

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Koffeininduzierte Veränderungen des extra- und intrakraniellen Blutflussvolumens

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Naomi Geßner
aus Offenbach am Main

Mainz, 2020

Tag der Promotion:

08. Dezember 2020

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Tabellenverzeichnis	ix
1 Einleitung	1
2 Literaturdiskussion	3
2.1 Ursprünge des Kaffees, die Wirkung von Koffein sowie die aktuelle Studienlage bezüglich der Effekte des Koffeins auf das zerebrale Blutflussvolumen	3
2.1.1 Ursprünge des Kaffees	3
2.1.2 Die chemische Substanz, pharmakokinetische Eigenschaften sowie Wirkmechanismen	4
2.1.3 Effekte und Wirkung auf den Organismus	6
2.1.4 Studienlage bezüglich des Einflusses von Koffein auf das zerebrale Blutflussvolumen und Motivation zu dieser Studie	8
2.2 Anatomische Grundlagen	9
2.3 Hämodynamische Grundlagen	10
2.3.1 Das Flussvolumen	10
2.3.2 Strömungsprofile	13
3 Material und Methoden	16
3.1 Die Flussvolumenmessung	16
3.1.1 Invasive Methoden im Vergleich	16
3.1.2 Nicht-invasive Methoden im Vergleich	17
3.2 Ultraschall	18
3.2.1 Allgemeine Aspekte	18
3.2.2 A-Mode und B-Mode-Verfahren	19
3.2.3 Das Doppler-Verfahren	20
3.2.4 Die Duplexsonographie	22
3.2.5 Transkranielle Dopplersonographie (TCD) und Transkranielle Color-Coded Duplexsonographie (TCCD)	27

3.2.6	Simultaner Vergleich von extrakraniellm Flussvolumen und intrakranieller Flussgeschwindigkeit	29
3.3	Geräte	30
3.4	Probandenkollektiv und Versuchsablauf	30
3.5	Untersuchungsablauf	31
3.5.1	Arteria carotis communis.....	31
3.5.2	Arteria carotis interna (ACI).....	32
3.5.3	Arteria carotis externa	32
3.5.4	Arteria cerebri media	32
3.6	Statistische Datenanalyse	33
4	Ergebnisse.....	34
4.1	Ausgangswerte.....	34
4.1.1	Probandenmerkmale	34
4.1.2	Ausgangswerte A. carotis communis	35
4.1.3	A. carotis interna.....	38
4.1.4	A. carotis externa.....	40
4.1.5	A. cerebri media	41
4.2	Absolutwerte nach Kaffeekonsum	42
4.2.1	Abstand zwischen Untersuchungen und Serumkoffeinkonzentration.....	42
4.2.2	Absolutwerte A. carotis communis nach Kaffeekonsum.....	43
4.2.3	Absolutwerte A. carotis interna nach Kaffeekonsum	43
4.2.4	Absolutwerte A carotis externa nach Kaffeineinnahme.....	44
4.2.5	Absolutwerte A. cerebri media nach Kaffeineinnahme	44
4.3	Vorher-Nachher Differenzen	45
4.3.1	Vorher-Nachher Differenzen A. carotis communis.....	45
4.3.2	Vorher-Nachher Differenzen A. carotis interna	47
4.3.3	Vorher-Nachher Differenz der Arteria carotis externa.....	49
4.3.4	Vorher-Nachher Differenz der A. cerebri media.....	50

4.3.5	Vorher-Nachher Differenzen der Vitalparameter.....	50
4.3.6	Differenzierung der gemessenen extrakraniellen Flussvolumenreduktionen in ACI und ACC mittels Gefäßdurchmesser- und Geschwindigkeitsanalyse	51
4.3.7	Hochrechnung der zu vermutenden Diameterveränderung der ACM intrakraniell nach Koffeingabe.....	52
4.3.8	Andere Korrelationen	53
5	Diskussion der Ergebnisse.....	55
5.1	Eigene Daten.....	55
5.2	Erklärung der Studienergebnisse	55
5.3	Ergebnisse in Bezug auf die Studienlage.....	56
5.4	Ergebnisse bezüglich eines habituellen Koffeinkonsums.....	58
6	Zusammenfassung	62
7	Literaturverzeichnis	64
8	Anhang	75
8.1	Tabellen	75
8.2	Abbildungen.....	80

Abkürzungsverzeichnis

ACA:	Arteria cerebri anterior
ACC:	Arteria carotis communis
ACE:	Arteria carotis externa
ACI:	Arteria carotis interna
ACM:	Arteria cerebri media
ACP:	Arteria cerebri posterior
AVT:	Arteriae vertebrales
CNP:	zyklische Nukleotid Phosphodiesterase
COX 2:	Cyclooxygenase 2
CW-Doppler:	continuous-wave Dopplersonographie
GABA:	Gamma-aminobutyric acid
NIRS:	Nahinfrarotspektroskopie
NSAR:	Nichtsteroidale Antirheumatika
PET:	Positronen-Emissions-Tomographie
PW-Doppler:	pulse-wave-Dopplersonographie
SPECT:	Single Photon Emission Computed Tomography
TAMX:	time averaged maximal velocity
TAV:	time averaged velocity

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prinzip des Kontinuitätsgesetzes (Wolf et al. 1993)	13
Abbildung 2: Laminare und turbulente Strömungsprofile (Speckmann et al. 2013)	14
Abbildung 3: Das Dopplerprinzip (Büdingen et al. 1982)	20
Abbildung 4: Normales Frequenzspektrum der Arteria carotis communis (eigenes Bildmaterial).....	21
Abbildung 5: Manuelle Messung des Gefäßdurchmessers im B-Bild (eigenes Bildmaterial).23	
Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der gewohnten täglich konsumierten Koffeinnmenge in mg	35
Abbildung 7: Annähernde Normalverteilung der ACC-Flussvolumina.....	36
Abbildung 8: Vergleich der Flussvolumina der ACC vor Koffeingabe zwischen Männern und Frauen (Ausschnitt, Entzerrte Darstellung).....	37
Abbildung 9: Vergleich der Flussvolumina der ACC vor Koffeingabe bezogen auf den täglichen Koffeinkonsum	38
Abbildung 10: Annähernde Normalverteilung der Seitengemittelten ACI Flussvolumina	39
Abbildung 11: Vergleich der Flussvolumina der ACI vor Koffeingabe bezogen auf den gewohnten Koffeinkonsum	40
Abbildung 12: Vergleich der Flussvolumina der ACE vor Koffeingabe zwischen Männern und Frauen	41
Abbildung 13: Veränderung des Flussvolumens in der ACC (ml/min)	46
Abbildung 14: Vergleich der Differenz der Flussvolumina der ACC nach Koffeingabe zwischen Männern und Frauen.....	46
Abbildung 15: Vergleich der Differenz der Flussvolumina der ACC nach Koffeingabe bezogen auf täglichen Koffeinkonsum	47
Abbildung 16: Veränderung des Flussvolumens der ACI zwischen Männern und Frauen	48
Abbildung 17: Veränderung des Flussvolumens der ACI bezogen auf täglichen Koffeinkonsum	49
Abbildung 18: Korrelation zwischen BMI und Abnahme des Flussvolumens der ACI unter Koffeineinfluss	53
Abbildung 19: Annähernde Normalverteilung der Differenzen des Flussvolumens in der ACC	80
Abbildung 20: Annähernde Normalverteilung der Veränderung des Flussvolumens in der ACI	80

Abbildung 21: Annähernde Normalverteilung der Veränderung der Flussgeschwindigkeit in der ACM (ml/s)	81
Abbildung 22: Streudiagramm, keine erkennbare Korrelation zwischen Alter und Veränderung des Flussvolumens der ACI.....	81
Abbildung 23: Streudiagramm, negative Korrelation zwischen BMI und Ausgangs-Flussvolumen der ACI.....	82

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Eingangs ermittelte Probandendaten (n=50)	34
Tabelle 2: Flussvolumen in der ACC (ml/min) vor Koffeingabe.....	35
Tabelle 3: Flussvolumen in der ACI (ml/min) vor Koffeingabe	38
Tabelle 4: Berechnetes Flussvolumen in der ACE (ml/min) vor Koffeingabe	40
Tabelle 5: Spitzensystolische Flussgeschwindigkeit in der ACM (cm/s) vor Koffeingabe	41
Tabelle 6: Flussvolumen in der ACC (ml/min) nach Koffeingabe	43
Tabelle 7: Flussvolumen in der ACI (ml/min) nach Koffeineinnahme.....	43
Tabelle 8: Berechnetes Flussvolumen in der ACE (ml/min) nach Koffeingabe	44
Tabelle 9: Flussgeschwindigkeit in der ACM (cm/s) nach Koffeineinnahme	44
Tabelle 10: Veränderung des Flussvolumens in der ACC (ml/min)	45
Tabelle 11: Veränderung des Flussvolumens in der ACI (ml/min)	47
Tabelle 12: Veränderung des Flussvolumens in der ACE.....	49
Tabelle 13: Veränderung der spitzensystolischen Flussgeschwindigkeit der ACM (cm/s)	50
Tabelle 14: Vitalparameter vor und nach Koffeineinnahme	50
Tabelle 15: Durchmesser der ACC und ACI vor und nach Koffeineinnahme.....	51
Tabelle 16: Mittlere Flussgeschwindigkeit der ACC und ACI vor und nach Koffeineinnahme (cm/s).....	52
Tabelle 17: Flussvolumina der ACC bezogen auf gewohnten Koffeinkonsum	75
Tabelle 18: Flussvolumen seitengemittelte ACI bezogen auf Koffeinkonsum.....	76
Tabelle 19: Verteilung der exemplarisch gemessenen Serumkoffeinspiegel bei 10 Probanden	76
Tabelle 20: Veränderung des Flussvolumens der ACI bezogen auf den täglichen Koffeinkonsum	77
Tabelle 21: T-Test der Vorher-Nachher-Werte der Flussvolumina/Flussgeschwindigkeit in ACC, ACI und ACM.....	77
Tabelle 22: T-Test des Vorher-Nachher-Vergleichs der Flussvolumina der ACE	78
Tabelle 23: T-Test Durchmesser der ACC und ACI vorher und nachher	78
Tabelle 24: Korrelation zwischen BMI und Ausgangs-Flussvolumen der ACI.....	78
Tabelle 25: Korrelation zwischen BMI und Veränderung des Flussvolumens der ACI nach Koffeingabe	79
Tabelle 26: T-Test Zusammenhang zwischen Veränderung des Flussvolumens in der ACI vor und nach Koffeingabe bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern.....	79

1 Einleitung

Kaffee ist in Deutschland sowie weltweit eines der meist konsumierten Getränke, nicht zuletzt aufgrund der stimulierenden, leicht euphorisierenden Wirkung des Koffeins, mit der wohl die meisten Menschen vertraut sind.

Das Wirkspektrum von Koffein ist sehr breit, in der Literatur lassen sich zahlreiche Informationen sowohl über die Effekte des Koffeins auf den menschlichen Organismus sowie zu den hinter diesen Effekten stehenden biochemischen Vorgängen finden.

Als Assistenzärztin in der Neurologie und leidenschaftliche Kaffeekonsumentin interessierte mich besonders der Aspekt der neurovaskulären Effekte des Koffeins. Da ich zudem an Migräne leide und bereits aus eigener Erfahrung häufiger beobachten konnte, wie sich leichtere Migräneattacken durch das Trinken einer Tasse Kaffee deutlich besserten, empfand ich die nähere Untersuchung dieses Wirkmechanismus als sehr wichtig und spannend.

Der Einfluss des Koffeins auf die zerebrale Perfusion wurde bereits in einigen Studien mittels unterschiedlicher Methoden untersucht. Diese Studien führten zu der Erkenntnis, dass es unter Koffeineinfluss zu einer Senkung des zerebralen Blutflussvolumens kommt, jedoch wurden die Studien an sehr kleinen Probandenkollektiven durchgeführt, zudem waren die Studien diversen methodenbedingten Einschränkungen unterworfen. Tierexperimentell konnte ein vasokonstriktiver Effekt des Koffeins an zerebralen Arteriolen nachgewiesen werden.

Sonographische Messungen der zentralen Perfusionsverhältnisse am Menschen beschränkten sich bisher auf transkranielle dopplersonographische Flussgeschwindigkeitmessungen in den basalen Hirnarterien. Eine wie in dieser Arbeit durchgeführte simultane Messung und Bezugnahme zu den Flussvolumina der mittels Duplexsonographie gut zugänglichen extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße wurde bisher nicht durchgeführt. Das Flussvolumen ist eine für die zerebrale Perfusion entscheidende Messgröße, da sie sich aus dem Integral von Flussgeschwindigkeit sowie dem Gefäßdurchmesser zusammensetzt. Über die in Bezugsetzung der extrakraniell gemessenen Flussvolumina in der Arteria carotis communis und interna zu der intrakraniell gemessenen Flussgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media lässt sich eine Aussage über mögliche Kaliberveränderungen der zerebralen Gefäße unter Koffeineinfluss am Menschen ableiten.

Ziel dieser Arbeit war es demnach mögliche Flussvolumenveränderungen der ACC und ACI sowie mögliche Flussgeschwindigkeitsveränderungen der ACM unter Koffeineinfluss mittels

Duplexsonographie zu untersuchen und aus diesen Ergebnissen eine Aussage über mögliche Kaliberveränderungen der nachgeschalteten zerebralen Gefäße abzuleiten.

Die zu widerlegende Nullhypothese lautete, dass es unter Koffeineinfluss zu keiner Veränderung des Flussvolumens in ACC und ACI und zu keiner Flussgeschwindigkeitsveränderung in der ACM kommt.

2 Literaturdiskussion

2.1 Ursprünge des Kaffees, die Wirkung von Koffein sowie die aktuelle Studienlage bezüglich der Effekte des Koffeins auf das zerebrale Blutflussvolumen

Zunächst soll die in dieser Studie getestete Substanz, das Koffein, in seiner chemischen Zusammensetzung, Wirkweise und Wirkung auf den Organismus vorgestellt werden.

Da die Einnahme von Koffein in der Zubereitungsform des Kaffees hierzulande am gängigsten und allgemein gebräuchlich ist, wird zudem auf die Herkunft des Kaffees in einer kurzen geschichtlichen Abhandlung eingegangen.

2.1.1 Ursprünge des Kaffees

Man vermutet, dass Kaffee bereits im 14. Jhd. oder früher aufgrund seiner stimulierenden Eigenschaften von äthiopischen Mönchen für Exerzitien und Gebete konsumiert wurde. Dort wächst die Kaffeepflanze wild, der Verzehr der rohen Kirschen war scheinbar bereits deutlich früher üblich (Lummel 2002). Anschließend wurde die Kaffeebohne auf der arabischen Halbinsel kultiviert, zunächst finden sich Anhalte für die Verbreitung des Kaffees im Südjemen um 1450, bis 1600 dann bis in die gesamte islamische Kulturwelt. Vom sufischen Zeremonialgetränk entwickelte sich der Kaffee dort zum allgegenwärtigen Volksgetränk. Da der Alkohol gläubigen Muslimen untersagt ist, fand der Kaffee eine zunehmende Beliebtheit. Außerhalb des osmanischen Einflussgebietes blieb er zunächst jedoch nahezu unbekannt (Lummel 2002).

Über Hafen- und Handelsstädte kamen schließlich auch Europäer erstmals in Kontakt mit dem Heißgetränk, 1624 setzte dann das erste mit Kaffeesäcken beladene Schiff in Venedig an, 1645 eröffnete das erste Café am Markusplatz. Der Siegeszug des Kaffees führte von Venedig über England und Wien seit etwa 1680 auch nach Deutschland, von den Städten aufs Land, durch alle Stände hindurch. Das erste deutsche Kaffeehaus eröffnete 1673 in Bremen, 1677 folgte Hamburg, 1696 Würzburg, 1694 Leipzig. 1680 propagierte der Leibarzt Friedrich Wilhelms einen täglichen Kaffeekonsum von 10-50 Tassen. Zunächst handelte es sich Ende des 17. Jhd. jedoch noch um einen Luxusartikel, v.a. Intellektuelle begeisterten sich für Kaffee, vielen Dichtern und Wissenschaftlern wird ein exzessiver Kaffeekonsum nachgesagt. Balzac (1799-1850) trank aufgrund der halluzinatorischen Effekte des Kaffees 40-60 Tassen am Tag. Auch Voltaire (1694-1778) war ein bekennender Kaffeeliebhaber, Marx (1818-1883) und Engels (1820-1895) waren Stammgäste in Kaffeehäusern (Lummel 2002).

Zu Beginn des 18. Jhd. wurden hohe Luxussteuern erlassen, um dem übermäßigen Import von Kaffee entgegenzuwirken und die inländische Wirtschaft zu fördern. Statt Kaffee sollte weiterhin Biersuppe getrunken werden. Es wurde in Preußen ein Staatsmonopol auf Kaffeerösten eingeführt, privates Rösten war bei strenger Strafe verboten, zur Kontrolle wurde der Beruf des Kaffeeriechers eingeführt. Aufgrund hoher Steuern wurde dennoch überwiegend geschmuggelter Kaffee getrunken, auch fand billiger Ersatzkaffee aus Getreide, Rüben, Kastanien, sogenannter Muckefuck, zunehmend Verbreitung, da der echte Kaffee für die Masse noch unbezahlbar war (Lummel 2002).

Der Apotheker und Chemiker Friedlieb Ferdinand Runge konnte 1820, angeregt durch Kaffeeliebhaber wie Goethe, erstmals reines Koffein aus Kaffeebohnen isolieren, 1821 gelang dies ebenfalls französischen Gelehrten. Die Summenformel $C_8 H_{10} N_4 O_2$ wurde 1832 von Pfaff und Liebig bestimmt, 1895 konnte Emil Fischer die chemische Struktur durch die erste Vollsynthese bestätigen (Niebler et al. 2007).

Erst im Rahmen der zunehmenden wirtschaftlichen Prosperität nach dem zweiten Weltkrieg wurde Kaffee in Westeuropa, Nordamerika, Japan und auch in Deutschland in immer größeren Mengen konsumiert. Kaffee ist heute der Deutschen liebstes Getränk, im Pro-Kopf-Verbrauch trinken wir sogar mehr Kaffee als Bier oder jegliches alkoholfreie Kaltgetränk (Lummel 2002).

2.1.2 Die chemische Substanz, pharmakokinetische Eigenschaften sowie Wirkmechanismen

Koffein ist ein Xanthinderivat, seine chemische Struktur ähnelt der von Theophyllin oder Theobromin. Es handelt sich um ein weißes, geruchsloses Kristallpulver bitteren Geschmacks, die Löslichkeit in Wasser ist gut, in siedendem Wasser hervorragend. Nach oraler Aufnahme wird Koffein rasch und nahezu vollständig resorbiert, ist zudem praktisch vollständig bioverfügbar. Nach einer "Lag-Time" von 5-10 Minuten, die Verzögerung nach der oralen Einnahme bis zum Beginn der tatsächlichen Resorption im Darm, wird innerhalb von 30-40 Minuten der Peak-Plasma-Level erreicht. Koffein verteilt sich in alle Kompartimente, die Blut-Hirn-Schranke wird schnell überschritten. Die Plasmahalbwertszeit unterliegt starken inter- und intraindividuellen Schwankungen, sie beträgt zwischen 4,1 und 5,7 Stunden, anderen Quellen zufolge 3-5 Stunden, die Elimination erfolgt überwiegend renal (Nieber et al. 2007, MMI Pharmindex Plus 2015).

Koffein hat ein sehr breites Wirkspektrum an verschiedenen Organsystemen und Geweben (Chen et al. 2013), wir wollen hier vornehmlich die zerebralen Wirkmechanismen beleuchten.

Die Wirkung von Koffein im Gehirn findet über mindestens vier verschiedene Mechanismen statt. An Adenosin-Rezeptoren, Ryanodin-Rezeptoren, der zyklischen Nukleotid Phosphodiesterase (CNP) und am GABA_A-Rezeptor. Am Ryanodin-Rezeptor wirkt Koffein aktivierend, an allen anderen Angriffspunkten hat es eine hemmende Wirkung. Letztlich scheint die kompetitive Wirkung am Adenosin-Rezeptor die für die koffeininduzierten Effekte entscheidende zu sein, da hier die stärkste Affinität besteht (Chen et al. 2013).

Die Adenosin-Rezeptoren unterteilen sich in verschiedene Subtypen, A₁-Rezeptoren, A_{2A}-, A_{2B}- und A₃-Rezeptoren. Die A₃-Rezeptoren sind in der Koffein-Wirkung weniger bedeutend, am ehesten aufgrund der geringen Expression von A₃-Rezeptoren in den meisten Geweben, zudem aufgrund der geringen Affinität des Koffeins zum Rezeptor (Fredholm et al. 2001, Pelligrino et al. 2010, Chen et al. 2013).

Die Existenz von Adenosin-Rezeptoren wurde bereits vor etwa 40 Jahren beschrieben, die genaueren Kenntnisse über Adenosin-Rezeptoren sowie deren Klassifikation in Subtypen, deren unterschiedliche Verteilung und Funktion wurden über molekularbiologische Verfahren, genotypische Methoden sowie tierexperimentell, vorwiegend über Knock-Out Modelle im Laufe der letzten 20 Jahre erarbeitet (Fredholm et al. 2001, Chen et al. 2013).

Präsynaptische A₁-Rezeptoren wirken physiologischerweise hemmend auf die Glutamatfreisetzung, sie haben somit einen antiexzitatorischen Effekt, auch postsynaptische A₁-Rezeptoren scheinen eine limitierende Funktion auf die Verbreitung elektrischer Aktivität vom Ort der initialen Aktivierung zu besitzen. Bei Zuständen erhöhter synaptischer Aktivität fällt vermehrt Adenosin an, so dass diese Funktion am ehesten im Sinne eines Autoregulationsmechanismus zu verstehen ist (Pelligrino et al. 2010).

Durch Blockade der A₁-Rezeptoren wirkt Koffein dieser Autoregulation entgegen und ermöglicht so eine erhöhte synaptische Aktivität, die Neurotransmitterfreisetzung wird auch bei hoher neuronaler Aktivität nicht eingeschränkt, so dass die hohe neuronale Aktivität aufrecht erhalten werden kann. Dies scheint den Arousal-Effekt des Koffeins zu erklären (Nieber 2007, Pelligrino et al. 2010, Chen et al. 2013).

