in macrophages: in vitro and in vivo studies
Pharmacol 1994; 38:513-19
- Kennedy J, Quan H, Buchan AM, Ghali WA, Feasby TE
Statins are associated with better outcome after carotid endarterectomy in symptomatic patients
Stroke 2005; 36:2072-2076
- 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

- Klingelhofer J, Matzander G, Wittich I, Sander D, Conrad B
Intracranial blood flow parameters in cerebral functional changes and cognitive cerebral performance
Nervenarzt 1996 Apr; 67(4):283- 93
- Knopp, RH
Drug of lipid disorders
N Engl J Med 1999; 341(7):498-511
- Kobashigawa JA, Kathnelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, Chia D, Terasaki PI, Sabad A, Cogert GA
Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation
N Engl J Med 1995 Sep7;333(10):621-7
- Kubes P, Suzuki M, Granger DN
Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion
Proc Natl Acad Sci USA 1991 Jun1; 88(11):4651-5
- Kuschinsky W
Blut-Hirn-Schranke, Liquor cerebrospinalis, Hirndurchblutung und Hirnstoffwechsel
Klinke R, Silbernagl S (Hrsg), Georg Thieme Verlag
Stuttgart, 1996, 2.Auflage Lehrbuch der Physiologie , 721-3
- Lassen NA
Autoregulation of cerebral blood flow
Circ.Res. 15 (1964)201-204
- Lendon CL, Davies MJ, Born GV, Richardson PD
Atherosclerotic plaque caps are locally weakened when macrophage density is increased
Atherosclerosis 1991; 87:87-90
- Libby P
Molecular bases of the acute coronary syndromes
Circulation. 1995 Jun 1;91(11):2844-50
- Lindauer U, Megow D, Matsuda H, Dirnagl U
Nitric oxide: a modulator, but not a mediator in neurovascular coupling in rat somatosensory cortex
Am J Physiol. 1999 Aug;277(2 Pt 2):H799-811
- Loree HM, Tobias BJ, Gibson LJ, Kamm RD, Small DM, Lee RT
Mechanical properties of model atherosclerotic lesion lipid pools
Arterioscler Thromb. 1994; 14:230-234
- M Reivich
Arterial pCO₂ and cerebral hemodynamics
Am J Physiol 206(1964)25
- Matteis M, Troisi E, Monaldo BC, Caltagirone C, Silvestrini M
Age and Sex Differences in Cerebral Hemodynamics
Stroke 1998; 29:963-967
- Markus HS, Harrison MJ
Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus
Stroke 1992, Vol 23, 668-673
- Marti-Fàbregas J, Gomis M, Arboix A, Aleu A, Pagonabarraga J, Belvis R, Cocho D, Roquer J, Rodríguez A, García MD, Molina-Porcel L, Díaz-Manera J, Martí-Vilalta JL
Favorable Outcome of Ischemic Stroke in Patients Pretreated with Statins
Stroke 2004;35;1117-1121