Die A_{2A}-Rezeptoren spielen jedoch ebenfalls eine Rolle in der Koffein-induzierten Arousal-Funktion, A_{2A}-Knockout-Mäuse, also Mäuse, bei denen dieser Rezeptortyp durch genetische Manipulation nicht exprimiert wird, zeigten nach Koffeingabe keine Arousal-Reaktion. Wei-

terhin kommt es durch Koffein zu einer Blockade astrozytärer A₂-Rezeptoren, dies bewirkt eine Unterbrechung der Ca²⁺-Signalkaskade, die ATP-Freisetzung sinkt, dies hat zur Folge, dass insgesamt weniger Adenosin anfällt, was ebenfalls die hemmende Wirkung des Adenosins drosselt (Huang et al. 2005, Pelligrino et al. 2010).

Die Effekte des Koffeins in Bezug auf die zerebrale Perfusion und die vermuteten Wirkmechanismen dieser Effekte sollen im Kapitel 5.3 in Zusammenhang mit der Diskussion der Ergebnisse dieser Studie erläutert werden.

2.1.3 Effekte und Wirkung auf den Organismus

Die Stimulierende, das Bedürfnis nach Schlaf senkende und sogar leicht euphorisierende Wirkung von Koffein ist wohl bekannt, die Mehrheit der Menschen hierzulande und in großen Teilen der Welt hat diesen Effekt bereits an sich selbst erprobt, nicht zuletzt ist dies zumindest ein Teilaspekt der großen Beliebtheit koffeinhaltiger Getränke und Stoffe. Weiterhin bewirkt die Einnahme von Koffein eine Beschleunigung des Herzschlags und der Atemfrequenz, eine Erhöhung der Körpertemperatur. Koffein wirkt anregend auf Stoffwechsel und Darmtätigkeit, auch soll Koffein die Diurese steigern (Pelligrino et al. 2010, Nieber et al. 2007).

Koffein wirkt auf molekularer Ebene in verschiedene Zellvorgänge ein, dadurch lässt sich das breite Wirkspektrum erklären. Der genaue Wirkmechanismus des Koffeins im Gehirn an seinen multiplen Angriffspunkten sowie die Komplexität der Wirkung im Organismus sind noch nicht vollständig bekannt und beschrieben.

So wird Koffein beispielsweise neben den bekannteren Wirkungen bei langjähriger Einnahme ebenfalls ein positiver Effekt auf kognitive Funktionen, vor allem auf Gedächtnis und Lernen bei Alzheimer Patienten zugeschrieben. Neuere Studien zeigten eine Verminderung der zerebralen β -Amyloid-Level und eine kognitive Verbesserung in Alzheimer Mäusen (Arendash et al. 2009).

Bezüglich der vermeintlichen protektiven Wirkung des Koffeins in Bezug auf die Entwicklung einer Demenz gibt es zahlreiche Kohorten und Case-Control-Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen, auch die Ergebnisse von Meta-Analysen dieser Studien erbrachten zuletzt gegensätzliche Resultate, so beschrieben Santos et al. (2010) ein etwas vermindertes Risiko der Entwicklung einer Demenz durch Koffein, ebenso Arab et al. (2013).

Kim et al. (2015) hingegen konnten in ihrer Meta-Analyse keine Korrelation zwischen der Einnahme von Koffein und der Entwicklung einer Demenz feststellen. In allen Meta-Analysen wird bemängelt, dass die ausgewerteten Studien in ihrer Methodik sehr unterschiedlich aufgebaut seien, insbesondere was die diagnostischen Kriterien angeht, es gebe wenige gut designte Studien, dies wird als Hauptgrund für die Diskrepanz in den Ergebnissen angeführt (Wierzejska 2017).

Besser bekannt sind die Einflüsse von Antagonisten des Adenosin A_{2A} -Rezeptors in Bezug auf die Parkinson-Erkrankung. Tierexperimentell konnte sowohl eine Verbesserung der Parkinson-Symptome als auch ein neuroprotektiver Effekt durch verminderte Degeneration dopaminergener Neurone nachgewiesen werden (Ikeda et al. 2002). In Kohortenstudien konnte insbesondere bei Männern bei regelmäßigem Kaffeekonsum ein vermindertes Risiko an Parkinson zu erkranken nachgewiesen werden, weniger eindeutig war diese Korrelation bei Frauen, man vermute dies beruhe auf einer Interaktion mit Hormon-Ersatz-Therapien (Palacios et al. 2012).

Das Medikament Istradefylline, ein Adenosin A_{2A} -Rezeptor-Antagonist, ist in Japan in der Parkinsontherapie als adjuvante Therapie zu einer bestehenden Medikation mit Levodopa bei Patienten mit einem sogenannten "wearing off" Phänomen seit 2013 zugelassen. Mizuno und Kondo (2013) konnten in einer Doppelblind-Studie mit 373 Patienten eine signifikante Reduktion der täglichen OFF-Zeiten durch die adjuvante Therapie mit Istradefylline nachweisen. In der neusten klinischen Studie konnten Yabe et al. (2017) bei 15 Patienten mit mildereren Symptomen und leichtem "wearing off" ebenfalls eine deutliche Verkürzung der "Off-Phasen" durch die zusätzliche Therapie mit Istradefylline erreichen

Eine weitere, bereits gut erforschte Wirkung von Koffein, ist die als adjuvantes Analgetikum. In multiplen klinischen Studien zeigte sich bei Patienten mit Spannungs- oder Migränekopfschmerz ein Kombipräparat aus Aspirin, Paracetamol und Koffein signifikant wirksamer, als die jeweiligen Einzelsubstanzen in gleicher Dosierung oder beide Analgetika zusammen ohne Zugabe von Koffein (Diener et al. 2005). Auch im Vergleich zu Ibuprofen zeigte sich das Kombipräparat bei akuter Migräne wirksamer, im Vergleich zu Sumatriptan konnte ebenfalls bei einer beginnenden Migräneattacke eine bessere Wirksamkeit des Kombipräparates nachgewiesen werden (Goldstein et al. 2005, Goldstein et al. 2006). Dieses Erkenntnis ist insbesondere bezüglich der Therapie von Patientengruppen, bei denen Triptane kontraindiziert sind, Patienten mit koronarer Gefäßkrankheit beispielsweise, sehr interessant.

Die analgetische Wirkung des Koffeins erklärt man sich zum Einen dadurch, dass Koffein die Neusynthese der COX-2 hemmt, nicht wie bei den NSAR durch Hemmung der Aktivität der Cyclooxygenasen, es handelt sich also um einen anderen Angriffspunkt in der Blockade der Prostaglandinsynthese. Zudem muss eine wie oben beschriebene antinozizeptive Wirkung durch Antagonismus der Adenosin-A_{2A} und -A_{2B} Rezeptoren auf spinaler Ebene sowie auf meningeal vasokonstriktiver Ebene und somit durch Einfluss auf die Schmerzweiterleitung und Schmerzzursache diskutiert werden (Fiebich et al. 2000, Sawynok 1998, Nieber et al. 2007).

Neben der vermuteten Wirkung auf das ZNS scheint Koffein zudem eine leberprotektive Wirkung zu haben. Vermutlich erklärt sich diese ebenfalls durch den Antagonismus am A_{2A}-Rezeptor. Die hepatische Fibrose zeigte sich im Tierexperiment an Mäusen durch Koffein beziehungsweise selektive A_{2A}-Rezeptor-Antagonisten vermindert, ebenso zeigte eine Studie, dass Patienten mit täglichem Kaffeekonsum von mehr als zwei Tassen am Tag ein geringeres Risiko für Leberschäden aufwiesen (Ruhl und Everhart 2005, Nieber et al. 2007).

2.1.4 Studienlage bezüglich des Einflusses von Koffein auf das zerebrale Blutflussvolumen und Motivation zu dieser Studie

In zahlreichen Studien konnte bereits eine durch Koffein induzierte Verminderung des zerebralen Blutflusses nachgewiesen werden, jedoch waren die Probandenzahlen mit fünf bis 24 Probanden sehr klein, auch wurden sehr unterschiedliche Messmethoden verwendet, teilweise wurden zudem andere Fragestellungen, wie die kognitive Leistung vor und nach Koffeingabe, der Effekt einer Koffeinabstinenz bei sonst habituellen Konsumenten oder mögliche regionale Unterschiede in der Veränderung des zerebralen Blutflusses nach Koffeingabe untersucht. Auf eine Beschreibung der unterschiedlichen Methoden, die zur Bestimmung des Blutflussvolumens eingesetzt werden sowie Vor- und Nachteile der selbigen, soll im Abschnitt Methodik näher eingegangen werden.

In einigen Studien wurde zwar, ähnlich wie in dieser Arbeit, die transkranielle Doppler oder Duplexsonographie zur Bestimmung der intrakraniellen Blutflussgeschwindigkeit verwendet, jedoch nie in Verbindung mit der Bestimmung des extrakraniellen Flussvolumens als direkterer Parameter der Hirnperfusion.

Eine Studie, die sowohl das extrakranielle Blutflussvolumen, als auch die intrakranielle Blutflussgeschwindigkeit mittels Duplexsonographie vor und nach Koffeingabe untersucht, existierte bis dato nicht, auch gab es bisher keine Studie mit ähnlich großer Probandenzahl.

Die Vorstellung und Erläuterung der Ergebnisse dieser Studie sowie ein Vergleich mit bereits durchgeführten Studien zum Thema des Einflusses von Koffein auf das zerebrale Blutflussvolumen erfolgt im Kapitel 4 bzw. 5.3.

2.2 Anatomische Grundlagen

Die arterielle Blutversorgung des Gehirns wird über zwei Quellen gewährleistet. Zum einen über das Karotissystem, die vordere Strombahn, zum anderen über das Vertebralissystem, die hintere Strombahn. Diese vereinigen sich durch zahlreiche Anastomosen zum Circulus arteriosus cerebri (Willisii) (Trepel 2015).

Das vordere hirnversorgende Strombahngebiet wird durch das Karotissystem gebildet, bestehend aus der rechten und linken Arteria carotis communis (ACC) und ihren beiden Hauptästen, der Arteria carotis interna (ACI) und Arteria carotis externa (ACE).

Die ACC geht auf der rechten Seite aus dem Truncus brachiocephalicus ab, links entspringt sie direkt aus dem Aortenbogen. Sie verläuft dann lateral von Trachea und Larynx weiter nach kranial bis sie sich etwa auf der Höhe des 3.-5. HWK in ACI und ACE aufteilt. Die Höhe dieser Bifurkation ist interindividuell etwas unterschiedlich. (Trepel 2015, Graumann et al. 2005).

Die ACE dient im Wesentlichen der Blutversorgung des Gesichtes und des Halses, während über die beiden ACI etwa 75% des globalen zerebralen Blutflusses gedeckt wird (Scheel et al. 2000).

Distal der Bifurkation zieht die ACI zunächst meist lateral oder laterodorsal der ACE bis zur Schädelbasis ohne einen Ast abzugeben. Sie nähert sich im Verlauf der ACE wieder etwas an bis sie schließlich über den Canalis caroticus durch die Schädelbasis tritt. Hier teilt sie sich in ihre beiden Endäste, Arteria cerebri media (ACM) und Arteria cerebri anterior (ACA).

Beide ACA sind über die Arteria communicans anterior miteinander verbunden. Die ACA verläuft im Interhemisphärenspalt, über sie wird von medial der Frontal- und Parietallappen, das Septum und die basalen Vorderhirnstrukturen mit Blut versorgt (Trepel 2015).

Nach Abgabe der ACA setzt die ACI sich direkt in die ACM fort, diese zieht dann nach lateral und teilt sich zwischen Temporallappen und Inselrinde in etwa acht bis zehn Endäste auf.

Sie versorgt Teile der Basalganglien, einen Großteil der Capsula interna, die Inselrinde und weite Bereiche des Frontal-, Parietal- und Temporallappens. Die ACM ist die kaliberstärkste der drei großen Gehirnarterien, zu denen neben der oben erwähnten ACA noch die zum hinteren Strombahngebiet gehörige Arteria cerebri posterior (ACP) zählt.

Somit versorgt die ACI über die vordere Strombahn mit ihren beiden Endästen ACA und ACM den vollständigen Frontal- und Parietallappen sowie große Teile des Temporallappens und des Zwischenhirns, das Auge und die Hypophyse (Trepel 2015).

Nun ergänzend zum hinteren hirnversorgenden Strombahngebiet, dieses wird durch das vertebrobasiläre System gebildet.

Die beiden Arteriae vertebrales (AVT) entspringen beidseits aus der Arteria subclavia, ziehen dann durch die Foramina transversaria vertebrae cervicalis des 6. bis 1. Halswirbelkörpers nach kranial und treten über das Foramen magnum in die Schädelbasis ein. Dicht hinter der Brücke vereinigen sich beide AVT zur Arteria basilaris, die sich dann wiederum in ihre zwei Endäste, die rechte und linke Arteria cerebri posterior (ACP) aufteilt (Trepel 2015).

Über das vertebrobasiläre System wird der Hirnstamm, das Cerebellum, kaudale und mediobasale Bereiche des Temporal- sowie der gesamte Okzipitallappen versorgt. Zum globalen zerebralen Blutflussvolumen trägt das vertebrobasiläre System mit etwa 24% bei (Scheel et al. 2000).

Aus der ACP entspringt beidseitig jeweils die Arteria communicans posterior, die eine Anastomose zur ACI und somit zur vorderen Strombahn herstellt, womit sich der Kreis schließt (Trepel 2015).

2.3 Häodynamische Grundlagen

2.3.1 Das Flussvolumen

Die Strömung des Blutes innerhalb des Gefäßsystems wird durch ein vom Herzen erzeugtes Druckgefälle (ΔP) ermöglicht, dieses wird beeinflusst von der Architektur des Gefäßsystems. Es kommt durch Druckdifferenzen zwischen einzelnen Gefäßabschnitten zu einem Blutfluss von Gebieten höherer Drücke zu Gebieten mit niedrigeren Drücken. Abhängig von der Viskosität des Blutes und den Abmessungen des Gefäßsystems muss ein Strömungswiderstand (R)

überwunden werden. Das Ohm'sche-Gesetz beschreibt anhand folgender Gleichung diesen hämodynamischen Zusammenhang (Thews et al. 2007):

$$\text{Stromstärke } I = \frac{\text{Druckdifferenz } \Delta P}{\text{Strömungswiderstand } R}$$

Wobei die Stromstärke I als das pro Zeiteinheit (Δt) durch einen Gefäßquerschnitt strömende Volumen ΔV definiert ist (Thews et al. 2007).

$$\text{Stromstärke } I = \frac{\Delta V}{\Delta t}$$

Für neurologische Fragestellungen sind insbesondere die zerebralen Perfusionsverhältnisse von Bedeutung. Der zerebrale Perfusionsdruck berechnet sich, analog zur oben erwähnten Druckdifferenz (ΔP), aus der Differenz von systemischem mittleren arteriellen Blutdruck und intrakraniell Druck. Eine routinemäßige zerebrale Blutflussanalyse ist jedoch schwer möglich, da weder die soeben erwähnten Parameter, noch der Strömungswiderstand R mit herkömmlichen, nichtinvasiven Verfahren bestimmt werden können (Thews et al. 2007).

Die direkten Effekte der Druck- und Widerstandsverhältnisse eines Gefäßes, nämlich Flussgeschwindigkeit (Vel) und Querschnittsfläche der Gefäße (A) lassen sich jedoch leichter ermitteln. Aus dem Produkt dieser beiden Größen wiederum ergibt sich das Flussvolumen des untersuchten Gefäßes (Eicke 2001).

$$\text{Flussvolumen } \left(\frac{\Delta V}{\Delta t} \right) \text{ (m}^3\text{/s)} = \text{Vel. (m/s)} \times A \text{ (m}^2\text{)}$$

Da die Bestimmung von Flussgeschwindigkeit und Querschnittsfläche auch durch nichtinvasive bildgebende Untersuchungstechniken möglich ist, kann auf die aufwändige Bestimmung des zerebralen Perfusionsdruckes (ΔP) und des Widerstandes (R) verzichtet werden (Eicke 2001).

Einfluss auf die Blutflussgeschwindigkeit nehmen unter laminaren Strömungsbedingungen folgende Parameter: der im Gefäßlumen vorherrschende Druckgradient (ΔP), die von den Reibungskräften zwischen den Flüssigkeitsschichten abhängige Viskosität (η), die Länge des Gefäßes (l) sowie der Gefäßradius (r).

$$\text{Vel.} = \frac{\Delta P \times r^2}{8 \times \eta \times l}$$

Da der Gefäßradius nicht nur bei der Berechnung der Flussgeschwindigkeit sondern auch bei der Berechnung der Querschnittsfläche (A) jeweils zum Quadrat in die Gleichung eingeht, kommt ihm für das Flussvolumen kreisrunder Gefäße eine besondere Bedeutung zu (Eicke 2001).

$$A = \pi \times r^2$$

Die Beziehung zwischen Flussvolumen und den es bestimmenden Parametern wird durch das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz beschrieben. Im eigentlichen Sinne gilt dieses Gesetz für das Flussvolumen kreisrunder Röhren und Flüssigkeiten konstanter Viskosität bei laminarer Strömung. Es kann in Annäherung auch auf die intraarterielle pulsatile Blutströmung übertragen werden. Eine pulsatile Strömung kann in Abhängigkeit von der Höhe der über den Zyklus gemittelten Flussgeschwindigkeit turbulent oder laminar sein, jedoch bleibt die pulsatile Strömung unter physiologischen Bedingungen laminar (Strauss 2001).

$$\text{Flussvolumen } \left(\frac{\Delta V}{\Delta t} \right) = \frac{\pi \times r^4 \times \Delta P}{8 \times \eta \times l}$$

Weiterhin besagt die Kontinuitätsbedingung, dass das Flussvolumen in einem aus verschiedenen weiten Röhren zusammengesetzten System unabhängig vom Querschnitt der einzelnen Röhren oder der lokal gemessenen Flussgeschwindigkeit ist (Abbildung 1). Dementsprechend ist der Volumenfluss in Gefäßabschnitten, die keine Abzweigungen oder Zuflüsse besitzen, unabhängig vom exakten Messort für den gesamten Gefäßabschnitt bestimmbar. Dies ist für die Untersuchung der extrakraniellen Gefäßabschnitte der großen hirnversorgenden Arterien von Bedeutung. Eine Messung ist somit im Bereich der besten technischen Darstellbarkeit möglich und gibt dennoch Auskunft über das Flussvolumen anderer weiter proximal oder distal gelegener, nicht direkt einsehbarer Gefäßabschnitte (Eicke 2001, Wolf et al. 1993).

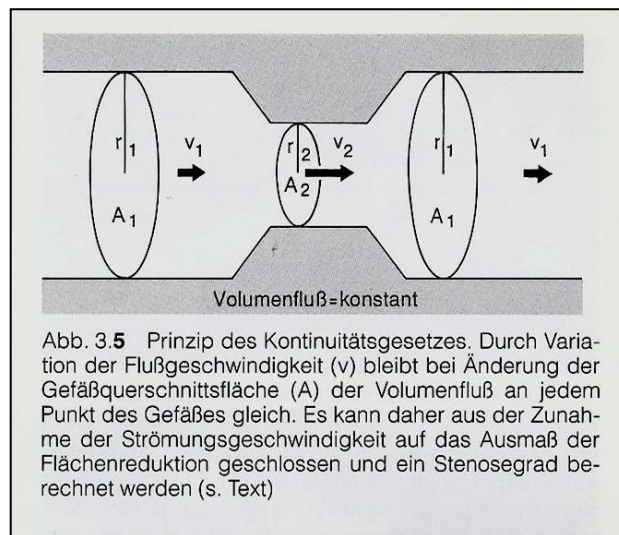


Abbildung 1: Prinzip des Kontinuitätsgesetzes (Wolf et al. 1993)

2.3.2 Strömungsprofile

Die Flüssigkeitsschichten bewegen sich unter physiologischen Bedingungen nahezu in allen Gefäßabschnitten parallel zur Gefäßachse. Sie bilden koaxiale zylindrische Schichten, die sich teleskopartig gegeneinander verschieben. Bedingt durch Adhäsionskräfte bewegen sich die zentralen Schichten mit höherer Geschwindigkeit, während die äußerste, der Gefäßwand unmittelbar anliegende Schicht, ruht. So entsteht ein laminares parabelförmiges Geschwindigkeitsprofil mit maximaler Flussgeschwindigkeit im Axialstrom (Abbildung 2; Speckmann et al. 2013).

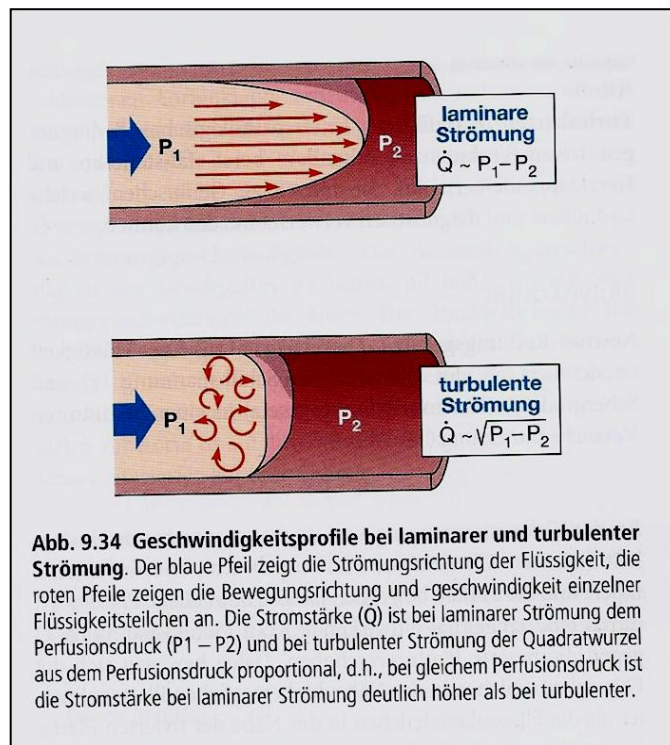


Abbildung 2: Laminare und turbulente Strömungsprofile (Speckmann et al. 2013)

Die Präsenz verschiedener Strömungsgeschwindigkeiten im Gefäßzylinder bedeutet für die Flussvolumenmessung, dass entweder ein Mittelwert aus allen prinzipiell auftretenden Geschwindigkeitsinformationen über den gesamten Gefäßdurchmesser gebildet werden muss. Alternativ, vereinfachend gilt für streng parabolische Strömungen, dass die über das Gefäßlumen gemittelte Flussgeschwindigkeit der Hälfte, der im Zentrum des Gefäßes nachweisbaren, maximalen Geschwindigkeit (Hüllkurve) entspricht (Eicke 2001).

$$\text{Vel.}_{\text{mitt}} = \frac{\text{Vel.}_{\text{max}}}{2}$$

Die so gewonnenen Geschwindigkeitsmessungen werden zeitgemittelt über Systole und Diastole erfasst.

Die unter 2.3.1 beschriebenen Gesetzmäßigkeiten zur Bestimmung des Flussvolumens gelten ausschließlich für laminare Strömungen, so gibt es Einschränkungen für die Anwendung am Gefäßsystem. Einige anatomische Strukturen, wie zum Beispiel physiologischerweise die Karotisbifurkation oder pathologische Gefäßverengungen (Abbildung 2), führen zum Auftreten von Verwirbelungen des Blutstroms. Der laminare Blutstrom wird gestört, es kommt zu einer Zerreißung der Gleitschichten, die einzelnen Blutpartikel bewegen sich unregelmäßig in

axialer und lateraler Richtung (Speckmann et al. 2013). Für die Berechnung von Flussgeschwindigkeiten werden von Ultraschallgeräten ausschließlich parallel zur Gefäßachse liegende Vektoren erfasst, Strukturen, in deren Umgebung Turbulenzen des Blutstromes auftreten, können für die Flussvolumenmessung daher nicht herangezogen werden (Eicke 2001).

3 Material und Methoden

Die Beschreibung der für diese Arbeit verwendeten Methodik sowie der Grundlagen der benötigten Untersuchungstechniken lehnt sich stark an zwei bereits bestehende Dissertationsarbeiten von Gerum (2005) und Stöhr (2013) sowie der Habilitationsarbeit von Eicke (2001) im Bereich der Flussvolumenmessung mittels Ultraschall an, da im Prinzip die gleiche Methodik verwendet wurde, jedoch jeweils der Einfluss unterschiedlicher Substanzen auf das zerebrale Blutflussvolumen untersucht wurde.

3.1 Die Flussvolumenmessung

Die Analyse des zerebralen Blutflusses im Sinne der bereits aufgeführten hämodynamischen Grundlagen bedarf der Flussvolumenbestimmung nach oben erläuteter Formel:

$$\text{Flussvolumen} = \text{Flussgeschwindigkeit} \times \text{Fläche}$$

Bei isolierter Betrachtung der Gefäßmorphologie oder der Flussgeschwindigkeit kann es potentiell zu Fehlern bei der Beurteilung der quantitativen Perfusionsverhältnisse kommen. So kann z.B. ein gemessener Anstieg der Flussgeschwindigkeit entweder durch ein Volumenheraufkommen bei unverändertem Durchmesser bedingt sein, als auch die Folge eines Strömungshindernisses oder einer Durchmesserverengung sein. Im zweiten Falle bleibt offen, ob die Geschwindigkeitszunahme mit oder aber ohne Minderperfusion im nachgeschalteten Gefäßbett verbunden ist (Gerum 2005). Deshalb ist zur Beurteilung der tatsächlichen Perfusionsverhältnisse die zusätzliche Bestimmung des Durchmessers und die dann mögliche Berechnung des Flussvolumens anstatt einer ausschließlichen Betrachtung der Flussgeschwindigkeiten hilfreich.

Man unterscheidet invasive Verfahren zur Messung des Flussvolumens von nicht-invasiven:

3.1.1 Invasive Methoden im Vergleich

Bei den invasiven Methoden sei zum einen die elektromagnetische Flussmessung zu erwähnen. Diese Methode findet vor allem bei gefäßchirurgischen Eingriffen Anwendung, es wird kontinuierlich eine Spannung zwischen zwei Polen eines elektromagnetischen Feldes abgeleitet, diese ist proportional zum Flussvolumen (Eicke 2001).

Eine eher veraltete Methode stellt die Indikatorverdünnungsmethode dar, bei der das Flussvolumen durch intraarterielle Injektion eines Indikators (wie beispielsweise eine radioaktive Substanz, ein Farbstoff oder ein Gas) und dessen anschließende Ableitung im venösen System bestimmt wird (Eicke 2001).

Für die ebenfalls meist intraoperativ oder für Tierversuche verwendete Messung der Flussgeschwindigkeit mittels des Transit Time Ultraschalls werden zwei gepulste Dopplersonden an einem eröffneten Gefäß angebracht, über diese wird die Flussgeschwindigkeit des durchströmenden Blutes gemessen, durch die Einbeziehung des Gefäßdurchmessers kann nach bereits beschriebener Formel das Flussvolumen errechnet werden.

3.1.2 Nicht-invasive Methoden im Vergleich

Zu den nicht-invasiven Verfahren gehört das Phasenkontrast-MRT, die Bewegung der Blutpartikel kann ohne Kontrastmittel als Phasenunterschied dargestellt werden. Vorteil ist, dass sowohl extra- als auch intrakranielle Gefäße untersucht werden können, allerdings sind lange Aufnahmezeiten notwendig und der gerätetechnische Aufwand ist sehr hoch, des Weiteren kann es durch Partialvolumeneffekte zu Fehlmessungen des Flussvolumens kommen (Eicke 2001).

Über Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) kann ebenfalls nicht-invasiv das Blutflussvolumen bestimmt werden, hier macht man sich die verschiedenen Absorptionsspektren des oxygenierten und nicht-oxygenierten Hämoglobins zunutze, das Flussvolumen wird dann über die spektroskopische Messung des Hämoglobingehaltes der Gewebe bestimmt (Yang et al. 2015). Obgleich es eine gute Annäherung ist, wird mittels NIRS jedoch eigentlich die Oxygenierung des Gewebes bzw. Änderungen in der Oxygenierung gemessen, das Blutflussvolumen wird also nur indirekt abgeleitet, zudem sind nur regionale, oberflächennahe kortikale Messungen möglich (Rivera-Lara et al. 2017).

Mittels PET und SPECT lässt sich eine sehr genaue Messung der zerebralen Perfusion durchführen, insbesondere die PET bietet die Möglichkeit genaue regionale Unterschiede in der Perfusion abzubilden. Nachteil ist in erster Linie die Notwendigkeit der Verabreichung radioaktiver Marker, zum anderen sind die Untersuchungen mit einem großen gerätetechnischen Aufwand verbunden (Lammertsma 2001).

3.2 Ultraschall

Eine weitere nicht-invasive Methode zur Messung des Flussvolumens bietet der Ultraschall, er ermöglicht eine Erfassung sowohl hämodynamischer als auch morphologischer Merkmale in Echtzeit, die Geräte sind meist gut verfügbar, lassen sich einfach handhaben. Aufgrund dieser Vorteile wurde die Bestimmung des Flussvolumens in dieser Studie mittels Ultraschall vorgenommen, die Methode wird daher im Folgenden näher erläutert.

3.2.1 Allgemeine Aspekte

Bei Ultraschall handelt es sich um Schallwellen, die durch mechanische Schwingung von Teilchen erzeugt werden, deren Ausbreitung deshalb streng an Materie gebunden ist. Diese Schallwellen haben eine Frequenz über 16 kHz und sind somit für das menschliche Ohr nicht mehr als akustischer Reiz wahrnehmbar.

Medizinische diagnostische Ultraschallgeräte arbeiten nach dem Puls-Echo-Prinzip: Der Schallkopf emittiert Ultraschallwellen eines Frequenzspektrums von 2-20MHz, diese breiten sich dann in gasförmigen, flüssigen oder festen Medien aus und werden an unterschiedlichen Gewebsstrukturen abgeschwächt, gestreut oder reflektiert. Die reflektierten und gestreuten Wellen gelangen nun mit unterschiedlichen Amplituden zurück zur Schallsonde und induzieren dort eine Spannung, welche von den Geräten z.B. beim B-Mode von einem rein akustischen Signal in ein räumliches Bild umgewandelt wird.

Die Erzeugung von Schallwellen wird durch den piezoelektrischen Effekt ermöglicht. Die Schallsonde enthält Kristalle oder Keramiken, die sich beim Anlegen einer Wechselspannung periodisch mechanisch verformen, so dass Schwingungen, also Schallwellen, entstehen. Durch Druckeinwirkung auf den Kristall wiederum, z.B. durch reflektierte Schallwellen, wird eine elektrische Spannung induziert, die dann als Signal gemessen und elektronisch verstärkt werden kann. Somit dienen piezoelektrische Substanzen sowohl als Sender als auch als Empfänger von Ultraschallwellen. In modernen Geräten werden Sonden eingesetzt, die mehrere piezoelektrische Elemente koordiniert verwenden (Maurer und Birken 1984).

Die Anordnung der Kristalle unterscheidet sich je nach Schallkopftyp. Für extrakranielle Gefäßuntersuchungen der hirnersorgenden Gefäße eignet sich besonders gut der ‚Linear Array‘ Schallkopf, hier sind die piezoelektrischen Elemente auf einer Geraden angeordnet, es werden parallele Schallwellen ins Gewebe ausgesendet, daraus entsteht ein rechteckiges Bild. Auf diese Weise kann eine besonders gute Nahauflösung erreicht werden. Um bei kleinem Schall-

fenster Informationen aus einem größeren Feld beziehungsweise aus tieferen Gewebsschichten zu erfassen, eignet sich der Sektorschallkopf, dieser sendet divergierende Pulse in verschiedene Richtungen ab. Der Sektorschallkopf wird vor allem für die transthorakale und abdominale Echokardiographie verwendet, auch eignet er sich gut für transkranielle dopplersonographische Gefäßuntersuchungen (Maurer und Birken 1984).

3.2.2 A-Mode und B-Mode-Verfahren

Das A-Mode Verfahren (A=Amplitude) ist die einfachste Methode Ultraschallbilder zu erzeugen. Die Information über die Tiefe, aus der ein Echosignal empfangen wird, berechnet sich aus der Latenzzeit zwischen Senden und Empfangen eines Ultraschallpulses (von Büdingen et al. 1993, Maurer und Birken 1984). Beim A-Mode-Verfahren sendet und empfängt ein einziges piezoelektrisches Element fortgehend Echoimpulse, die im Gewebe reflektiert werden. Die Amplituden der reflektierten Impulse werden erfasst und als Auslenkung auf der y-Achse aufgezeichnet, die x-Ablenkung läuft zeitlinear. Somit entspricht die Höhe der vertikalen Zacken der Echointensität, die Position auf der x-Achse der Tiefe.

Verschiedene Gewebe reflektieren den Echoimpuls unterschiedlich, so dass entsprechend auch Echos variierender Amplitude empfangen werden. Im nächsten Schritt kann jeder Amplitudenwert durch einen bestimmten Helligkeitswert einer Skala zwischen schwarz und weiß kodiert werden, auf diese Weise entsteht das so genannte B-Bild, wobei B für Brightness, im englischen Helligkeit, steht. Höheramplitudige Reflexionen (z.B. Totalreflexionen an Kalk) werden als helle Bildpunkte dargestellt. Dieses Verfahren stellt eine Weiterentwicklung der A-Mode dar und ermöglicht über verschiedene Verfahren der Abtastung (scanning) z.B. über die Verwendung von Schallsonden, die mit mehr als einem, parallel oder sektorförmig angeordneten piezoelektrischen Element arbeiten (linear oder phased array) oder über die mechanische Auslenkung eines einzigen Strahls bei gleichzeitiger Erfassung der Position (mechanische Abtastung), die Umsetzung der Information in ein zweidimensionales Bild verschiedener Graustufen. Die Information über die Tiefe einzelner Reflektoren wird über die Latenzzeit zwischen Senden und Empfangen eines Ultraschallpulses berechnet (von Büdingen 1993, Maurer und Birken 1984).

3.2.3 Das Doppler-Verfahren

Die oben beschriebenen Ultraschallverfahren ermöglichen die Entstehung statischer morphologischer Bilder, zur Bestimmung des Flussvolumens bedarf es nun zusätzlich zur Bestimmung der Fläche eines Gefäßes zeitgleich die Bestimmung der Geschwindigkeit des Blutflusses innerhalb des Gefäßes. Es ist somit neben dem statischen Bild noch eine dynamische Information erforderlich, die durch ein weiteres sonographisches Prinzip ermittelt werden kann.

1842 beschrieb Christian Doppler erstmals ein astronomisches Phänomen geschwindigkeitsabhängiger Änderungen von Licht- und Schallwellen. Wenn emittierte Schallwellen auf sich bewegende Reflektoren treffen, ändert sich ihre Frequenz, diese Frequenzänderung (Frequenz-Shift Δf) ist proportional zur relativen Geschwindigkeit der Reflektoren in Bezug auf die Schallquelle. Bei der Bestimmung der Flussgeschwindigkeit des Blutstroms dienen die einzelnen Erythrozyten im Blut als Reflektoren (Abbildung 3).

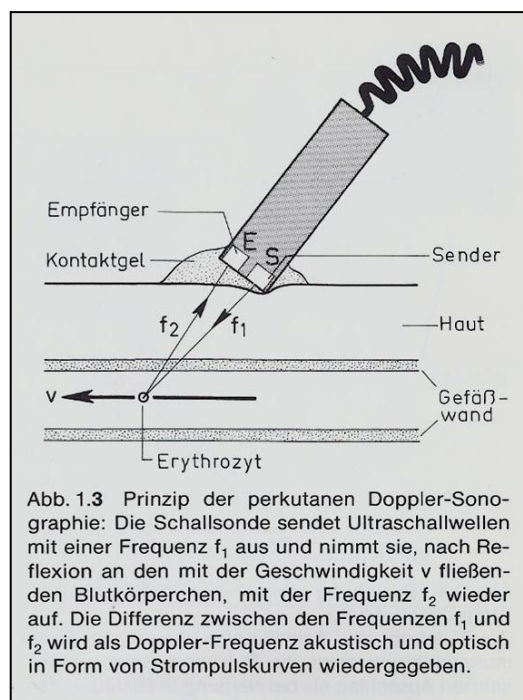


Abbildung 3: Das Dopplerprinzip (Büdingen et al. 1982)

Bewegen sich die Reflektoren auf den Sender der Schallwellen zu, kommt es bei Reflexion der Wellen zu einer Frequenzerhöhung der Ausgangsfrequenz (f_0), entfernen sich die Reflektoren bewirkt dies eine Frequenzabnahme. Bei Beschallungswinkel reflektierender Objekte > 0 Grad wird nur der Teil des Geschwindigkeitsvektors registriert, der direkt auf den Schall-

sender hin oder von ihm weg weist, der effektive Vektor. Anhand der Dopplergleichung können die relativen Flussgeschwindigkeiten unter der Voraussetzung eines bekannten Beschallungswinkels in winkelkorrigierte absolute Flussgeschwindigkeiten umgerechnet werden:

$$V = \frac{\Delta f \times c}{2 \times f_0 \times \cos \beta}$$

V ist die gemessene winkelkorrigierte Flussgeschwindigkeit, Δf die vom Schallkopf registrierte Frequenzverschiebung, c die Geschwindigkeit von Ultraschallwellen im Gewebe (im Hirngewebe $c=1560\text{m/s}$), β ist der Beschallungswinkel und f_0 die Ausgangsfrequenz des Transducers.

Durch eine Korrektur mittels der Kosinusfunktion werden die tatsächlichen Geschwindigkeitsvektoren einbezogen, nicht nur die Komponenten, die sich direkt von der Schallquelle fort oder auf diese zu bewegen. Durch den Faktor zwei muss geteilt werden, da der Schallstrahl den doppelten Weg (vom Transducer zur Messstelle und zurück) zurücklegt (von Büdingen 1993, Diehl und Berlit 1996, Gerum 2005).

Schließlich wird der Frequenz-Shift selbst nicht nur akustisch, sondern auch graphisch wiedergegeben. Einzelne Gefäße haben ganz charakteristische Frequenz-Zeit-Kurven und Strömungsgeräusche.

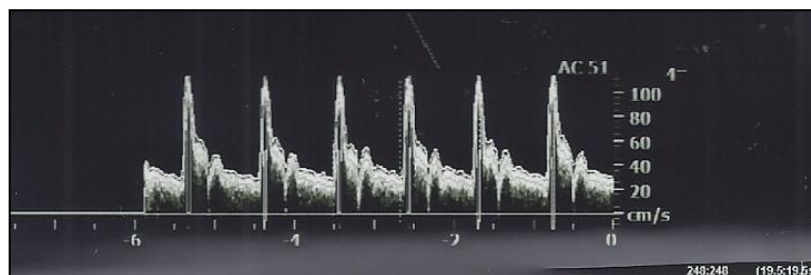


Abbildung 4: Normales Frequenzzeitspektrum der Arteria carotis communis (eigenes Bildmaterial)

Historisch gesehen wurde zunächst das "continuous-wave" (cw)- Verfahren entwickelt, hier sendet ein einzelnes Piezoelement kontinuierlich Schallwellen aus, nach Reflexion an den in der Blutbahn strömenden Erythrozyten werden diese von einem anderen Piezoelement wieder empfangen. Diese Technik ermöglicht zwar eine Messung aller bewegten Reflektoren innerhalb des Schallkegels, gibt jedoch keine Auskunft über die Tiefe des Ursprungs des Signals. Um Rückschlüsse über den Messort zu erlangen wurde die sogenannte "pulse-wave" (pw)-

Methode entwickelt (Baker 1967). Ein einzelner Kristall fungiert als Sender und Empfänger, jedoch sendet dieser nicht kontinuierlich, der Ultraschall wird nur für Sekundenbruchteile ausgesendet, solange ein (Zeit-) Tor ("gate") geöffnet ist. Nach einem gewissen Intervall öffnet sich das Tor erneut, um den am Messort reflektierten Schall zu empfangen. Da die Öffnungsdauer des Sender- beziehungsweise Empfänger-Tores variabel ist, kann die Messtiefe sowie die Größe des Messbereiches genau festgelegt werden (Diehl und Berlitz 1996, Gerum 2005).

Weder bei der cw noch der pw Dopplersonographie ist bei fehlender anatomischer Orientierungsmöglichkeit eine Umrechnung von Frequenzshifts auf 'echte' Geschwindigkeitsangaben zulässig.

3.2.4 Die Duplexsonographie

Die Kombination aus zweidimensionaler B-Bild-Darstellung mit einer dopplersonographischen Untersuchung wird durch die Duplexsonographie möglich. Durch sie können gleichzeitig die Gefäßmorphologie sowie die winkelkorrigierte Strömungsgeschwindigkeit und Flussrichtung des Blutes innerhalb des Gefäßes beurteilt werden. Zunächst wird wie bereits beschrieben ein B-Bild erzeugt, dann kann mittels integriertem, gepulstem Doppler eine Geschwindigkeitsableitung erfolgen. Hierzu wird im B-Bild ein genau definiertes Messvolumen ("sample volume") gewählt. Dieses ist beliebig wählbar, eine dopplersonographische Messung ist somit an unterschiedlichen Punkten des Schnittbildes möglich.

Bestimmung des Flussvolumens:

- 1) Zu Beginn wird für die Querschnittsflächenbestimmung überprüft, ob das betrachtete Gefäß zirkulär ist, hierzu muss das B-Bild optimal eingestellt sein. Bei annähernd kreisrunden Gefäßen kann die Fläche dann über die Messung des Radius (r) beziehungsweise des Durchmessers (d) berechnet werden.

$$A = \pi \times r^2 = \pi \times \left(\frac{1}{2} \times d\right)^2$$

Da sich in Gefäßabschnitten, die nicht annähernd zirkulär sind, wie zum Beispiel im Bulbusbereich der Arteria carotis interna, oder in Gefäßabschnitten, in denen das Gefäßlumen durch Plaques eingeengt ist, kein korrekter Durchmesser bestimmen lässt, ist hier eine Flussvolumenmessung nicht möglich (Eicke 2001).

- 2) Um den Durchmesser zu bestimmen wird also im B-Bild, nach Überprüfung der Zirkularität des Gefäßes, dieses im Längsschnitt mittig (breiteste Stelle) dargestellt, dann wird das Bild "eingefroren" und der Durchmesser mit Hilfe zweier Messlinien zwischen den inneren Schichten beider Gefäßwände gemessen. Über die Speicherfunktion des Gerätes („eine loop“) wird zuvor das "eingefrorene" Bild mit dem größtmöglichen, systolischen Gefäßdurchmesser durch "scrollen" gewählt.



Abbildung 5: Manuelle Messung des Gefäßdurchmessers im B-Bild (eigenes Bildmaterial)

Würden die pulsatilen Veränderungen des Gefäßdurchmessers während Systole und Diastole nicht berücksichtigt, könnte dies zu einer erheblichen Fehlkalkulation der Absolutwerte der Kalkulationen des Flussvolumens von bis zu 20% führen (Soustiel et al. 2003, Ho et al. 2002, Eicke 2001).

Mit folgender Formel kann ein Näherungswert aus systolischem und diastolischem Gefäßdurchmesser berechnet werden:

$$d_{\text{zeitgemittelt}} = \frac{(d_{\text{systol.}} + 2 \times d_{\text{diastol.}})}{3}$$

Da jedoch bei dieser Studie ein relativer Vorher-Nachher-Vergleich des Flussvolumens (%), nicht jedoch die Absolutwerte von Bedeutung waren, wurde für jede Messung der größtmögliche systolische Durchmesser bestimmt, wohl wissend, dass dieses

Verfahren zu einer systematischen quantitativen Überschätzung des (eigentlich zeitgemittelten) Flussvolumens führt.

Dies ist nicht die einzige Fehlerquelle, die zu beachten ist. Auch können Fehlmessungen mit erheblicher Unterschätzung des Gefäßdurchmessers sowie der berechneten Flussgeschwindigkeit entstehen, wenn das Gefäß vom Ultraschall nicht zentral getroffen beziehungsweise "angeschnitten" wird, da die höchste Flussgeschwindigkeit meist in der Gefäßmitte gemessen werden kann. Dieser Fehler wird als "Off-Axis"-Fehler bezeichnet. Eine zentrale Achsenabweichung von nur 1 mm, bezogen auf die ACC, führt zu einer durchschnittlichen Unterschätzung des Durchmessers und der Geschwindigkeit von je 7%, was wiederum eine zu niedrige Bestimmung des Flussvolumens von etwa 20% zur Folge hat (Eicke 2001).

- 3) Nachdem nun der Durchmesser gemessen wurde, wird an selbiger Stelle die Flussgeschwindigkeit bestimmt. Um die Flussgeschwindigkeit bestimmen zu können, muss der Winkel zwischen Schallstrahl und Gefäßachse korrekt eingestellt werden. Wird der Winkel falsch eingestellt, so kann dies zu deutlichen Fehlern in der Messung der Flussgeschwindigkeit, führen. Während für Durchmesserermittlungen ein Beschallungswinkel von 90° ideal ist, führen bei solch großen Beschallungswinkeln aufgrund der Cosinus abhängigen Funktion schon kleinste Fehler der Winkelkorrektur zu extrem großen Geschwindigkeitsfehlkalkulationen. Für Geschwindigkeitsmessungen ist prinzipiell (cosinus-bedingt) ein möglichst kleiner Beschallungswinkel vorteilhaft, der aber aufgrund der anatomischen Position des Gefäßes im Gewebe nur eingeschränkt erzielt werden kann. Messungen mit Beschallungswinkeln zwischen $30-70^\circ$ haben sich deshalb auch aus pragmatischen Gesichtspunkten als günstig erwiesen und werden empfohlen, um die beschriebenen nahezu unvermeidbar auftretenden Volumenflussfehler möglichst klein zu halten (Eicke 2001). Selbst unter Beachtung dieser Vorgaben ist in der Einzelmessung mit einem Flussvolumenfehler um die $\pm 10\%$ zu rechnen, da ein Korrekturfehler von etwa 2° kaum zu vermeiden ist. Aus diesem Grund mussten für diese Untersuchung mindestens drei Messungen pro Gefäß durchgeführt werden (Eicke 2001).