- Matteis M, Caltagirone C, Troisi E, Vernieri F, Monaldo BC, Silvestrini M
Changes in cerebral blood flow induced by passive and active elbow and hand movements
J Neurol 2001 Feb;248(2):104-8
- 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-methyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitors reduce the risk of perioperative stroke and mortality after carotid endarterectomy
J Vasc Surg. 2005 Nov;42(5):829-36
- Meyer JS, Denny- Brown D
The cerebral collateral circulation.I.Factors influencing collateral blood flow
*Neurology.*1957 Jul; 7(7): 447-58
- Newell DW, Aaslid R, Lam A, Mayberg TS, Winn HR
Comparison of flow and velocity during dynamic autoregulation testing in humans
Stroke 1994 25:793-797
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr
Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults
Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group
N Engl J Med 1999, 340(1):14-22
- Pahan K, Sheikh FG, Namboodiri AMS, Singh I
Lovastatin and phenylacetate inhibit the induction of nitric oxide synthase and cytokines in rat primary astrocytes, microglia, and macrophages
J Clin Invest 1997; 100:2671-2679
- Patrono C
Aspirin as an antiplatelet drug
N Engl J Med 1994 May 5; 330(18):1287-94
- Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L
Cerebral autoregulation
Cerebrovasc. Brain Metab Revue 2(1990)161-192
- Piepgras A, Schmiedeck P, Leinsinger G, Haberl RL, Kirsch CM, Einhaupl KM
A simple test to access cerebrovascular reserve capacity using transcranial Doppler sonography and acetazolamide
Stroke 1990 (21):1306-11
- Powers WJ, Hirsch IB, Cryers PE
Effect of stepped hypoglycaemia on regional cerebral blood flow response to physiological brain activation
Am J Physiol 270, (1996) H554-H559
- 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 Ischemic Disease(LIPID) Study Group
N Engl J Med 1998, 339(19): 1349-1357
- Qureshi AI, Winter C, Bliwise DL
Sleep fragmentation and morning cerebrovasomotor reactivity to hypercapnia
Am J Resp Crit Care Med 1999, 160(4):1244-1247
- Ringelstein EB, Sievers C, Ecker S, Schneider PA, Otis SM
Noninvasive assessment of CO₂-induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal carotid artery occlusion
Stroke 19:963-969

- Rosengarten B, Huwendiek O, Kaps M
Neurovascular coupling and cerebral autoregulation can be described in terms of a control system
Ultrasound Med Biol 2001 Feb; 27(2) :189-93
- 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, 335:1001-1009
- Sander K, Hof U, Poppert H, Conrad B, Sander D
Improved cerebral vasoreactivity after statin administration in healthy adults
J Neuroimaging 2005 Jul; 15(3): 266-70
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group
Lancet 1996; 344:1383-1389
- Seshiah PN, Kereiakes DJ, Vasudevan SS, Lopes N, Su BY, Flavahan NA, Goldschmidt-Clermont PJ
Activated monocytes induce smooth muscle cell death: role of macrophage colony-stimulating factor and cell contact
Circulation 2002;105:174-180
- 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 333, 1301- 1307
- Stergiou G, Vemmos K, Pliarchopoulou K, Synetos A, Roussias L, Mountokalakis T
Parallel morning and evening surge in stroke onset, blood pressure, and physical activity
Stroke 2002, 33:1480-1486
- Sterzer P, Meintzschel F, Rösler A, Lanfermann H, Steinmetz H, Sitzer M
Pravastatin improves cerebral vasomotor reactivity in patient with subcortical small vessel disease
Stroke 2001(Dez): 2817-2820
- Stoll M, Seidel A, Schimrigk K, Hamann GF
Handgripping and acetazolamide effect in normal persons and patients with carotid artery disease
J Neuroimag 1998 Jan.;8(1):27-31
- Stoll M, Seidel A, Schimrigk K, Hamann GF
Orthostasis as a test for cerebral autoregulation in normal persons and patients with carotid artery disease
J Neuroimaging 1999 Apr;9(2):113-7
- Stoll M, Seidel A, Treib J, Hamann GF
The influence of different techniques of breath holding on the measurement of cerebrovascular reserve in carotid artery disease
Stroke 1996, 27: 1132- 1133
- Stoll M, Hamann GF
Die zerebrovaskuläre Reservekapazität
Nervenarzt 2002; 73:711-718
- Strandberg TE, Vanhanen H, Tikkanen MJ
Effect of statins on C-reactive protein in patients with coronary heart disease
Lancet 1999; 353:118-119

- Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, Wada Y, Kohno K, Imaizumi T
Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans
Circulation 1997 Jan 7; 95(1):76-82
- Ter Keurs HEDF, Tyberg JV
Control of the Circulation: An Integrated View
In: "Comprehensive Human Physiology: From Cellular Mechanisms to Integration", Vol 2
Greger R and Windhorst U (Hrsg.), Springer Verlag
Berlin, Heidelberg 1996, 2. Auflage, 1995-2014
- Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, Zhang J, Boccuzzi SJ, Cedarholm JC, Alexander RW
Beneficial effects of cholesterol- lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease
N Engl J Med 1995; 332:481-87
- Troisi E, Silvestrini M, Matteis M, Monaldo BC, Vernieri F, Caltagirone C
Emotional- related cerebral asymmetry: hemodynamics measured by functional ultrasound
J Neurol 1999 Dec; 246(12):1172- 6
- Tsunekawa T, Hayashi T, Kano H, Sumi D, Matsui-Hirai H, Thakur NK, Egashira K, Iguchi A
Cerivastatin, a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function in elderly diabetic patients within 3 days
Circulation 2001; 104:376-379
- Tuettenberg J, Heimann A, Kempfski O
Nitric oxide modulates cerebral blood flow stimulation by acetazolamide in the rat cortex: a laser Doppler scanning study
Neurosci Lett 2001, Nov 23; 315(1-2):65-8
- Vaughan CJ
Prevention of Stroke and Dementia with Statins: Effect Beyond Lipid Lowering
Am J Cardiol 2003; 91: 23B-29B
- Vaughan CJ, Delanty N
Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke
Stroke 1999, 30(9):1969-1973
- Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM
Statins do more than just lower cholesterol
Lancet 1996; 348: 1079-82
- Vergnani L, Hatrik S, Ricci F, Passaro A, Manzoli N, Zuliani G, Brovkovich V, Fellin R, Malinski T
Effect of native and oxidized low-density lipoprotein on endothelial nitric oxide and superoxide production: key role of L-arginine availability
Circulation 2000; 101:1261-1266
- Vingerhoets G, Stroobant N
Lateralization of cerebral blood flow velocity changes during cognitive tasks. A simultaneous bilateral transcranial doppler study
Stroke 1999 Oct; 30(10):2152-8
- Vita JA, Treasure CB, Yeung AC, Vekshtein VI, Fantasia GM, Fish RD, Ganz P, Selwyn AP
Patients with evidence of coronary endothelial dysfunction as assessed by acetylcholine infusion demonstrate marked increase in sensitivity to constrictor effects of catecholamines
Circulation 1992; 85:1390-97
- Wassmann S, Faul A, Hennen B et al.
Rapid effect of 3-hydroxyl-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition on coronary endothelial function.
Circ Res. 2003;93:98-103

- Weber C, Erl W, Weber KS, Weber PC
HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia
J Am Coll Card 1997; 30:1212-1217
- Willich SN, Gleason RE, Williams GH, Muller JE
Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death
N Engl J Med 1987; 316:1514-1518
- Wolf PA
Prevention of stroke
Lancet 1998; 352(SIII)15-18
- Wroe SJ, Sandercock P, Bamford J, Dennis M, Slattery J, Warlow C
Diurnal variation in incidence of stroke: Oxfordshire Community St. Project
Br Med J 1992; 304:155-157
- Yang G, Iadecola C
Obligatory role of NO in glutamate-dependent hyperemia evoked from cerebellar parallel fibers
Am J Physiol. 1997 Apr; 272:R1155-61
- Yogo K, Shimokawa H, Funakoshi H, Kandabashi T, Miyata K, Okamoto S, Egashira K, Huang P, Akaike T, Takeshita A
Different vasculoprotective roles of NO synthase isoforms in vascular lesion formation in mice
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000 Nov; 20(11):E96-E100
- Yoshida K, Meyer JS, Sakamoto K, Handa J
Autoregulation of cerebral blood flow. Electromagnetic flow measurements during acute hypertension in the monkey
Circ Res. 1966 Oct; 19(4):726-38
- Yoshida K, Meyer JS, Sakamoto K, Handa J
Autoregulation of cerebral blood flow. Electromagnetic flow measurements during acute hypertension in the monkey
Circ Res. 1966 Oct; 19(4):726-38