Ist der Winkel ‚richtig‘ eingestellt, so kann über den integrierten Doppler die zeitgemittelte Strömungsgeschwindigkeit über das Gefäßlumen abgeleitet werden. Zur Geschwindigkeitsmessung gibt es zwei unterschiedliche Verfahren.

- a. Eine Möglichkeit ist es, das Sample Volume so zu wählen, dass das *gesamte* Gefäßlumen erfasst wird. Diese Methode wurde in der vorliegenden Untersuchung angewendet. Sämtliche Geschwindigkeitsvektoren über dem Gefäßquerschnitt werden so miterfasst. Über die Doppler-Formel werden alle im Messintervall auftretenden Frequenz-Shifts in Flussgeschwindigkeiten umgerechnet und als Zeit-Geschwindigkeitsspektrum dargestellt. Gerätetechnisch wird über die Mittelung der Intensitäten dieses Spektrums die TAV (time averaged velocity) bestimmt, das ist ein Mittelwert, mit dem sich die Reflektoren durchschnittlich sowohl über den gesamten Durchmesser des Gefäßes als auch zeitgemittelt bewegen. Dieser Wert geht in die Formel zur Flussvolumenbestimmung ein:

$$\text{Flussvolumen} = \text{TAV} \times \left[\left(\frac{1}{2} \times d_{\text{zeitgemittelt}} \right)^2 \times \pi \right]$$

Über die integrierte Software des für diese Studie benutzten Gerätes konnte unter Eingabe des Gefäßdurchmessers direkt das Flussvolumen bestimmt werden.

- b. Eine weitere Methode besteht darin, dass bei parabolischen Strömungsprofilen die Hälfte der Maximalgeschwindigkeit im Gefäßzentrum als mittlere durchmesserbezogene Flussgeschwindigkeit angenommen werden kann:

$$\text{Flussgeschwindigkeit}_{\text{mitt}} = \frac{1}{2} \times \text{Flussgeschwindigkeit}_{\text{max}}$$

Zur Bestimmung der Flussgeschwindigkeit würde bei Verwendung dieser Methode ein *kleines* Sample Volume im zentralen Gefäßlumen gewählt. Die maximalen Flussgeschwindigkeiten werden dann hier abgeleitet, über die Zeit gemittelt (TAMX = time averaged maximal velocity). Nun kann die mittlere zeitgemittelte Flussgeschwindigkeit wie folgt berechnet werden:

$$\text{Flussgeschwindigkeit}_{\text{mitt' zeitgemittelt}} = \frac{1}{2} \times \text{TAMX}$$

Entsprechend lautet die Flussvolumenformel:

$$\text{Flussvolumen} = \frac{1}{2} \times \text{TAMX} \times \left[\left(\frac{1}{2} \times d_{\text{zeitgemittelt}} \right)^2 \times \pi \right]$$

Sollte allerdings keine symmetrisch parabolische Strömung vorliegen, sondern stattdessen eine asymmetrische M-Form des laminar parabolischen Blutflusses, so wären die höchsten Flussgeschwindigkeiten nicht zentral sondern parazentral anzutreffen, die TAMX würde unterschätzt.

Zusätzlich zu den soeben beschriebenen Fehlerquellen gibt es bei Duplex gestützten Geschwindigkeitsanalysen ein Phänomen, das "Spectral Broadening", dieses betrifft vor allem Messungen von Linearschallköpfen. Diese arbeiten mit sehr vielen piezoelektrischen Elementen, die einzelnen Reflektoren werden nicht von einem, sondern von den Schallwellen vieler verschiedener Kristalle gleichzeitig getroffen, reflektieren die Wellen dann auch an verschiedene piezoelektrische Elemente im Sinne einer Streustrahlung zurück. Diese Streureflection an Reflektoren desselben Gefäßabschnittes führt aufgrund der verschiedenen Laufzeiten der reflektierten Signale bis zu den aufgereihten detektierenden Sensoren in der Ultraschallsonde (also nicht nur zum emittierenden piezoelektrischen Element) zur Darstellung von unterschiedlichen Frequenz-Shifts. Da die Geschwindigkeit des einzelnen Reflektors nun nicht als Einzelwert sondern vielmehr als Datenwolke in die Spektrumanalyse eingeht, kann dies (Verstärkungs-/ 'Gain' und winkelabhängig) zu einer Erweiterung des dargestellten Spektrums um bis zu 30% führen (Eicke 2001) Somit kann auch die tatsächliche Spitzengeschwindigkeit bei der TAMX-Berechnung um diesen Faktor überschätzt werden, wenn die obere Begrenzung des Spektrums als Maximalwert der Flussgeschwindigkeit angenommen wird.

4) Kritik der Methodik

Zusammenfassend ergeben sich also für Geschwindigkeits- und Durchmesserbestimmung mehrere potentiellen Fehlerquellen. Die Acircularität des Gefäßes am Messort, eine nicht-kontinuierliche Durchmesserbestimmung, "Off-Axis"- Fehler, Winkelkorrekturfehler, "Spectral Broadening", Turbulenzen im Strömungsprofil (Eicke 2001).

Da sich, wie bereits beschrieben, durch den richtigen Umgang mit den Geräten viele dieser Fehler minimieren lassen, ist es eine sehr wichtige Voraussetzung, dass der Un-

tersucher geräteerfahren ist und Sicherheit mit der Untersuchungsmethode entwickelt hat. Eine Einarbeitungszeit ist daher unerlässlich.

In Studien zur Messgenauigkeit des Verfahrens unter Berücksichtigung und Vermeidung der oben beschriebenen Fehlerquellen, konnte eine gute Übereinstimmung mit invasiven offenen Messungen (Zierler et al. 1992) oder etablierten Methoden ¹³³Xenon CBF Messung (Schöning und Scheel 1996) erzielt werden. Es wurden Daten an Flussphantomen erhoben, so konnte eine Messgenauigkeit von 93-97% (Uematsu et al. 1983) gezeigt werden. Es wurden auch Studien zur Interoperator-Reproduzierbarkeit durchgeführt, diese zeigten einen Korrelationskoeffizienten von $r^2 = 0,90$ am selben und $r^2 = 0,81$ an zwei verschiedenen Tagen (Schöning und Scheel 1996), wobei sich die Intraoperator-Reproduzierbarkeit sogar bei $r^2 > 0,9$ belief (Schöning und Scheel 1996). Ho et al. (2002) untersuchten das Blutflussvolumen der Arteria carotis interna sowie den Vertebralarterien bei 40 Probanden sowie an einem Fluss-Phantom mittels Phasenkontrast MRT und Dopplersonographie, bei den Messungen mittels Dopplersonographie kam es zu signifikanten höheren Einschätzungen des Flussvolumens von bis zu 45,91% in den Karotiden und bis zu 40,62% in den Vertebralarterien im Vergleich zum MRT.

Da aber in unserer Untersuchung nicht das absolute Flussvolumen, sondern lediglich die prozentuale, also relative Veränderung im Mittelpunkt der Auswertung stand, statistisch im Sinne einer verbundenen Stichprobe, stellen diese Kritikpunkte die Kernaussagen der Untersuchung nicht in Frage.

3.2.5 Transkranielle Dopplersonographie (TCD) und Transkranielle Color-Coded Duplexsonographie (TCCD)

Erstmals wurde im Jahre 1982 beschrieben, dass mittels eines Ultraschalls relativ niedriger Frequenz (1-2 MHz) der Schädelknochen an sehr dünnen Stellen über sogenannte Knochenfenster durchdrungen werden kann und die Strömungssignale der großen basalen Hirnarterien abgeleitet werden können (Aaslid et al. 1982).

Eine gepulste Schallemission ist erforderlich, um eine Aussage über die Tiefe des untersuchten Gefäßes zu erhalten, über diese wiederum wird eine Differenzierung der einzelnen Gefäße, analog zum anatomischen Verlauf möglich. Im Gegensatz zur Untersuchung der Karotiden wird für die Transkranielle Color Coded-Duplexsonographie (TCCD) ein Sektorschall-

kopf verwendet, da dieser Untersuchungen auch bei relativ kleinem Knochenfenster und größerer Tiefe ermöglicht. Das Knochenfenster findet sich zwischen lateraler Orbita und oberem Ohransatz, jedoch ist die Lage großen interindividuellen Schwankungen unterworfen, bei einigen Probanden lässt sich aufgrund einer zu starken Verknöcherung kein Knochenfenster finden.

Zunächst wird meist eine Untersuchungstiefe von etwa 60-65mm eingestellt, in dieser Tiefe sind meist Dopplersignale mehrerer Arterien ableitbar, über Variation der Schalltiefe und Kippung des Schallkopfes kann der Untersucher sich orientieren und Lage und Verlauf der einzelnen Gefäße beurteilen. Auch gelingt dies über Strömungsgeschwindigkeit sowie Strömungsrichtung der zu erfassenden Gefäße. Handelt es sich um eine Strömung auf die Sonde zu, so ist die Empfangsfrequenz höher als die Sendefrequenz und umgekehrt bei Strömung von der Sonde weg. So fließt beispielsweise die ipsilaterale Arteria cerebri media bei trans-temporaler Beschallung auf die Sonde zu, die ipsilaterale Arteria cerebri anterior hingegen von der Sonde weg. Auch für die Flussgeschwindigkeit, obgleich großer interindividueller Unterschiede sowie einer Abhängigkeit vom Beschallungswinkel, ließen sich Normwerte festlegen. Der Beschallungswinkel des Hauptstammes der ACM liegt gewöhnlich bei günstigen 0-30°, demnach können die Frequenzshifts entsprechend der Dopplerformel weitestgehend fehlerfrei in die Flussgeschwindigkeit umgerechnet werden (Gerum 2005).

In zahlreichen Studien konnte die Validität der transkraniellen Dopplersonographie (TCD) zur Bestimmung intrakranieller Flussgeschwindigkeiten nachgewiesen werden. Das Verfahren ist im klinischen Alltag etabliert, z.B. kann die vasomotorische Reservekapazität (Piepgras et al 1990, Ringelstein et al. 1992) oder die Kollateralversorgung bei Patienten mit Stenosen der extra- oder intrakraniellen Hirnarterien (von Reutern et al. 2000) untersucht werden.

Zunehmend findet auch die transkranielle Color-Coded Duplexsonographie (TCCD) Anwendung. Diese Geräte ermöglichen eine raschere anatomische Orientierung, eine Winkelkorrektur ist durchführbar. Aufgrund des hohen Auflösungsvermögens moderner Geräte, auch in tieferen Schichten, ist ebenfalls mittels Farb-Duplexsonographie eine zuverlässige Beurteilung der Hirnarterien möglich. Die Bestimmung der winkelkorrigierten Flussgeschwindigkeit der A. cerebri media erfolgte in dieser Studie mittels TCCD.

Aufgrund der zur Überwindung der Knochenlamelle erforderlichen relativ niedrigen Ausgangsfrequenz des verwendeten Ultraschalls von ca. 2 MHz ist bei niedriger lateraler Auflösung in diesem Frequenzbereich eine B Bild gestützte Bestimmung des Durchmessers nicht möglich. Somit entfällt auch die Möglichkeit einer direkten intrakraniellen Flussvolumetrie.

3.2.6 Simultaner Vergleich von extrakraniellem Flussvolumen und intrakranieller Flussgeschwindigkeit

Die intrakranielle Flussgeschwindigkeit korreliert unter physiologischen Bedingungen relativ genau mit Veränderungen des regionalen zerebralen Blutflusses (Bishop et al 1986). Unter dieser Voraussetzung wären Veränderungen des Gefäßdurchmessers der großen basalen Hirnarterien vernachlässigbar. Jedoch kann eine gemessene Erhöhung der Flussgeschwindigkeit der A. cerebri media sowohl bedingt sein

- a) durch eine Hyperperfusion, als auch
- b) durch eine lokale Durchmesserverengung, die eine Hypoperfusion im nachgeschalteten Gefäßbett zur Folge hätte.

Diese Problematik kann mit Hilfe einer simultanen extrakraniellen Flussvolumenmessung in der ACC oder ACI indirekt gelöst werden. Sollte ein Anstieg der Flussgeschwindigkeit der ACM mit einer Flussvolumenzunahme in der vorgeschalteten ACC oder ACI einhergehen, spricht dies für einen generellen Anstieg des zerebralen Blutflusses im vorderen Kreislauf. Geht die erhöhte Flussgeschwindigkeit der ACM nicht mit einer begleitenden Veränderung der extrakraniellen Flussvolumina einher, würde dies für eine vasokonstriktorische Reaktion der ACM sprechen, die mit einer Hypoperfusion der nachgeschalteten Gefäße einherginge (Gerum 2005).

Relevante Unterschiede zwischen Veränderungen des extrakraniellen Flussvolumens und der intrakraniellen Flussgeschwindigkeit sind demnach ein Indikator für Durchmesseränderungen der basalen Hirnarterien. Hier kann der Grad der Durchmesseränderung mittels der bereits bekannten Flussvolumenformel angenähert werden.

$$\Delta\text{Fläche (\%)} = \frac{\Delta\text{Flussvolumen (\%)}}{\Delta\text{Geschwindigkeit (\%)}}$$

Eine isolierte transkranielle Messung der Flussgeschwindigkeit ist demnach nicht ausreichend, um zwischen Hypo- und Hyperperfusion zu unterscheiden, es sollte immer eine weitere hämodynamische Information betrachtet werden (Aaslid et al. 1999, Eicke 2001). Hierbei scheint eine nichtinvasive Messung des extrakraniellen Flussvolumens am ehesten geeignet, da sowohl morphologische als auch hämodynamische Informationen in diese Größe eingehen (Eicke 2001).

Somit erfolgte in dieser Studie eine Messung des extrakraniellen Flussvolumens der ACC und ACI mittels Duplexsonographie sowie zusätzlich eine transkranielle Flussgeschwindigkeitsmessung in der ACM, mittels Transkranieller Color Coded Duplexsonographie, um die Fragestellung einer möglichen koffeininduzierten vasomotorischen Veränderung der großen basalen Hirnarterien beantworten zu können.

3.3 Geräte

Farbduplexsonographiegerät: GE LOGIQ e

Hersteller: GE Healthcare Company, Chicago, Illinois, USA

Sonden: Extrakraniell Linear Array Breitbandsonde 9L (3-9 MHz), Dopplerfrequenz 5 MHz, intrakraniell Sektorschallkopf Breitbandsonde 3sc (1,7-4,0 MHz), Dopplerfrequenz 2.0 MHz.

3.4 Probandenkollektiv und Versuchsablauf

Das Probandenkollektiv bestand aus 50 gesunden Personen zwischen 19 und 62 Jahren, wobei das mittlere Alter bei 34 Jahren lag. Unter den Teilnehmern waren 26 Männer und 24 Frauen. Ausschlusskriterien waren arteriosklerotische Veränderungen oder starkes Kinking, das heißt Gefäßkrümmungen, im Bereich der zu untersuchenden Gefäße.

Zudem wurden zusätzliche Einflussgrößen wie der gewohnte tägliche Koffeinkonsum sowie der tägliche Nikotinkonsum ermittelt.

Der gewohnte tägliche Koffeinkonsum wurde anhand der von den Probanden angegebenen üblicherweise pro Tag konsumierten Menge Kaffee, Tee, Cola oder Energy Drinks hochgerechnet. Angenommen wurden für eine kleine Tasse Kaffee (á 150 ml) durchschnittlich 100 mg Koffein, für eine Tasse Tee 50 mg Koffein, für Cola 12 mg/ 100 ml, Energy Drinks 1 Dose (250 ml) 80 mg Koffein. Die üblicherweise konsumierte Koffeinemenge konnte aufgrund des schwankenden Koffeingehalts in diversen Kaffeegetränken und unterschiedlichen Tassengrößen nur abgeschätzt werden und sollte lediglich einer groben Einteilung des Probandenkollektivs dienen (Nieber 2007, Nährstoffinformationen der Getränkehersteller).

Die Probanden sollten mindestens 6 Stunden vor Versuchsbeginn eine Koffeinkarenz einhalten, auch während des Untersuchungsablaufes durfte kein zusätzliches Koffein eingenommen werden.

Die Studie wurde in den Untersuchungsräumen der Abteilung für Neurologie am SHG Klinikum Idar-Oberstein durchgeführt. Vor Untersuchungsbeginn wurden die Körpergröße und das aktuelle Gewicht erfragt sowie nach kurzer Ruhephase der Blutdruck und Puls ermittelt.

Die Untersuchung bestand in der bilateralen Messung des Flussvolumens der ACC und der ACI sowie anschließend der bilateralen Messung der Flussgeschwindigkeit der ACM mittels transkranieller Duplexsonographie.

Nun erfolgte die orale Verabreichung von 200mg Koffeinum in Tablettenform, nach 45 Minuten Pause wurden sämtliche Messungen wiederholt.

Bei einer Probandin wurde die Messung der linken ACC nach Koffeingabe versehentlich nicht durchgeführt, sonst konnten bei allen Probanden sämtliche Messungen komplikationslos durchgeführt werden.

3.5 Untersuchungsablauf

3.5.1 Arteria carotis communis

Zur Messung des Flussvolumens der ACC lagen die Probanden flach auf dem Rücken, der Kopf wurde ein wenig zur Seite gedreht. Zunächst wurden die Karotiden im optimierten Ultraschall B-Bild dargestellt. Es erfolgte eine kontinuierliche Betrachtung der ACC von distal (kaudal) nach proximal (kranial) bis hin zur Bifurkation. Auch wurde das Gefäß bezüglich eventueller Plaques und Ablagerungen überprüft, die eine Zirkularität beeinflussen würden. Es wurde ein Gefäßabschnitt ausgesucht, der etwa 1,5 bis 2 cm distal der Bifurkation lag und eine technisch einwandfreie Darstellung und hämodynamische Messung ermöglichte. Es wurde nun das Sample-Volume über dem gesamten Gefäßquerschnitt positioniert, eine Winkelkorrektur vorgenommen (Beschallungswinkel von 30-70°), dann konnte das Bild für die Durchmesserbestimmung eingefroren werden. Nach dem Einfrieren wurde über den integrierten gepulsten Doppler im vorher bestimmten Sample-Volume die Flussgeschwindigkeit abgeleitet und in einer Spektralkurve dargestellt. Pro Durchgang wurden etwa vier bis zehn Herzzyklen aufgezeichnet. Über die in der Gerätesoftware integrierte Funktion wurde dann unter Eingabe des zuvor bestimmten maximalen systolischen Durchmessers vom Gerät direkt das Flussvolumen berechnet.

Es erfolgten mindestens drei Messungen pro Gefäß, um die Intraoperator-Variabilität möglichst zu minimieren. Jede Messung erforderte ein Überprüfen des Sample-Volumens sowie der

Winkelkorrektur, dann konnten Durchmesser und Flussgeschwindigkeit neu bestimmt werden. Maximal wurden zehn Messungen durchgeführt, diese wurden dann gemittelt.

3.5.2 Arteria carotis interna (ACI)

Um die ACI etwas besser darstellen zu können, mussten die Probanden den Kopf um etwa 25-40° zur Seite drehen. Zunächst erfolgte eine eindeutige Unterscheidung der ACI von der ACE. Meist verläuft die ACI lateral bzw. dorsolateral der ACE, sie ist zudem meist kaliberstärker, auch gehen im Gegensatz zur ACE im extrakraniellen Verlauf keine Abgänge von der ACI ab. Weiterhin unterscheidet sich die ACI von der ACE im Flussprofil, ein weiterer einfacher Test ist der Kompressionstest der ACE, über Kompression der A. temporalis superficialis lassen sich Oszillationen im Flussprofil der ACE nachweisen.

Wurde die ACI eindeutig identifiziert, konnte eine geeignete Stelle etwa 1-2 cm kranial des Bulbus gewählt werden, auf laminare Strömung wurde geachtet, die Messungen entsprachen dann den soeben für die ACC beschriebenen.

3.5.3 Arteria carotis externa

Da die ACE bereits kurz nach dem Abgang aus der ACC die Arteria thyroidea superior abgibt kommt es zu Strömungsunregelmäßigkeiten, eine aussagekräftige Volumenflussmessung ist nicht möglich. Näherungsweise wurde deshalb das Flussvolumen der ACE somit über die Differenz der Flussvolumina der ACC und der ACI berechnet:

$$\text{FV (ACE)} = \text{FV (ACC)} - \text{FV (ACI)}$$

3.5.4 Arteria cerebri media

Die Bestimmung der Flussgeschwindigkeit der ACM erfolgte bei senkrechter Kopflage des Probanden. Es wurde mittels Sektorschallkopf ein Ohr nahes Knochenfenster gesucht. Zunächst erfolgte durch Farbduplex die Darstellung des intrakraniellen Kreislaufs. Der integrierte Doppler wurde an einer möglichst gut darstellbaren Stelle in der ACM platziert, es erfolgte eine Winkelkorrektur, dann wurde die Flussgeschwindigkeit der ACM über den integrierten Doppler bestimmt. Bei fixierter Position der Sonde wurden nun 4-6 Herzzyklen aufgezeichnet und die maximale spitzensystolische Flussgeschwindigkeit erfasst.

Alle soeben beschriebenen Volumen und Geschwindigkeitsmessungen erfolgten bilateral. Eine vollständige Messung dauerte im Durchschnitt etwa 18 Minuten.

3.6 Statistische Datenanalyse

Unterstützt wurde ich beim Aufbau der Studie sowie bei der statistischen Auswertung der Daten von Herrn Prof. Dr. Manfred Berres über die statistische Beratung am IMBEI (Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik) der Universität Mainz.

In einem ersten Treffen wurde das Studiendesign zur Beantwortung der Hauptfragestellung abgesprochen (Probandenzahl, Formulierung der Hauptfragestellungen), nach Erhebung der Daten wurde in einem weiteren Treffen die Analyse der Daten besprochen und überprüft. Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mittels SPSS Version 21.

Zunächst wurden die Daten mittels Q-Q Diagramm auf eine Normalverteilung hin überprüft. Da diese vorlag, konnte die Analyse der Daten mittels T-Test durchgeführt werden. Angewendet wurde zur Analyse der Hauptfragestellung der T-Test für verbundene Stichproben, da es sich um einen Vorher-Nachher Vergleich handelte, zum Vergleich verschiedener Gruppen wurde der T-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Mögliche weitere Zusammenhänge zwischen den erhobenen Variablen wurden über die Erstellung von Scatter-Plots und mittels Spearman-Korrelationen überprüft.

4 Ergebnisse

4.1 Ausgangswerte

4.1.1 Probandenmerkmale

Zunächst nochmals eine kurze Vorstellung des Probandenkollektivs. Tabelle 1: Eingangs ermittelte Probandendaten (n=50) Tabelle 1 beschreibt die eingangs ermittelten Merkmale wie Alter, Größe, Gewicht und BMI.

Die 50 Probanden setzten sich aus 26 Männern und 24 Frauen zusammen. Bezüglich der weiteren erhobenen Einflussgrößen gaben 13 Probanden (26%) an Raucher zu sein, 37 Probanden (74%) sind Nichtraucher.

Tabelle 1: Eingangs ermittelte Probandendaten (n=50)

	Median (Minimum; Maximum)
Alter	29,5 Jahre (19; 62)
Gewicht	70,5 kg (50; 117)
Größe	170 cm (148; 198)
BMI	23,84 kg/m ² (18; 35)

Es erfolgte eine Aufteilung des Probandenkollektivs in 3 Gruppen gemäß dem gewohnten täglichen Kaffeekonsum (s. 3.4.). Die Gruppen wurden wie folgt definiert. Kein Kaffeekonsum (8 Probanden, 16%), mäßiger Konsum bis <400mg Koffein/d (35 Probanden, 70%) oder hoher Kaffeekonsum >400mg Koffein/d (7 Probanden, 14%), (Abbildung 6).

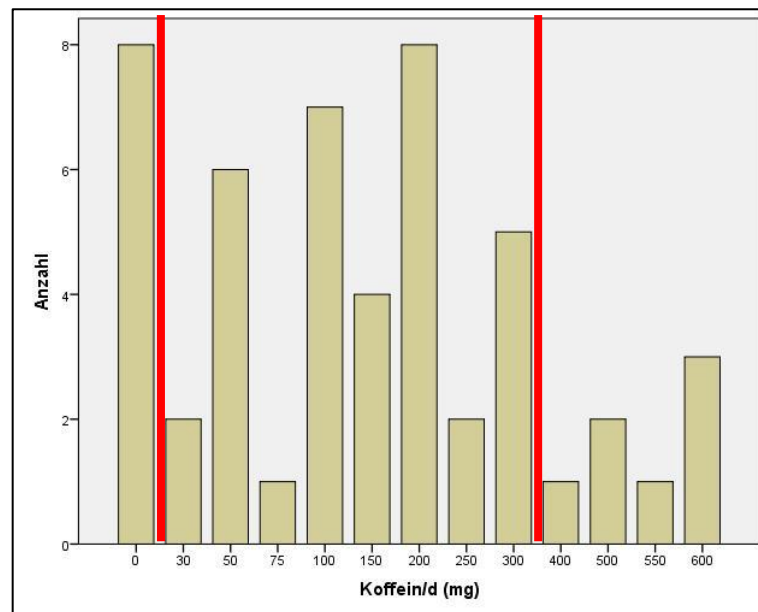


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der gewohnten täglich konsumierten Koffeinnmenge in mg

4.1.2 Ausgangswerte *A. carotis communis*

Der gemittelte Wert aus addiertem mittlerem Flussvolumen der rechten und linken ACC betrug 577,92 ml/min für das Gesamtkollektiv (Tabelle 2). Es zeigte sich eine annähernde Normalverteilung der Flussvolumina der ACC vor Koffeingabe (Abbildung 7).

Tabelle 2: Flussvolumen in der ACC (ml/min) vor Koffeingabe

	ACC_{rechts}	ACC_{links}	ACC_{gemittelt}
N	50	50	50
Mittelwert	578,88	576,95	577,92
Median	563,06	586,67	579,57
Standardabweichung	140,06	135,23	122,98
Schiefe	0,43	0,52	0,33
Minimum	322,17	329,62	341,83
Maximum	939,39	967,42	912,44

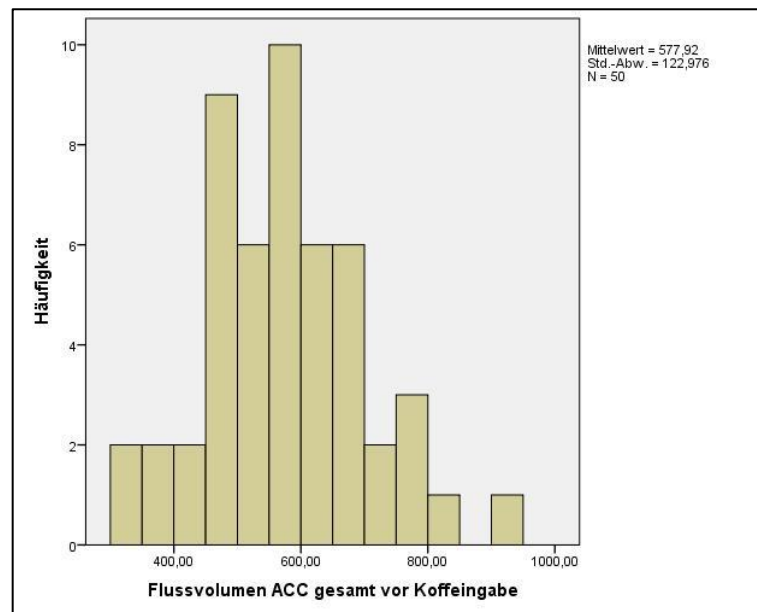


Abbildung 7: Annähernde Normalverteilung der ACC-Flussvolumina

Im Vergleich des Flussvolumens der männlichen und weiblichen Probanden mittels T-Test zeigte sich ein statistisch auffälliger Unterschied ($p < 0,0001$). Die männlichen Probanden wiesen mit 635,17 ml/min, im Vergleich zu 515,89 ml/min bei den Frauen, ein um 18,78% höheres Flussvolumen auf (Abbildung 8). Dieser zwischen den Geschlechtern bestehende Unterschied des Flussvolumens wurde bereits in den von Eicke (2001) ermittelten Nomogramdaten festgestellt und postuliert, hier wurde ein um 14,1% höherer Volumenfluss bei den männlichen Probanden beschrieben.

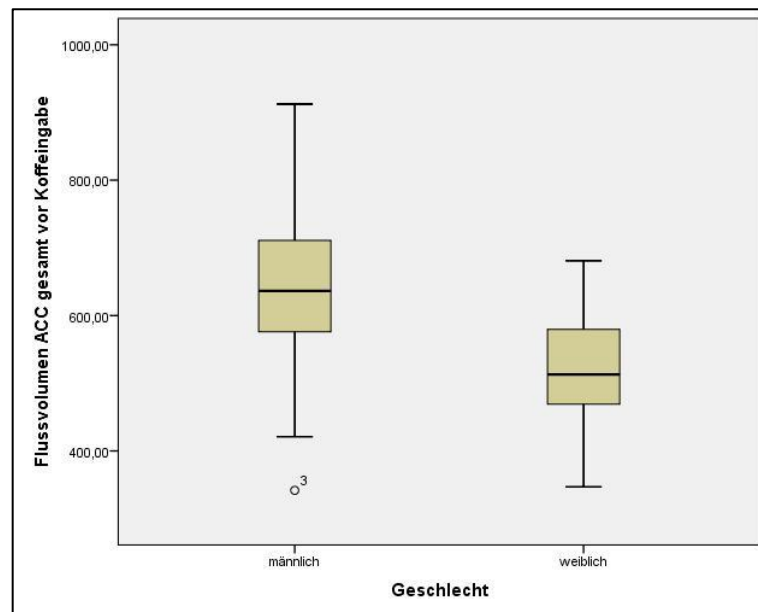


Abbildung 8: Vergleich der Flussvolumina der ACC vor Koffeingabe zwischen Männern und Frauen (Ausschnitt, Entzerrte Darstellung)

Vergleicht man die Flussvolumina in der ACC vor Koffeingabe bezogen auf den gewohnten täglichen Koffeinkonsum, so konnten folgende Unterschiede festgestellt werden.

Der Unterschied der Flussvolumina zwischen den drei Gruppen betrug maximal 9,5%, Probanden, die kein Koffein konsumieren, hatten im Mittel ein um 9,5% geringeres Flussvolumen der ACC als jene Probanden, die viel Koffein konsumieren. Die Gruppe mit mäßigem täglichen Koffeinkonsum hatte ein um 7,7% geringeres Flussvolumen der ACC vor Koffeinnahme im Vergleich zu den Viel-Konsumenten (Abbildung 9, Tabelle 17), eine statistische Auffälligkeit bestand jedoch nicht ($p = 0,8 / 0,25 / 0,3$).

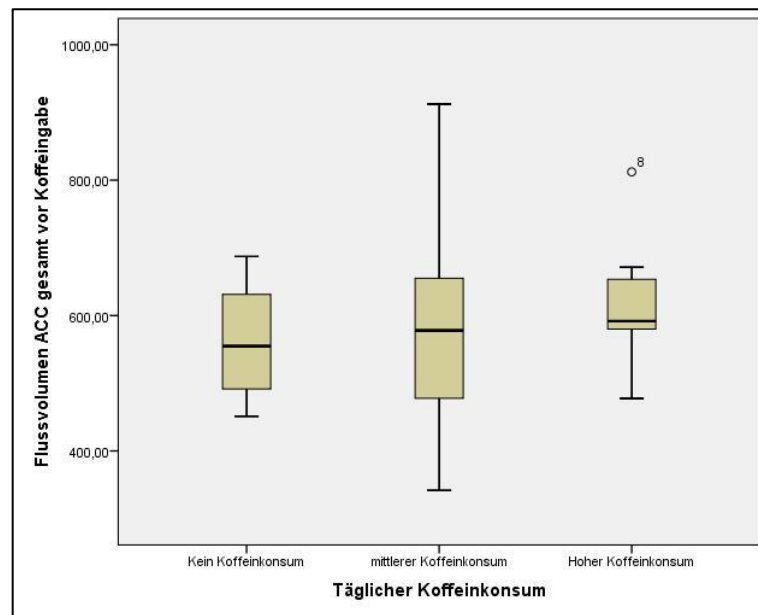


Abbildung 9: Vergleich der Flussvolumina der ACC vor Koffeingabe bezogen auf den täglichen Koffeinkonsum

4.1.3 A. carotis interna

Auch die gemessenen Flussvolumina in der ACI entsprachen einer annähernden Normalverteilung (Abbildung 10). Das gemittelte Flussvolumen der mittleren Flussvolumina der rechten und linken ACI betrug hier 278 ml/min (Tabelle 3). Ein auffälliger Unterschied zwischen den Geschlechtern konnte nicht festgestellt werden ($p = 0,7$), bei Männern betrug das Flussvolumen im Mittel 281,94 ml/min, bei Frauen 275,29 ml/min. Auch dieses Ergebnis passt zu bereits zuvor beschriebenen Daten (Gerum 2005).

Tabelle 3: Flussvolumen in der ACI (ml/min) vor Koffeingabe

	ACI _{rechts}	ACI _{links}	ACI _{gemittelt}
N	50	50	50
Mittelwert	291,92	265,58	278,75
Median	286,25	256,31	275,95
Standardabweichung	76,00	78,12	63,03
Schiefe	-0,17	0,93	0,11
Minimum	96,72	136,89	124,78
Maximum	458,79	535,66	425,58

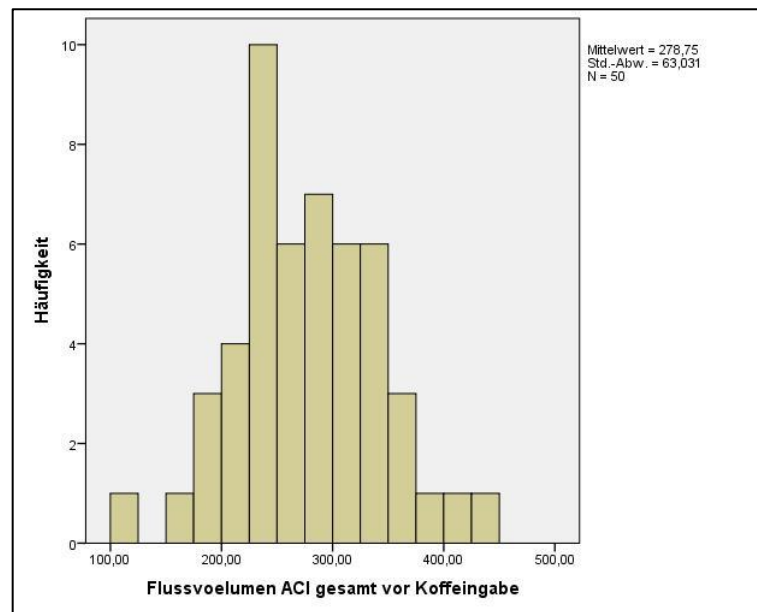


Abbildung 10: Annähernde Normalverteilung der Seitengemittelten ACI Flussvolumina

Bezogen auf den täglichen Koffeinkonsum variierte das mittlere Flussvolumen in der ACI vor Koffeingabe in den drei Gruppen um 9%, wobei die Probanden, die kein Koffein konsumieren, im Vergleich zu den Viel-Konsumenten ein um 4,67% geringeres Flussvolumen aufwiesen, die Probanden mit mäßigem Koffeinkonsum hingegen ein um 9% geringeres Flussvolumen (Abbildung 11) Statistisch zeigte sich ebenso wie bereits in der ACC keine Auffälligkeit ($p = 0,6 / 0,67 / 0,2$). Dies muss daher eher als technische Messungenauigkeit gewertet werden und stellt auch die in der ACC gemessenen vermuteten Korrelationen in Frage (Tabelle 18).

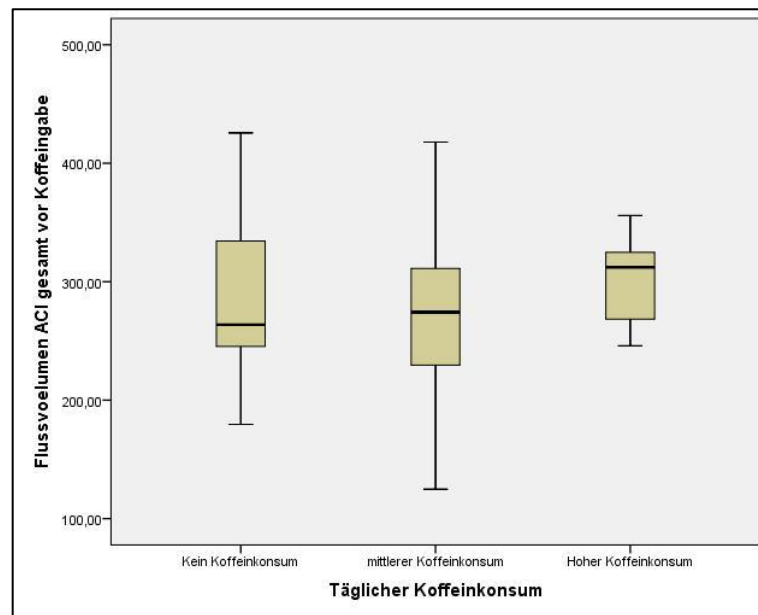


Abbildung 11: Vergleich der Flussvolumina der ACI vor Koffeingabe bezogen auf den gewohnten Koffeinkonsum

4.1.4 A. carotis externa

Da eine direkte Messung des Flussvolumens der ACE nicht möglich ist, wurde ein Näherungswert aus dem seitengemittelten Gesamtwerten des Flussvolumens der ACC und ACI berechnet ($\text{Flussvolumen ACE} = \text{Flussvolumen ACC}_{\text{gesamt}} - \text{Flussvolumen ACI}_{\text{gesamt}}$). Das so berechnete Flussvolumen der ACE betrug im Mittel 299,17 ml/min (Tabelle 4).

Bezogen auf Männer und Frauen konnte ein statistisch auffälliger Unterschied im Flussvolumen der ACE festgestellt werden ($p < 0,0001$). So betrug das seitengemittelte Flussvolumen der ACE bei Männern im Mittel 353,23 ml/min, bei Frauen hingegen nur 240,59 ml/min, es war demnach um 31,89% geringer (Abbildung 12). Der bei Männern im Vergleich zu Frauen gemessene höhere Volumenfluss in der ACC, bei gleichem Flussvolumen in der ACI, scheint durch ein bei Männern höheres Flussvolumen in der ACE erklärt.

Tabelle 4: Berechnetes Flussvolumen in der ACE (ml/min) vor Koffeingabe

	ACE _{rechts}	ACE _{links}	ACE _{gemittelt}
N	50	50	50
Mittelwert	286,97	311,37	299,17
Median	264,5	289,36	286,62
Standardabweichung	121,61	143,5	111,79
Schiefe	0,14	0,62	0,42

Minimum	-38,8	-9,68	69,39
Maximum	555,5	732,86	617,26

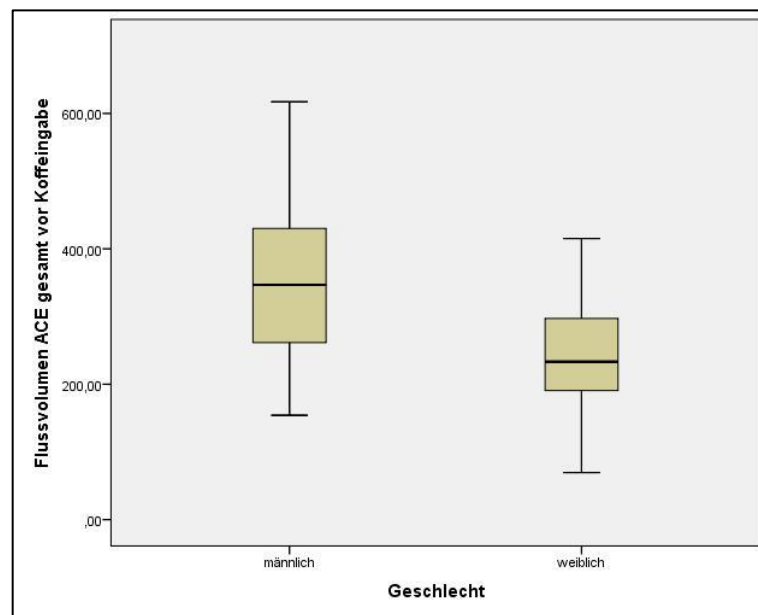


Abbildung 12: Vergleich der Flussvolumina der ACE vor Koffeingabe zwischen Männern und Frauen

4.1.5 A. cerebri media

Die seitengemittelte spitzensystolische Flussgeschwindigkeit in der ACM betrug im Mittel 119,37 cm/s für das Gesamtkollektiv (Tabelle 5). Ein statistisch auffälligen Unterschied zwischen den Geschlechtern konnte nicht festgestellt werden ($p = 0,12$), die spitzensystolische Flussgeschwindigkeit betrug bei Männern im Mittel 116,29 cm/s, bei Frauen 122,7 cm/s. Auch zeigte sich kein statistisch auffälliger Unterschied in den zu Beginn gemessenen spitzensystolischen Flussgeschwindigkeiten der ACM bei den Probanden, die nie Koffein konsumieren, verglichen mit den Probanden, die einen mäßigen/ hohen Koffeinkonsum angegeben hatten ($p = 0,236 / 0,247$). Die Gruppe der Probanden, die nie Koffein konsumiert hatte, zeigte im Durchschnitt eine spitzensystolische Flussgeschwindigkeit der ACM von 121,53 cm/s, die Flussgeschwindigkeit der Gruppe mit mäßigem Konsum betrug 120,41 cm/s und die der Gruppe mit hohem Konsum 111,64 cm/s.

Tabelle 5: Spitzensystolische Flussgeschwindigkeit in der ACM (cm/s) vor Koffeingabe

	ACM_{rechts}	ACM_{links}	ACM_{gemittelt}
N	50	50	50

Mittelwert	119,92	118,81	119,37
Median	121,09	118,05	119,37
Standardabweichung	16,55	15,98	14,59
Schiefe	0,45	-0,64	0,12
Minimum	86,97	73,70	89,16
Maximum	166,76	143,79	155,28

4.2 Absolutwerte nach Kaffeekonsum

Hier sollen zunächst die gemessenen Absolutwerte nach Koffeineinnahme aufgezeigt werden, die Analyse der Ergebnisse erfolgt dann im nächsten Abschnitt.

4.2.1 Abstand zwischen Untersuchungen und Serumkoffeinkonzentration

Der im Versuchsprotokoll angedachte Abstand zwischen den zwei Untersuchungen betrug 45 Minuten. Tatsächlich wurde jedoch im Durchschnitt ein Abstand von 53 Minuten zwischen erster und zweiter Untersuchung gemessen (Minimum 42 Minuten, Maximum 77 Minuten). Diese Verzögerungen waren aufgrund des Klinikalltages nicht vermeidbar. Da laut Literaturangaben der Peak im-Plasmalevel von Koffein nach etwa 30-40 Minuten erreicht ist und eine Halbwertszeit zwischen 3 und 5 Stunden angegeben wird (Nieber et al. 2007, MMI Pharmindex Plus 2015), dürften diese leicht variierenden Untersuchungsabstände jedoch keine relevante Auswirkung auf die Messergebnisse gehabt haben.

Nach oraler Verabreichung des Koffeins wurde bei 10 Probanden exemplarisch Blut entnommen und die Serumkoffeinkonzentration bestimmt, die Werte sind nicht normalverteilt, zudem ist die Probandenzahl zu klein, um eine Aussage über statistische Auffälligkeiten treffen zu können. Die Messungen zeigen jedoch auf, dass das oral verabreichte Koffein aufgenommen und resorbiert wurde. Bis auf einen Ausreißer wurden Werte zwischen 4,2 mg/l und 7,8 mg/l gemessen, die mediane Serumkoffeinkonzentration betrug 6,3 mg/l (Tabelle 19).

4.2.2 Absolutwerte A. carotis communis nach Koffeinkonsum

Nach Koffeineinnahme wurde in der ACC ein seitengemitteltes mittleres Flussvolumen von 493,07 ml/min gemessen (Tabelle 6).

Tabelle 6: Flussvolumen in der ACC (ml/min) nach Koffeingabe

	ACC _{rechts}	ACC _{links}	ACC _{gemittelt}
N	50	49	49
Mittelwert	496,82	486,44	493,07
Median	469,13	472,02	464,8
Standardabweichung	130,71	115,41	111,02
Schiefe	0,34	0,34	0,34
Minimum	291,22	235,76	284,84
Maximum	892,52	407,04	421,50

4.2.3 Absolutwerte A. carotis interna nach Koffeinkonsum

Das seitengemittelte mittlere Flussvolumen der ACI betrug nach Koffeineinnahme 227,93 ml/min (Tabelle 7).

Tabelle 7: Flussvolumen in der ACI (ml/min) nach Koffeineinnahme

	ACI _{rechts}	ACI _{links}	ACI _{gemittelt}
N	50	50	50
Mittelwert	241,68	214,18	227,93
Median	238,29	202,67	231,14
Standardabweichung	55,9	51,63	45,6
Schiefe	0,04	1,03	0,22
Minimum	131,28	132,67	148,32
Maximum	376,2	392,95	337,4

4.2.4 Absolutwerte A carotis externa nach Koffeinnahme

Nach dem bereits beschriebenen Vorgehen wurde auch nach Koffeingabe das Flussvolumen der ACE aus den gemessenen Flussvolumina der ACC und ACI berechnet (Flussvolumen ACE = Flussvolumen ACC_{gesamt} - Flussvolumen ACI_{gesamt}). So ergab sich ein mittleres seitengemitteltes Flussvolumen der ACE von 264,34 ml/min (Tabelle 8).

Tabelle 8: Berechnetes Flussvolumen in der ACE (ml/min) nach Koffeingabe

	ACE _{rechts}	ACE _{links}	ACE _{gemittelt}
N	50	49	49
Mittelwert	255,15	271,92	264,34
Median	233,81	253,21	247,6
Standardabweichung	106,31	109,67	92,89
Schiefe	0,93	0,67	0,82
Minimum	32,78	67,94	80,26
Maximum	563,17	545,49	554,33

4.2.5 Absolutwerte A. cerebri media nach Koffeinnahme

Zuletzt wurde die spitzensystolische Flussgeschwindigkeit in der ACM erneut bestimmt, nach Koffeinnahme zeigte sich hier eine seitengemittelte mittlere spitzensystolische Flussgeschwindigkeit von 109,28 ml/min (Tabelle 9).

Tabelle 9: Flussgeschwindigkeit in der ACM (cm/s) nach Koffeinnahme

	ACM _{rechts}	ACM _{links}	ACM _{gemittelt}
N	50	50	50
Mittelwert	108,11	110,44	109,28
Median	111,87	114,75	112,69
Standardabweichung	19,65	18,79	17,89
Schiefe	-0,6	-0,74	-0,5
Minimum	56,41	59,42	65,17
Maximum	145,66	148,47	138,06

4.3 Vorher-Nachher Differenzen

Zur Berechnung der Veränderungen des Flussvolumens nach Koffeineinnahme wurden die Differenzen der Flussvolumina vor und nach Koffeingabe gebildet und analysiert.

4.3.1 Vorher-Nachher Differenzen A. carotis communis

Nach Koffeineinnahme war das gemittelte bilaterale Flussvolumen der ACC im Mittel um 87,04 ml/min geringer als vor Koffeineinnahme, dies entspricht einer Abnahme des Flussvolumens um 15,06% (Tabelle 10). Da auch die Änderung des Flussvolumens einer annähernden Normalverteilung entsprach (Abbildung 19: Annähernde Normalverteilung der Differenzen des Flussvolumens in der ACC Abbildung 19), konnte eine Analyse mittels T-Test erfolgen. Die Abnahme des Flussvolumens ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$), (Abbildung 13, Tabelle 21).

Tabelle 10: Veränderung des Flussvolumens in der ACC (ml/min)

	ACC _{rechts}	ACC _{links}	ACC _{gemittelt}
N	50	49	49
Mittelwert	-82,1 (-14,18%)	-93,4 (-16,19%)	-87,04 (-15,06%)
Median	-81,65 (-14,5%)	-98,11 (-16,72%)	-89,67 (-15,47%)
Standardabweichung	114,1	83,14	74,65
Schiefe	-0,2	0,11	0,09
Minimum	-435,42	-309,34	-243,36
Maximum	218,84	131,89	72,38

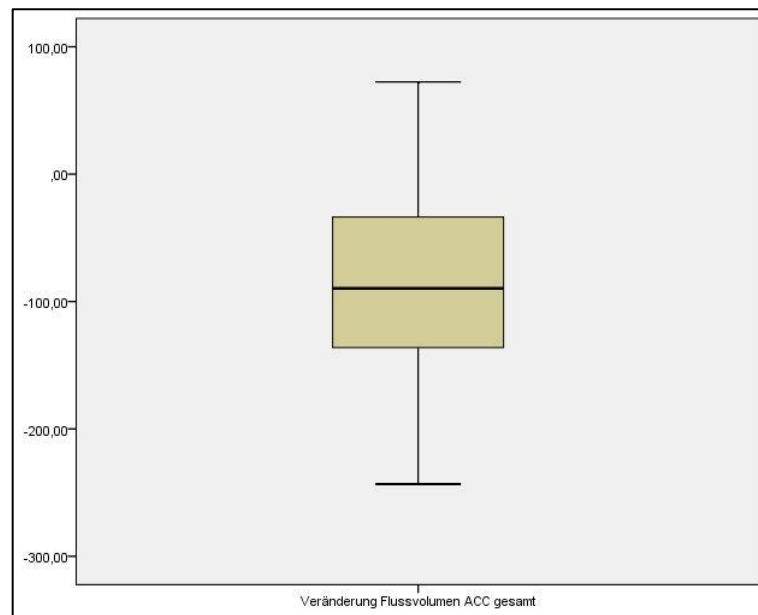


Abbildung 13: Veränderung des Flussvolumens in der ACC (ml/min)

Es zeigte sich kein auffälliger Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern ($p = 0,29$), (Abbildung 14). Auch im Vergleich der Vorher-Nachher-Differenzen, bezogen auf den gewohnten täglichen Koffeinkonsum, konnte keine statistische Auffälligkeit nachgewiesen werden ($p = 0,5 / 0,6 / 0,2$) (Abbildung 15).

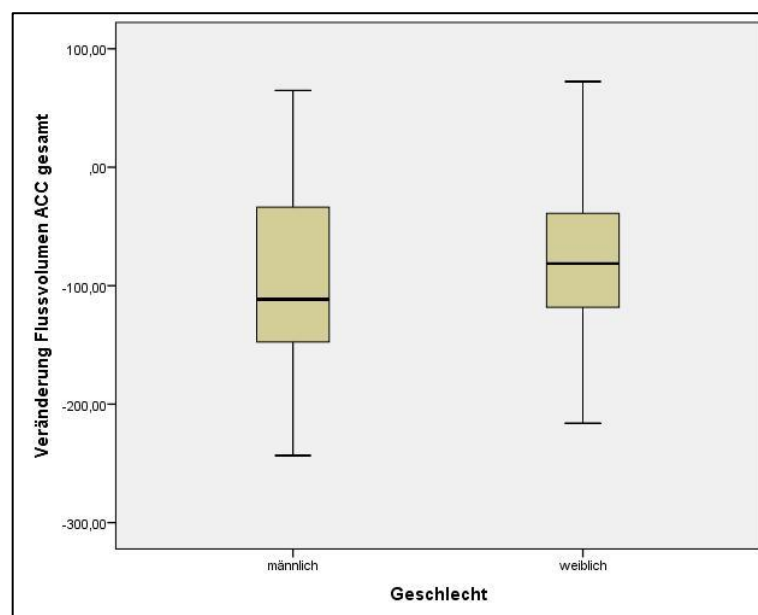


Abbildung 14: Vergleich der Differenz der Flussvolumina der ACC nach Koffeingabe zwischen Männern und Frauen

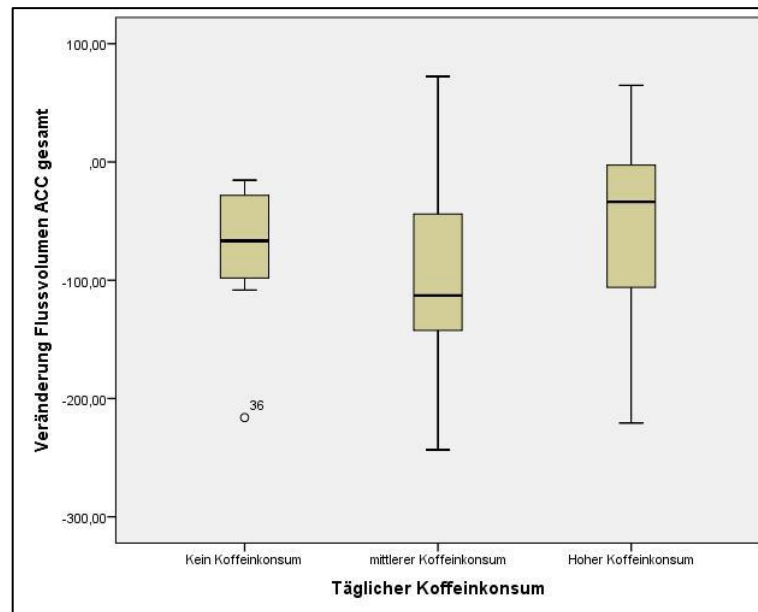


Abbildung 15: Vergleich der Differenz der Flussvolumina der ACC nach Kaffeingabe bezogen auf täglichen Kaffeekonsum

4.3.2 Vorher-Nachher Differenzen A. carotis interna

Auch in der ACI konnte nach Kaffeineinnahme eine signifikante Abnahme des Flussvolumens nachgewiesen werden. Es zeigte sich eine mittlere seitengemittelte Verminderung des Flussvolumens um 50,82 ml/min, dies entspricht einer Abnahme um 18,23%. (Tabelle 11). Auch hier waren die Differenzen annähernd normalverteilt, die Analyse erfolgte mittels T-Test ($p < 0,0001$), (Abbildung 20, Tabelle 21)

Tabelle 11: Veränderung des Flussvolumens in der ACI (ml/min)

	ACI _{rechts}	ACI _{links}	ACI _{gemittelt}
N	50	50	50
Mittelwert	-50,24 (-17,21%)	-51,41 (-19,36%)	-50,82 (-18,23%)
Median	-62,41 (-21,8%)	-56,68 (-22,11%)	-50,32 (-18,24%)
Standardabweichung	77,61	74,6	63,67
Schiefe	-0,25	0,01	0,19
Minimum	-235,29	-275,97	-187,94
Maximum	107,61	167,78	118,56

Ein statistisch auffälliger Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern ($p = 0,77$) konnte nicht festgestellt werden (Abbildung 16).

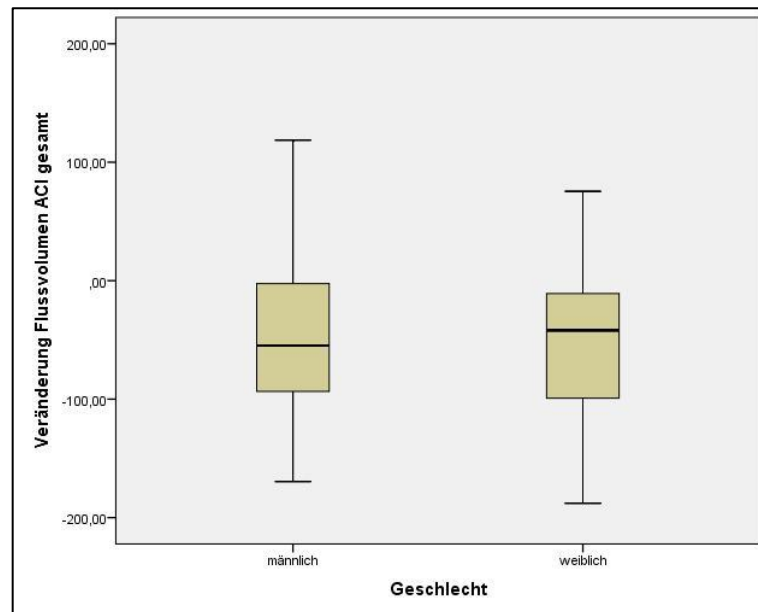


Abbildung 16: Veränderung des Flussvolumens der ACI zwischen Männern und Frauen

Vergleicht man die Vorher-Nachher Differenzen des Flussvolumens der ACI in Abhängigkeit des täglichen Kaffeekonsums, zeigte sich keine statistische Auffälligkeit bezogen auf den täglich gewohnten Kaffeekonsum ($p = 0,8 / 0,36 / 0,4$), dennoch lässt sich feststellen, dass bei der Probandengruppe, die einen hohen täglichen Kaffeekonsum angab, die im Mittel stärkste Abnahme des Flussvolumens in der ACI zu verzeichnen war. Das Flussvolumen zeigte eine Abnahme von 72,02 ml/min, dies entspricht einer Abnahme von 24%, bei den mäßigen Konsumenten ließ sich eine Abnahme von 48,83 ml/min, entsprechend 17,9% messen, bei den Koffeinabstinenten Probanden zeigte sich eine Abnahme von 40,97 ml/min, entsprechend 14,3%. Nehmen wir die Vorher-Nachher-Differenz der Viel-Konsumenten (-72,02 ml/min) als Absolutwert an, so war die Verminderung des Flussvolumens der ACI in der Gruppe mit nur mäßigem Kaffeekonsum um 32,2% geringer, in der Gruppe der Nicht-Konsumenten sogar um 43,11% geringer (Abbildung 17, Tabelle 20).

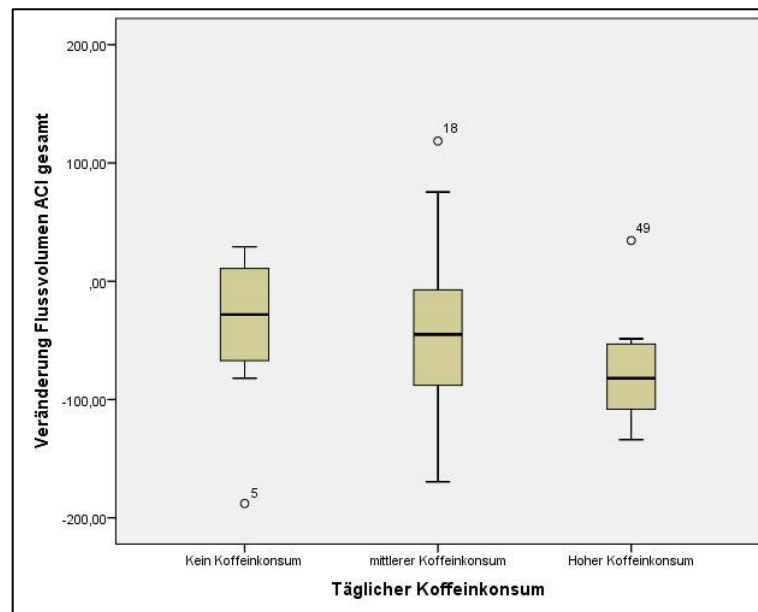


Abbildung 17: Veränderung des Flussvolumens der ACE bezogen auf täglichen Koffeinkonsum

4.3.3 Vorher-Nachher Differenz der Arteria carotis externa

Die errechneten Differenzen des Flussvolumens in der ACE zeigten eine mittlere seitengemittelte Verminderung des Flussvolumens um 36,86 ml/min, was einer Abnahme um 12,32% entspricht, bei auch hier annähernder Normalverteilung konnte mittels T-Test ein statistisch auffälliger Unterschied festgestellt werden ($p = 0,006$), (Tabelle 12, Tabelle 22). Ein statistisch auffälliger Unterschied zwischen den Geschlechtern zeigte sich nicht ($p = 0,3$).

Tabelle 12: Veränderung des Flussvolumens in der ACE

			ACE _{gemittelt}
N	50	49	49
Mittelwert	-31,82	-42,51	-36,86 (-12,32%)
Median	-38,33	-49,16	-43,27 (-15,1%)
Standardabweichung	123,76	116,86	89,78
Schiefe	0,35	-0,2	0,17
Minimum	-366,7	-376,49	-260,62
Maximum	327,75	225,77	201,69

4.3.4 Vorher-Nachher Differenz der A. cerebri media

Die seitengemittelte mittlere Abnahme der spitzensystolischen Flussgeschwindigkeit der ACM betrug 10,09 cm/s, dies entspricht einer Abnahme der Flussgeschwindigkeit um 8,45%. (Tabelle 13) Bei annähernder Normalverteilung konnte auch hier eine Analyse mittels T-Test durchgeführt werden, es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$), (Abbildung 21, Tabelle 21).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vorher-Nachher Differenzen männlicher und weiblicher Probanden (Vorher-Nachher Differenz: -11,49 cm/s bzw. -8,47 cm/s; $p = 0,423$) oder zwischen den Probanden, die nie Koffein konsumieren (-17,44 cm/s), mit denen, die einen mäßigen (-8,71 cm/s)/ einen hohen gewöhnlichen Koffeinkonsum (-8,57 cm/s) angaben, zeigte sich nicht ($p = 0,125 / 0,139$).

Tabelle 13: Veränderung der spitzensystolischen Flussgeschwindigkeit der ACM (cm/s)

	ACM_{rechts}	ACM_{links}	ACM_{gemittelt}
N	50	50	50
Mittelwert	-11,81 (-9,85%)	-8,37 (-7,04%)	-10,09 (-8,45%)
Median	-11,59 (-9,57%)	-6,83 (-5,79%)	-9,31 (-7,8%)
Standardabweichung	15,14	15,14	12,61
Schiefe	-0,26	-1,26	-0,56
Minimum	-44,87	-68,59	-39,02
Maximum	18,75	29,27	12,57

4.3.5 Vorher-Nachher Differenzen der Vitalparameter

Vor Untersuchungsbeginn wurde ein medianer systolischer Blutdruck von 125 mmHg, ein diastolischer Blutdruck von 82,5 mmHg sowie ein Mitteldruck von 96,67 mmHg gemessen, die Werte veränderten sich nach Koffeinkonsum nicht. Auch die Herzfrequenz zeigte nach Koffeineinnahme nur eine Abnahme von 2/min, dieser Unterschied ist nicht statistisch auffällig ($p = 0,21$), (Tabelle 14).

Tabelle 14: Vitalparameter vor und nach Koffeineinnahme

	Vor	Koffeinein-	Nach	Koffeineinnahme	Differenz

	naehme Median (Min; Max)	Median (Min; Max)	Median
Systolischer Blutdruck	125 mmHg (80; 155)	130 mmHg (80; 155)	0 mmH
Diastolischer Blutdruck	82,5 mmHg (55; 110)	97 mmHg (70; 120)	0 mmHg
Mittlerer Blut- druck	96,67 mmHg (73; 120)	96,67 mmHg (70; 120)	< 0,01 mmHg
Puls	72 / min (52; 104)	68 / min (48; 102)	-2 / min

4.3.6 Differenzierung der gemessenen extrakraniellen Flussvolumenreduktionen in ACCI und ACC mittels Gefäßdurchmesser- und Geschwindigkeitsanalyse

1) Gefäßdurchmesser

Die gemessenen Gefäßdurchmesser der ACCI und ACC nahmen nach Koffeineinnahme jeweils um 0,1 mm ab (Tabelle 15), da annähernd normalverteilt konnte mittels T-Test festgestellt werden, dass es sich um einen statistisch auffälligen Unterschied handelt (ACCI: $p = 0,037$; ACCI: $p = 0,013$), (Tabelle 23), jedoch ist der Unterschied mit 0,1 mm so gering, dass eine manuelle Messung mittels Cursor im B-Bild mit dieser Genauigkeit nicht anzunehmen ist.

Tabelle 15: Durchmesser der ACCI und ACCI vor und nach Koffeineinnahme

	ACCI prä	ACCI post	ACCI diff	ACCI prä	ACCI post	ACCI diff
Mittelwert	0,62 cm	0,61 cm	-0,01 cm	0,48 cm	0,47 cm	-0,01 cm
Median	0,61 cm	0,6 cm	-0,01 cm	0,47 cm	0,46 cm	-0,01 cm
Standard- abweichung	0,07 cm	0,06 cm	0,03 cm	0,05 cm	0,05 cm	0,03 cm
Schiefte	0,69	0,44	0,27	1,14	0,95	-0,23
Minimum	0,46 cm	0,5 cm	-0,08 cm	0,4 cm	0,37 cm	-0,8 cm
Maximum	0,84 cm	0,78 cm	0,08 cm	0,65 cm	0,63 cm	0,06 cm

2) Flussgeschwindigkeiten

Die mittlere Flussgeschwindigkeit der ACC zeigte eine Reduktion um 3,96 cm/s, die ACI um 3,91 cm/s. Dies entspricht einer Reduktion der mittleren Flussgeschwindigkeit der ACC um 12,23%, der ACI um 14,84%.

Tabelle 16: Mittlere Flussgeschwindigkeit der ACC und ACI vor und nach Koffeineinnahme (cm/s)

	ACC prä	ACC post	ACCDiff	ACI prä	ACI post	ACIdiff
Mittelwert	32,39	28,37	-3,96	26,34	22,43	-3,91
Median	32,3	28,52	-4,14	25,75	22,41	-3,65
Standard- abweichung	5,27	4,73	3,41	5,74	4,42	4,07
Schiefe	-0,21	-0,16	-0,18	0,19	0,18	-0,16
Minimum	17	16,43	-12,3	12,3	13,52	-12,41
Maximum	44,46	40,44	2,09	42,74	34,34	3,69

Aus 1) und 2) ergibt sich, dass es sowohl zu Gefäßdurchmesser-Reduzierungen als auch zu Flussgeschwindigkeitsverlangsamungen kam.

4.3.7 Hochrechnung der zu vermutenden Diameterveränderung der ACM intrakraniell nach Koffeingabe

Unter der Annahme, dass in der Arteria cerebri media eine identische Berechnungsformel für das Flussvolumen gültig ist wie bei der Arteria carotis interna als extrakranielles Gefäß (ohne weitere wesentliche Gefäßabgänge vor Durchtritt durch die Schädelbasis)

$$\text{Flussvolumen} = \text{Fläche (m}^2\text{)} \times \text{Geschwindigkeit (m/s)}$$

kann bei einer nachgewiesenen Flussvolumenreduktion in der ACI von 18,2 % (Tabelle 11) von einer entsprechenden Flussvolumenreduktion auch in der ACM ausgegangen werden. Dabei sind nach unseren Messungen 8,45 % durch eine Geschwindigkeitsreduktion in der ACM erklärt (Tabelle 13), die anderen ca. 10 % wären durch Diameter Änderungen erklärt. Nach oben genannter Formel entspräche die Diameter Reduktion damit $\sqrt{10}$, also ca. 3,2%.

4.3.8 Andere Korrelationen

Es wurde überprüft, ob andere Faktoren wie das Alter oder der BMI der Probanden oder die Einteilung des Kollektivs in Raucher/ Nichtraucher einen Einfluss auf die unter Koffein gemessene Abnahme des Flussvolumens in der ACI hatten. Zur Überprüfung der Korrelationen der stetigen Variablen wurde eine Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman (bei nicht normalverteilten Daten) herangezogen, zudem wurden Streudiagramme mit Regressionsgeraden erstellt.

Es zeigte sich eine statistisch auffällige Korrelation zwischen dem BMI und der Abnahme des Flussvolumens unter Koffeineinfluss ($p = 0,012$; $r = 0,352$), je höher der BMI eines Probanden ist, desto geringer war die Vorher-Nachher Differenz der gemessenen Flussvolumina in der ACI (Abbildung 18).

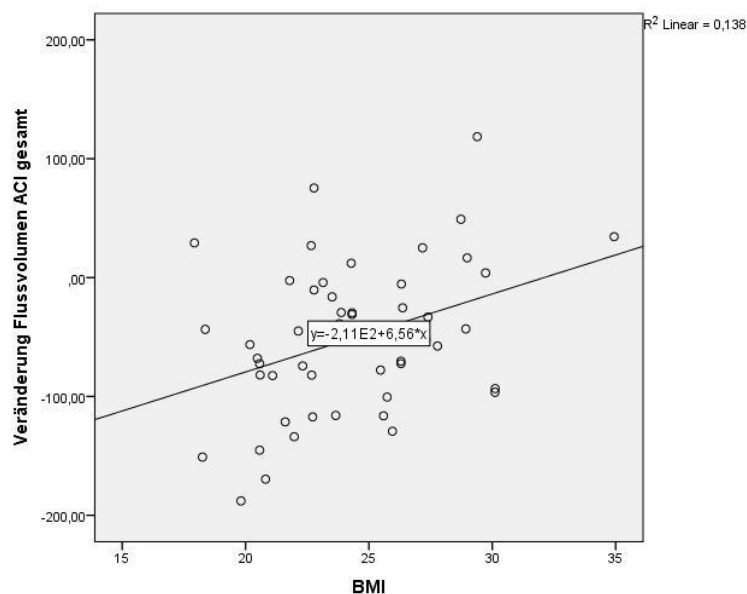


Abbildung 18: Korrelation zwischen BMI und Abnahme des Flussvolumens der ACI unter Koffeineinfluss

Auch in den Ausgangswerten der Flussvolumina der ACI ließ sich eine Korrelation zum BMI des Probanden erkennen ($p = 0,025$; $r = -0,316$). Bei negativem Zusammenhang korrelierte demnach ein umso höherer BMI mit einem niedrigeren zu Beginn gemessenen Flussvolumen in der ACI (Abbildung 23).

Zum Vergleich wurde noch die Korrelation zwischen BMI und dem Flussvolumen in der ACC berechnet, hier zeigte sich sowohl bei den Ausgangswerten ($p = 0,221$; $r = 0,176$) sowie bei den Vorher-Nachher Differenzen ($p = 0,107$; $r = 0,233$) keine signifikante Korrelation.

Eine Korrelation der Veränderung des Flussvolumens in der ACI zwischen Rauchern und Nichtrauchern ($p = 0,753$) sowie dem Alter der Probanden ($p = 0,401$; $r = 0,121$) konnte nicht festgestellt werden (Abbildung 22, Tabelle 26).

5 Diskussion der Ergebnisse

5.1 Eigene Daten

Nach Koffeineinnahme zeigte sich eine statistisch signifikante Abnahme des Blutflussvolumens in der ACC von 577,92 ml/min auf 493,07 ml/min für das Gesamtkollektiv, dies entspricht einer Abnahme um 87,04 ml/min bzw. um 15,06% ($p < 0,0001$).

Auch in der ACI konnte eine signifikante Reduktion des Blutflussvolumens nachgewiesen werden. Das mittlere Flussvolumen in der ACI vor Koffeingabe wurde von 278 ml/min auf 227,93 ml/min nach Koffeingabe, um 50,82 ml/min reduziert, dies entspricht einer Abnahme um 18,23% ($p < 0,0001$).

Die Flussvolumina der ACE wurden als Näherungswert aus den gemessenen Flussvolumina der ACC und ACI berechnet und zeigten ebenso eine statistisch auffällige Verminderung nach Koffeingabe. Das berechnete Flussvolumen der ACE betrug im Mittel 299,17 ml/min vor Koffeingabe, 264,34 ml/min nach Koffeingabe, was einer Verminderung des Flussvolumens um 36,86 ml/min oder 12,32% entspricht ($p = 0,006$).

Zuletzt konnte auch in der ACM eine durch Koffein bedingte signifikante Senkung der spitzensystolischen Flussgeschwindigkeit festgestellt werden. Diese betrug vor Koffeingabe 119,37 cm/s für das Gesamtkollektiv, 109,28 cm/s nach Koffeingabe, demnach zeigte sich eine Abnahme der mittleren spitzensystolischen Flussgeschwindigkeit um 10,09 cm/s oder 8,45% ($p < 0,0001$).

5.2 Erklärung der Studienergebnisse

Für die gemessene Reduktion der Flussvolumina in ACC und ACI bzw. der Flussgeschwindigkeit in der ACM kommen prinzipiell zwei mögliche Erklärungen infrage.

1. Eine Abnahme des Flussvolumens durch im Kreislauf vorgeschaltete Parameter, spricht eine Abnahme des Herzzeitvolumens (cardiac output), die konsekutiv eine Abnahme der Flussvolumina der peripheren Gefäße bedingt.

Das Herzzeitvolumen lässt sich annäherungsweise aus dem Blutdruck und der Herzfrequenz abschätzen (Koenig et al. 2015).

Da Blutdruck und Herzfrequenz im Rahmen der Messungen jeweils vor und nach Koffeingabe erhoben wurden und es nach Koffeingabe zu keiner signifikanten Änderung in Blutdruck

oder Herzfrequenz kam, kann eine Reduktion des Herzzeitvolumens als Ursache für die in dieser Studie gemessene Reduktion des Flussvolumens in ACC und ACI bzw. der Flussgeschwindigkeit in der ACM weitestgehend ausgeschlossen werden. Studien, die das zerebrale Flussvolumen prä- und postprandial, in Anwesenheit eines brachialen high flow Dialysehunts sowie in Abhängigkeit von der kardialen Ejektionsfraktion gemessen haben, hatten die Stabilität der cerebralen Autoregulation gezeigt, das cerebrale Flussvolumen wurde durch diese Faktoren nicht beeinflusst. Insofern erscheint eine kardiale low output Erklärung nicht plausibel (Eicke et al. 1998, , Eicke et al. 2001, Eicke et al. 2003).

2. Eine Abnahme des Flussvolumens bzw. der Flussgeschwindigkeit durch Vasokonstriktion nachgeschalteter Gefäße (Arteriolen, Kapillaren).

Diese Erklärung scheint, auch in Bezug auf die Studienlage zuzutreffen.

5.3 Ergebnisse in Bezug auf die Studienlage

Insgesamt passen die in dieser Studie ermittelten Ergebnisse, nämlich die signifikante Abnahme des zerebralen Blutflussvolumens, sehr gut zu den bereits in der Literatur beschriebenen Kenntnissen über die Wirkung von Koffein. Zudem lässt sich durch die Ergebnisse dieser Studie die zuvor nur tierexperimentell erforschte vasokonstriktive Wirkung des Koffeins als Ursache für die Abnahme des zerebralen Blutflussvolumens herleiten.

In sämtlichen Studien zeigte sich eine Reduktion des zerebralen Blutflussvolumens nach Koffeineinnahme.

Higashi et al. (2004) konnten in einer Near-infrared spectroscopy (NIRS) Studie zudem zeigen, dass es nach Koffeineinnahme zu einer Verbesserung der kognitiven Leistung kam. Mittels NIRS wurde das regionale zerebrale Blutvolumen im frontalen Cortex vor und nach Koffeingabe gemessen, zudem wurden kognitive Tests durchgeführt, das Blutflussvolumen nahm während der Ruhephasen nach Koffeineinnahme ab, während der mentalen Tests stieg das Blutflussvolumen dann erneut an, der Grad der Zunahme war jedoch vor und nach Koffeineinnahme gleich. Die Probandenzahl war mit 14 Probanden jedoch sehr klein, über NIRS wurde zudem nur eine regionale Änderung des Blutflussvolumens gemessen, eine Aussage über das gesamte zerebrale Blutflussvolumen kann anhand dieser Studie nicht getroffen werden.

Auch Cameron et al (1990) wiesen mittels PET nach Einnahme von 250mg Koffein eine Reduktion des zerebralen Blutflusses um etwa 30% nach, insbesondere konnten sie zeigen, dass der verminderte Blutfluss keine regionalen Unterschiede aufweist, sondern das gesamte Gehirn betrifft. Xu et al. (2015) hingegen stellten in einer MRT Studie doch regionale Unterschiede in der Veränderung des Blutflusses nach Koffeingabe fest. Die Berechnung des zerebralen Blutflussvolumens erfolgte über eine 3D time-of-flight Angiographie zur Planung, speziell entwickelte T2-Relaxation-Under-Spin-Tagging (TRUST) Messungen sowie Phasenkontrast-Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten. In der Auswertung reagierten die posterioren Hirnregionen sowie der superiore Temporallappen mit einer etwas verzögerten Reduktion des Blutflussvolumens, ursächlich könnte die unterschiedliche Distribution der Adenosin-Rezeptoren im Gehirn sein.

Durch die in dieser Studie durchgeführte Messung des extrakraniellen Blutflussvolumens in ACC und ACI und der nahezu simultan abgeleiteten intrakraniellen Flussgeschwindigkeit der ACM kann nun zusätzlich zu den bereits in anderen Studien beschriebenen Kenntnissen über eine Senkung des zerebralen Blutflussvolumens eine Aussage über die Ursache, nämlich die vasokonstriktive Wirkung des Koffeins an den peripheren intrakraniellen Gefäßen, hergeleitet werden.

Da es nach Koffeingabe zu keiner Veränderung des Blutdrucks oder der Herzfrequenz kam, muss die Flussvolumenminderung durch eine am ehesten druckpassive Verringerung des Gefäßdurchmessers der ACM (wie unter Punkt 4.3.7 annäherungsweise errechnet) bei Vasokonstriktion der nachgeschalteten Arteriolen/Kapillaren bedingt sein.

Wie bereits unter 2.1.2 beschrieben wirkt Koffein als kompetitiver Antagonist an Adenosin-Rezeptoren.

Ngai et al (2001) konnten tierexperimentell an isolierten Hirnarteriolen von Ratten mittels isolierter Tests durch verschiedene subrezeptor-spezifische Liganden nachweisen, dass die vasodilatative Wirkung des Adenosins vor allem durch den A_{2A} -Rezeptor vermittelt wird, der A_{2B} -Rezeptor scheint jedoch zur vasodilatativen Antwort beizutragen.

Später konnte von Meno et al (2005) erneut an Hirnarteriolen von Ratten zunächst in vitro, dann in vivo nach intravenöser Applikation von Koffein eine deutliche Reduktion der adenosininduzierten Vasodilatation der Hirnarteriolen nachgewiesen werden. Zudem zeigte sich durch Koffeingabe eine Reduktion der durch Nervenstimulation induzierten Vasodilatation der Arteriolen. Die in vivo Messung der Gefäßdiameter wurden an Ratten un-

ter Anästhesie mittels automatischer Video Dimensions Analyse an einem "closed cranial window" durchgeführt, hierfür wird eine rechteckige Kraniotomie durchgeführt, die Kalotte wird dann durch ein kleines Glasfenster ersetzt (Nishiyama et al 2013).

5.4 Ergebnisse bezüglich eines habituellen Koffeinkonsums

In dieser Studie wurde das Probandenkollektiv gemäß der für gewöhnlich konsumierten Koffeinemenge in 3 Gruppen unterteilt, eine Gruppe die gar kein Koffein konsumiert, eine mit mäßigem und eine mit hohem täglichen Konsum (4.1.1).

Die zu Beginn der Untersuchung gemessenen Flussvolumina der ACC wiesen Unterschiede in den Gruppen auf, diese verfehlten jedoch das statistische Signifikanzniveau ($p = 0,8 / 0,25 / 0,3$). Dies könnte jedoch z.B. an der nur sehr kleinen Probandengruppe, die nie Koffein konsumiert, liegen oder durch eine Messungenauigkeit erklärt sein.

Die höchsten Flussvolumina wurden bei den Probanden mit hohem habituellen Koffeinkonsum gemessen, die Flussvolumina der Gruppe mit mäßigem Koffeinkonsum waren im Schnitt um 7,7% geringer, die Flussvolumina der koffeinkarenen Gruppe sogar um 9,5% geringer als die der Gruppe mit hohem täglichen Konsum.

Auch wenn diese Ergebnisse nicht statistisch signifikant sind, so passen sie dennoch zu den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen hinsichtlich eines habituellen Koffeinkonsums.

Die zu Beginn der Untersuchung gemessenen Flussvolumina in der ACI zeigten ebenfalls Unterschiede in den drei Gruppen, erneut wies die Gruppe mit hohem Koffeinkonsum die höchsten Flussvolumina auf, jedoch gefolgt von der habituell koffeinkarenen Gruppe (mit einem um 4,67% geringeren mittleren Flussvolumen), die Gruppe mit mäßigem Koffeinkonsum hingegen zeigte ein um 9% geringeres Flussvolumen. Auch hier wurde das statistische Signifikanzniveau nicht erreicht. Am ehesten erklären sich diese Ergebnisse durch technische Messungenauigkeiten, jedoch ist anzumerken, dass auch die in der ACI gemessenen Flussvolumina passend zu den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen, bei der Probandengruppe mit hohem täglichen Koffeinkonsum nach der durch das Studienprotokoll geforderten Koffeinkarenz am höchsten waren.

In den Vorher-Nachher-Differenzen der Flussvolumina der ACC konnten keinerlei statistische Auffälligkeit in Bezug auf die drei Gruppen festgestellt werden.

Jedoch zeigten die gemessenen Flussvolumendifferenzen vor und nach Koffeingabe in der ACI eine Auffälligkeit, die zwar abermals nicht signifikant ist ($p = 0,8 / 0,36 / 0,4$), jedoch erneut zu den beschriebenen Effekten einer Gewöhnung passt. Die Probandengruppe mit dem habituell hohen Koffeinkonsum zeigte bei den zuvor gemessenen höchsten Flussvolumina im Vergleich zum Gesamtkollektiv auch die stärkste Abnahme des Flussvolumens nach Koffeingabe, eine Abnahme um 24% (Gesamtkollektiv: -18,23%). Die Flussvolumina der Nicht-Konsumenten nahmen zwar ebenfalls nach Koffeingabe ab (-14,3%), jedoch entspricht dies im direkten Vergleich zur Probandengruppe mit hohem Konsum einer um 43,11% geringeren Abnahme. Die Gruppe mit mäßigem Konsum zeigte eine Abnahme um 17,9%, dies entspricht im Vergleich zu den Probanden mit hohem Konsum einer um 32,2% geringeren Abnahme des Flussvolumens.

Es lässt sich eine biochemische Sensibilisierung auf Koffein vermuten. Bei gewohnter Exposition scheint es zu einer Up-Regulierung der Rezeptordichte zu kommen, was ein stärkeres Ansprechen auf die Substanz nach Karenz erklären könnte. Da das Ergebnis jedoch nicht statistisch signifikant ist, müsste gegebenenfalls eine Untersuchung mit größerer Probandenzahl durchgeführt werden.

Die zu Beginn der Untersuchung gemessene spitzensystolische Flussgeschwindigkeit in der ACM sowie die gemessene Vorher-Nachher Differenz in der spitzensystolischen Flussgeschwindigkeit der ACM zeigten ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Probandengruppe, die nie Koffein konsumiert mit den Probandengruppen, die einen mäßigen oder sogar hohen habituellen Koffeinkonsum angegeben hatten. Die zu Beginn gemessene spitzensystolische Flussgeschwindigkeit in der ACM war bei den Probanden mit hohem habituellem Koffeinkonsum am niedrigsten und bei den Probanden mit mäßigem, bzw. keinem Koffeinkonsum nahezu identisch, dies passt zu den beschriebenen Effekten einer Gewöhnung (zB Jones et al 2000, Couturier et al. 1997). Die Vorher-Nachher Differenzen zeigten die stärkste Abnahme der Flussgeschwindigkeit nach Koffeingabe (-14,35%) in der Gruppe der Probanden, die nie Koffein konsumiert und eine nahezu identische Abnahme der Flussgeschwindigkeit in den beiden anderen Gruppen (-7,23% in der Gruppe mit mäßigem habituellem Konsum, -7,67% in der Gruppe mit hohem habituellem Konsum). Zu erwarten gewesen wäre eher eine stärkere Abnahme und somit ein stärkeres Ansprechen auf das Koffein, bei den "gewöhnten" Probanden, die laut der Theorie sensibilisiert sind (Johansson et al 1997). Da die Messergebnisse bezüglich der Probandengruppen mit unterschiedlichem habituellem Koffeinkonsum jedoch wie oben beschrieben keine statistisch signifikanten Unter-

schiede darstellen, muss von Messungenauigkeiten ausgegangen werden und es handelt es sich letztlich um rein spekulative Überlegungen.

Die unterschiedliche Größe der Probandengruppen scheint problematisch zu sein, Untersuchungen mit größerem Probandenkollektiv und ähnlich großen bzgl. der Quantität des Coffein Genusses stratifizierten Probandengruppen wären notwendig, um die Einflüsse einer Gewöhnung an Koffein bezogen auf die Veränderung des zerebralen Blutflussvolumens näher zu beleuchten. Dies war in dieser Studie nicht die primäre Fragestellung.

Im Folgenden einige Studien, die sich mit der Gewöhnung an Koffein beschäftigen.

Kennedy und Haskell (2011) konnten mit NIRS an 20 Probanden zeigen, dass Koffein in üblichen Dosen bei nicht gewöhnten Probanden zu einer Reduktion des zerebralen Blutflussvolumens führte, wohingegen bei an diese Dosen gewöhnten Probanden keine Veränderung festzustellen war, dies widerspricht den in dieser Studie gewonnenen Daten, da sich in dieser Studie in allen Gruppen eine Reduktion des zerebralen Blutflussvolumens zeigte.

Field et al (2003) stellten im MRT den Unterschied der Koffeinwirkung bei so genannten "high users" und "low users" fest. Untersucht wurden 20 Probanden, die Perfusionsbilder wurden durch T1 gewichtete fluss-sensitive inversion-recovery Sequenzen mit einer Suppression der intraarteriellen Spins und intervallartig zunehmenden Inversionszeiten erstellt. Die "high user", also an größere tägliche Koffeinemengen gewöhnte Probanden, zeigten nach Entzug einen im Vergleich zu den "low users" um ca 30% höheres zerebrales Blutflussvolumen, nach Koffeingabe zeigte sich dann bei den "high users" eine Reduktion des Blutflussvolumens um 26%, wohingegen die "low users" nach Koffeinnahme nur eine Reduktion des Blutflussvolumens von 19% zeigten. Diese, ebenso wie unsere Daten auch (Flussvolumen ACI). weisen auf eine potentielle Sensibilisierung hin. Auch Jones et al. (2000) untersuchten zehn Probanden, die moderate tägliche Koffeinemengen gewohnt waren, nach einem Entzug wurde entweder ein Placebo oder Koffein verabreicht. Mittels transkranieller Dopplersonographie wurde die Flussgeschwindigkeit in vier Hirnarterien untersucht. Die Placebogruppe, also die Gruppe, die weiterhin im Koffeinentzug stand, wies eine signifikant höhere Blutflussgeschwindigkeit in allen untersuchten Hirnarterien im Vergleich zur nun nicht mehr im Entzug stehenden Gruppe auf. Auch gaben die Probanden während des Entzugs ein Schweregefühl der Arme und Beine sowie Konzentrationsschwierigkeiten an, das EEG zeigte vermehrt Theta-Aktivität.

Couturier et al. (1997) untersuchten den Zusammenhang von Koffeinkonsum und Kopfschmerzen. Untersucht wurden 20 gesunde, habituell Koffein konsumierende Probanden unter üblichen Bedingungen, um Ausgangswerte zu bestimmen, nach Koffeinentzug und nach erneuter Koffeinnahme. Gemessen wurde die Blutflussgeschwindigkeit in den Hirnbasisarterien mittels TCD. Die Hälfte der Probanden entwickelte 24 Stunden nach Koffeinabstinenz moderate bis starke Kopfschmerzen, die innerhalb einer Stunde nach erneuter Koffeinnahme rückläufig waren. Die Blutflussgeschwindigkeit der Hirnbasisarterien war unter Koffeinabstinenz deutlich erhöht, eine halbe Stunde nach Koffeinnahme nahm sie signifikant ab, 2 Stunden nach Koffeinnahme entsprach die Blutflussgeschwindigkeit erneut den Ausgangswerten.

Biochemisch untersuchten Johansson et al (1997) den Effekt chronischer Koffein Administration auf die A_1 und A_{2A} Rezeptordichte sowie die Bindungsfähigkeit der Adenosinrezeptoragonisten in Mäusen. Über 14 Tage wurde oral Koffein in Dosen verabreicht, die bekanntermaßen Gewöhnungseffekte auslösen. Anschließend wurden die Gehirne bezüglich der Rezeptordichte und der Bindungsfähigkeit von Adenosinagonisten untersucht. Es zeigte sich in den Mäusen, die mit Koffein behandelt wurden, im Vergleich zu den Kontroll-Mäusen eine verstärkte Bindungsfähigkeit für Adenosin-Agonisten am A_1 Rezeptor, jedoch keine erhöhte Rezeptordichte für A_1 -Rezeptoren und keine erhöhte Bindungsfähigkeit für Adenosin-Antagonisten. Im Striatum wurde in den mit Koffein behandelten Mäusen eine erhöhte A_{2A} Rezeptordichte nachgewiesen. Somit scheint eher eine Up Regulation der A_{2A} -Rezeptoren beziehungsweise eine Sensibilisierung der A_1 -Rezeptoren bei chronischer Koffeinexposition die Gewöhnungseffekte zu erklären. Über diese und die weiteren Folgen chronischer Koffeinnahme herrscht jedoch noch große Ungewissheit, andere Rezeptortypen oder sogar eine veränderte Ionenkanalexpression könnten ebenfalls eine Rolle spielen (Johansson et al. 1997, Pelligrino et al. 2010).

6 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es den Einfluss von Koffein auf die zerebrale Perfusion zu untersuchen.

Duplexsonographisch sollten dynamische Informationen bezüglich des zerebralen Blutflussvolumens (als wichtigsten hämodynamischen Parameter der zerebralen Perfusion) sowie möglicher koffeininduzierter Kaliberveränderungen der basalen Hirnarterien bzw. der zerebralen Widerstandsgefäße gewonnen werden.

In der Literatur konnte bereits in einigen Studien eine durch Koffein induzierte Senkung des zerebralen Blutflussvolumens gezeigt werden.

Um eine Aussage über die Ursache der durch Koffein induzierten Senkung des zerebralen Blutflussvolumens ableiten zu können, erfolgte in dieser Studie erstmalig eine nahezu simultane Messung des extrakraniellen Blutflussvolumens in der Arteria carotis communis und interna sowie der Blutflussgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media vor und nach Koffeingabe.

Untersucht wurden 50 Probanden, 26 Männer und 24 Frauen zwischen 19 und 62 Jahren. Es erfolgte eine bilaterale Messung des Blutflussvolumens in ACC und ACI sowie eine bilaterale Messung der spitzensystolischen Blutflussgeschwindigkeit in der ACM mittels Duplexsonographie, nachdem eine Koffeinkarenz von mindestens 6 Stunden eingehalten wurde. Anschließend wurden 200 mg Koffein oral verabreicht. Laut Studienprotokoll erfolgte nach einem Abstand von 45 Minuten der zweite Messzyklus, der tatsächliche Abstand zwischen erstem und zweitem Untersuchungszyklus betrug durchschnittlich 53 min.

Nach Koffeineinnahme kam es zu einer signifikanten ($p < 0,0001$) Senkung des Blutflussvolumens in der ACC (577,92 ml/min auf 493,07 ml/min = -15,06%) und in der ACI (278 ml/min auf 227,93 ml/min = -18,23%) sowie zu einer signifikanten ($p < 0,0001$) Senkung der spitzensystolischen Flussgeschwindigkeit der ACM (119,37 cm/s auf 109,28 cm/s = -8,45%).

Die Ergebnisse dieser Studie lassen auf eine koffeininduzierte, am ehesten druckpassive Lumenreduktion der Arteria cerebri media bei Vasoconstriction der nachgeschalteten kleineren zerebralen Widerstandsgefäße schließen. Diese hier ermittelten hämodynamischen Befunde bestätigen die bereits tierexperimentell an zerebralen Rattenarteriolen beobachteten vasostriktiven Eigenschaften von Koffein.

Eine Senkung des Herzzeitvolumens als Ursache für das nach Koffeingabe gemessene verminderte zerebrale Blutflussvolumen ist nicht anzunehmen, da die vor und nach Koffeingabe erhobenen Vitalparameter (Puls und Blutdruck) keine signifikante Änderung in den beiden Messzyklen zeigten.

Insofern ist bei weiteren zukünftigen rein qualitativen Untersuchungen des Koffeins auf die Hirnperfusion mittels Ultraschall prinzipiell eine Bestimmung der Flussgeschwindigkeiten in den basalen Hirngefäßen mittels TCCD oder TCD ausreichend. Die gemessenen Veränderungen des extrakraniellen Flussvolumens und der intrakraniellen Flussgeschwindigkeit korrelierten positiv, Hinweise auf einen potentiell zu diskutierenden zusätzlichen unmittelbaren vasodilatatorischen oder konstriktiven Effekt direkt im Bereich der basalen Hirngefäße zeigten sich nicht. Durch die zusätzliche Mitberücksichtigung der induzierten druckpassiven Verschmälerung des Gefäßlumens sind die Effekte allerdings extrakraniell im Rahmen der Flussvolumendarstellung deutlich stärker nachweisbar.

Die durch Koffein ausgelösten Veränderungen der Flussvolumina in ACC und ACI sowie der Flussgeschwindigkeit in der ACM zeigten keine statistisch auffälligen geschlechterspezifischen Unterschiede, auch konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Probanden mit keinem, niedrigen oder hohem habituellen Koffeinkonsum nachgewiesen werden. Zwar kam es in der Gruppe der Koffein gewöhnten Probanden zu einem stärkeren Abfall des Flussvolumens in der ACI als in der Gruppe der Koffein-Abstinenzler; die Ergebnisse der Flussgeschwindigkeitsmessungen in der ACM waren diesbezüglich jedoch nicht korrelierend. Um die in der Literatur beschriebenen Gewöhnungseffekte an Koffein abzubilden wäre ggf. eine Studie mit größerer Probandenzahl notwendig.

7 Literaturverzeichnis

- Aaslid R (1999) Hemodynamics of cerebrovascular spasm. *Acta Neurochirurgica*. 72: 47-57.
- Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H (1982). Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *Journal of Neurosurgery*. 57:769-74.
- Arab L, Khan F, Lam H (2013). Epidemiologic evidence of a relationship between tea, coffee, or caffeine consumption and cognitive decline. *Adv Nutr*. 4:115-122.
- Arendash GW, Mori T, Cao C, Mamacarz M, Runsfeldt M, Dickson A, Rezai-Zadeh K, Tan J, Citron BA, Lin X, Echeverria V, Potter H (2009). Caffeine reverses cognitive impairment and decreases brain amyloid-beta levels in aged Alzheimer's disease mice. *J Alzheimers Dis*. 17:661-680:
- Arning C (1996) Farbkodierte Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien: Ein Text-Bild-Atlas der methodischen Grundlagen, normalen und pathologischen Befunde. Stuttgart: Thieme.
- Baker DW (1967) A phase coherent pulse Doppler system for cardiovascular management. *Proc. 20th Ann. Conf. Engng. Med. Biol*.
- Bartels E (1999) Color-Coded Duplex Ultrasonography of the cerebral Vessels. Stuttgart: Schattauer.
- Bishop CCR, Powell S, Rutt D, Browse NL (1986) Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: a validation study. *Stroke*. 17:913-15.

Blaha M, Benes V, Douville CM, Newell DW (2007) The effect of caffeine on dilated cerebral circulation and on diagnostic CO₂ reactivity testing. *Journal of clinical neuroscience*. 14(5): 464-7.

von Büdingen HJ, von Reutern GM (1993) *Ultraschalldiagnostik der hirnersorgenden Arterien: Dopplersonographie der extra- und intrakraniellen Arterien, Duplexsonographie*. 2. Auflage. Stuttgart: Thieme.

Büdingen HJ, von Reutern GM, Freund HJ (1982) *Doppler-Sonographie der extrakraniellen Hirnarterien: Grundlagen Methodik Fehlermöglichkeiten Ergebnisse*. Stuttgart: Thieme.

Cameron OG, Modell JG, Hariharan M (1990) Caffeine and human cerebral blood flow: a positron emission tomography study. *Life Sci*. 47(13): 1141-6.

Chen JF, Eltzhig HK, Fredholm BB (2013) Adenosine receptors as drug targets - what are the challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 12 (4): 265-286.

Couturier EG, Laman DM, van Duijn MA, van Duijn H (1997) Influence of caffeine and caffeine withdrawal on headache and cerebral blood flow velocities. *Cephalgia*. 17(3): 188-90.

Diehl RR, Berlit P (1996) *Funktionelle Dopplersonographie in der Neurologie*. Berlin: Springer.

Diener HC, Pfaffenrath V, Pageler L, Peil H, Aicher B (2005) The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalgia* 25(10):776-87.

Dodd FL, Kennedy DO, Riby LM, Hakell-Ramsay CF (2015) A double-blind, placebo-controlled study evaluating the effects of caffeine and L-theanine both alone and in combination on cerebral blood flow, cognition and mood. *Psychopharmacology (Berl.)* 232(14): 2563-76.

Eicke BM, Kremkau FW, Hinson H, Tegeler CH (1995) Peak velocity overestimation and linear array spectral Doppler. *J Neuroimaging.* 5: 115-21.

Eicke BM, Tegeler CH (1996) Ultrasonic Quantification of Blood Flow Volume. In: Tegeler CH, Babikian VL, Gomez CR, Hrsg. *Neurosonology*. St. Louis: Mosby-Year Book: 101-110.

Eicke BM, Berwig C, Wigger W, Paulus W (1998) Volumetric measurements of the brachial and carotid arteries in dialysis grafts: is there evidence of a subclavian-carotid artery steal syndrome? *J Ultrasound Med.* 17(12): 759-63.

Eicke BM, von Schlichting J, Mohr-Ahaly S, Schlosser A, von Bardeleben RS, Krummenauer F, Hopf HC (2001) Lack of association between carotid artery volume blood flow and cardiac output. *J Ultrasound Med.* 20(12): 1293-8; 1300.

Eicke BM (2001) *Quantitative Flussvolumenbestimmung in der Neurologie-Entwicklung, Anwendung und Perspektive*. [Habilitationsschrift]. Mainz: Fachbereich Neurologie der Johannes Gutenberg-Universität.

Eicke BM, Seidel E, Krummenauer F (2003) Volume flow in the common carotid artery does not decrease postprandially. *J Neuroimaging.* 13(4): 352-5.

Fiebich BL, Lieb K, Hüll M, Aicher B, van Ryn J, Pairet M, Engelhardt G (2000). Effects of caffeine and paracetamol alone or in combination with acetylsalicylic acid on prostaglandin E(2) synthesis in rat microglial cells. *Neuropharmacology* 39(11):2205-13.

Field AS, Laurienti PJ, Yen YF, Burdette JH, Moody DM (2003) Dietary Caffeine Consumption and Withdrawal: Confounding Variables in Quantitative Cerebral Perfusion Studies? *Radiology* 227:129-35.

Fredholm BB, Ijzerman AP, Jacobson KA, Klotz KN, Linden J (2001) International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. *Pharmacol Rev.* 53(4): 527-552.

Fredholm BB, Ijzerman AP, Jacobson KA, Linden J, Müller CE (2011) International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXI. Nomenclature and classification of adenosine receptors - An update. *Pharmacol Rev.* 63(1): 1-34.

Gerum A (2005) Alkoholinduzierte Veränderungen des extra- und intrakraniellen Blutflussvolumens. [Dissertation]. Mainz: Fachbereich Neurologie der Johannes Gutenberg-Universität.

Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Elkind AH, Smith TR, Gallagher RM, Battikha JP, Hoffman H, Baggish J (2005) Acetaminophen, aspirin, and caffeine versus sumatriptan succinate in the early treatment of migraine: results from the ASSET trial. *Headache* 45(8):973-82.

Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Ryan RE Jr, Lipton RB (2006). Acetaminophen, aspirin, and caffeine in combination versus ibuprofen for acute migraine: results from a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, single-dose, placebo-controlled study. *Headache* 46(3):444-53.

Graumann W, Sasse D, Baur R, Holstein AF, Landmann L, Müller-Gerbl M, Nitsch C, Welsch U, van der Zypen E (2005) Compact Lehrbuch Anatomie 4: Sinnessysteme Haut ZNS Periphere Leitungsbahnen. Stuttgart:Schattauer.

Hennerici M, Neuerburg-Heusler D (1988) Gefäßdiagnostik mit Ultraschall: Doppler- und B-mode-Sonographie Grundlagen -Atlas-Glossar. Stuttgart: Thieme.

Higashi T, Sone Y, Ogawa K, Kitamura YT, Saiki K, Sagawa S, Yanagida T, Seiyama A (2004) Changes in regional cerebral blood volume in frontal cortex during mental work with and without caffeine intake: functional monitoring using near-infrared spectroscopy. J Biomed Opt. 9(4): 788-93.

Ho SSY, Chan YL, Yeung DKW, Metreweli C (2002) Blood flow volume quantification of cerebral ischemia: Comparison of three noninvasive imaging techniques of carotid and vertebral arteries. American Journal of Roentgenology. 178:551-6.

Huang ZL, Qu WM, Eguchi N, Chen JF Schwarzschild MA Fredholm BB, Urade Y, Hayaishi O (2005) Adenosine A_{2A}, but not A₁, receptors mediate the arousal effect of caffeine. Nat Neurosci. 8:858-859.

Ikeda K, Kurokawa M, Agoyama S, Kuwana Y (2002) Neuroprotection by adenosine A_{2A} receptor blockade in experimental models of Parkinson's disease. Journal of Neurochemistry. 80(2): 262-270.

Jackson PA, Kennedy DO (2013) The application of near infrared spectroscopy in nutritional intervention studies. Front Hum Neurosci. 7: 473

Johansson B, Georgiev V, Lindström K, Fredholm BB (1997) A₁ and A_{2a} adenosine receptors and A₁ mRNA in mouse brain: effect of long-term caffeine treatment. *Brain Res.* 762(1-2):153-64.

Jones HE, Hering RI, Cadet JL, Griffiths RR (2000) Caffeine withdrawal increases cerebral blood flow velocity and alters quantitative electroencephalography (EEG) activity. *Psychopharmacology (Berl)* 147(4): 371-7.

Kennedy DO, Haskell CF (2011) Cerebral blood flow and behavioural effects of caffeine in habitual and non-habitual consumers of caffeine: a near infrared spectroscopy study. *Biol Psychol.* 86(3): 298-306.

Kim YS, Kwak SM, Myung SK (2015) Caffeine intake from coffee or tea and cognitive disorders: a meta-analysis of observational studies. *Neuroepidemiology.* 44:51-63.

Koenig J, Hill LK, Williams DP, Thayer JF (2015) Estimating cardiac output from blood pressure and heart rate: the Liljestrand & Zander Formula. *Biomed Sci Instrum.* 51: 85–90.

Kubale R, Stiegler H (2002) Farbkodierte Duplexsonographie: interdisziplinärer vaskulärer Ultraschall. Stuttgart: Thieme.

Lammertsma AA (2001) PET/SPECT: functional imaging beyond flow. *Vision Research* 41(10-11):1277-81.

Lelo A, Birkett DJ, Robson RA, Miners JO (1986) Comparative pharmacokinetics of caffeine and its primary demethylated metabolites paraxanthine, theobromine and theophylline in man. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 22: 177-82.

Lipton RB, Diener HC, Robbins MS, Garas SY, Patel K (2017) Caffeine in the management of patients with headache. *The journal of headache and pain*. 18(1):107.

Lummel P (2002) Kaffee- vom Schmuggelgut zum Lifestyle-Klassiker. Berlin: be-bra.

Lunt MJ, Ragab S, Birch AA, Schley D, Jenkinson DF (2004) Comparison of caffeine-induced changes in cerebral blood flow and middle cerebral artery blood velocity shows that caffeine reduces middle cerebral artery diameter. *Physiol. Meas.* 25: 467

Mathew RJ, Barr DL, Weinman ML (1983) Caffeine and cerebral blood flow. *Br J Psychiatry*. 143: 604-8.

Maurer HJ, Birken H (1984) Physik der bildgebenden Verfahren in der Medizin. Berlin: Springer.

Meno JR, Nguyen TK, Jensen EM, West GA, Groysman L, Kung DK, Ngai AC, Britz GW, Winn HR (2005) Effect of caffeine on cerebral blood flow response to somatosensory stimulation. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 25:775-84.

Mizuno Y, Kondo T (2013) Adenosine A2A receptor antagonist Istradefylline reduces daily OFF time in Parkinson's disease. *Movement Disorders: official Journal of the Movement Disorder Society* 28(8):1138-41).

MMI Pharmindex Plus (2015) Coffeinum N 0,2g Tbl. Fachinformation. Neu-Isenburg: MMI GmbH.

Ngai AC, Coyne EF, Meno JR, West GA, Winn HR (2001). Receptor subtypes mediating adenosine-induced dilation of cerebral arterioles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280(5):H2329-35

Nieber K, Sandra F, Anke S. Pharmazeutische Zeitung Online (2007) Coffein: Genussmittel und Arzneistoff [Internet]. 04/2007. [zitiert am 08.07.2015]. URL: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=2523>

Nishiyama N, Colonna J, Shen E, Carillo E, Nishiyama H (2013) Long-term in vivo time-lapse imaging of synapse development and plasticity in the cerebellum. *Journal of neurophysiology*. 111(1):208-16. doi: 10.1152/jn.00588.2013. Epub 2013 Oct 16

Palacios N, Gao X, McCullough ML, Schwarzschild MA, Shah R, Gapstur S, Ascherio A (2012) Caffeine and risk of Parkinson disease in a large cohort of men and women. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 27(10):1276-82.

Pelligrino DA, Xu HL, Vetri F (2010) Caffeine and the Control of Cerebral Hemodynamics. *J Alzheimers Dis*. 20:51-62.

Piepgras A, Schmiedek P, Leinsinger G, Haberl RL, Kirsch CM, Einhüpel KM (1990) A simple test to assess cerebrovascular reserve capacity using transcranial Doppler sonography and acetazolamide. *Stroke* 21: 1306-11.

Ragab S, Lunt M, Birch A, Thomas P, Jenkinson DF (2004) Caffeine reduces cerebral blood flow in patients recovering from an ischaemic stroke. *Age Ageing*. 33(3): 299-303

Ringelstein EB, Sievers C, Ecker S, Schneider PA, Otis SM. (1988) Noninvasive assessment of CO₂-induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal carotid artery occlusions. *Stroke*. 19: 963-9.

Rivera-Lara L, Geocadin R, Zorrilla-Vaca A, Healy R, Radzik BR, Palmisano C, Mirski M, Ziai WC, Hogue C (2017) Validation of Near-Infrared Spectroscopy for Monitoring Cerebral Autoregulation in Comatose Patients. *Neurocritical Care* 27(3):362-369.

Ruhl CE, Everhart JE (2005) Coffee and tea consumption are associated with a lower incidence of chronic liver disease in the United States. *Gastroenterology* 129(6):1928-36.

Santos C, Costa J, Santos J, Vaz-Carneiro A, Lunet N (2010) Caffeine intake and dementia: systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 20 (Suppl 1): 187-204.

Sawynok J (1998) Adenosine receptor activation and nociception. *European journal of pharmacology* 347(1):1-11.

Scheel P, Ruge C, Petruch UR, Schöning M (2000) Color duplex measurement of cerebral blood flow volume in healthy adults. *Stroke*. 31: 147-50.

Schöning M, Scheel P (1996) Color duplex measurement of cerebral blood flow volume: Intra- and interobserver reproducibility and habituation to serial measurement in normal subject. *J Cereb Blood Flow Metab*. 16: 147-50.

Seidel E, Eicke BM, Tettenborn B, Krummenauer F (1999) Reference values for vertebral artery volume by duplex sonography in young and elderly adults. *Stroke*. 30:2692-6.

Soustiel JF, Glenn TC, Vespa P, Rinsky B, Hanuscin C, Martin NA (2003) Assessment of cerebral blood flow by means of blood-flow-volume measurement in the internal carotid artery. *Stroke*. 34:1876-80.

Speckmann EJ, Hescheler J, Köhling R (2013) *Physiologie*. 6. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer.

Stöhr K (2013) *Nikotininduzierte Veränderungen des zerebralen Blutflusses bei Rauchern und Nichtrauchern*. [Dissertation]. Mainz: Johannes Gutenberg-Universität.

Strauss A L (2001) *Farbduplexsonographie der Arterien und Venen- Atlas und Leitfaden*. 2. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.

Thews G, Mutschler E, Vaupel P (2007) *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*. 6. Auflage. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.

Trepel M (2015) *Neuroanatomie*. München: Elsevier, Urban & Fischer.

Uematsu S, Yang A, Preziosi TJ, Kouba R, Toung TJ (1983) Measurement of carotid blood flow in man and its clinical application. *Stroke*. 14: 256-66.

Vidyasagar R, Greyling A, Draijer R, Corfield DR, Parkes LM (2013) The effect of black tea and caffeine on regional cerebral blood flow measured with arterial spin labeling. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 33: 963-8.

Widder E (1995) *Doppler- und Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien*, 4. Auflage. Berlin: Springer Verlag. 161-74.

Wierzejska R (2017) Can coffee consumption lower the risk of Alzheimer's disease and Parkinson's disease? A literature review. *Arch Med Sci.* 13(3): 507-514.

Wolf KJ, Fobbe F, Klews PM, Kubale R, Landwehr P, Siegert J (1993) *Farbkodierte Duplexsonographie: Grundlagen und klinische Anwendung.* Stuttgart: Thieme.

Yabe I, Kitagawa M, Takahashi I, Matsushima M, Sasaki H (2017) The efficacy of Istradefylline for Treating Mild Wearing-Off in Parkinson Disease. *Clinical Neuropharmacology* 40(6):261-263.

Yang R, Brugniaux J, Dhaliwal H, Beaudin AE, Eliasziw M, Poulin MJ, Dunn JF (2015) Studying cerebral hemodynamics and metabolism using simultaneous near-infrared spectroscopy and transcranial Doppler ultrasound: a hyperventilation and caffeine study. *Physiol Rep.* 3(4).

Zierler BK, Kirkman TR, Kraiss LW, Reiss WG, Horn JR, Bauer LA, Clowes AW, Kohler TR (1992) Accuracy of duplex scanning for measurement of arterial volume flow. *Journal of Vascular Surgery.* 16: 520-526.

8 Anhang

8.1 Tabellen

Tabelle 17: Flussvolumina der ACC bezogen auf gewohnten Kaffeekonsum

Flussvolumen ACC gesamt vor Koffeingabe

Kein Kaffeekonsum	N	Gültig	8
		Fehlend	0
	Mittelwert		561,6980
	Median		554,8689
	Standardabweichung		86,93691
	Schiefe		,461
	Standardfehler der Schiefe		,752
	Minimum		451,04
	Maximum		687,37
	Perzentile	25	
	50		554,8689
	75		656,0461
mittlerer Kaffeekonsum	N	Gültig	35
		Fehlend	0
	Mittelwert		572,9638
	Median		577,9983
	Standardabweichung		133,70989
	Schiefe		,344
	Standardfehler der Schiefe		,398
	Minimum		341,83
	Maximum		912,44
	Perzentile	25	
	50		577,9983
	75		671,4950
Hoher Kaffeekonsum	N	Gültig	7
		Fehlend	0
	Mittelwert		621,2119
	Median		591,7800
	Standardabweichung		103,42009
	Schiefe		,834
	Standardfehler der Schiefe		,794
	Minimum		477,46
	Maximum		812,18
	Perzentile	25	
	50		591,7800
	75		671,6323

Tabelle 18: Flussvolumen seitengemittelte ACI bezogen auf Kaffeekonsum

Statistiken

Flussvoelumen ACI gesamt vor Kaffeingabe

Kein Kaffeekonsum	N	Gültig	8	
		Fehlend	0	
	Mittelwert		286,4629	
	Median		263,6375	
	Standardabweichung		75,43351	
	Schiefe		,680	
	Standardfehler der Schiefe		,752	
	Minimum		179,61	
	Maximum		425,58	
	Perzentile	25	244,3355	
50		263,6375		
75		336,3771		
mittlerer Kaffeekonsum		N	Gültig	35
			Fehlend	0
		Mittelwert		272,7280
	Median		274,2817	
	Standardabweichung		64,02741	
	Schiefe		,087	
	Standardfehler der Schiefe		,398	
	Minimum		124,78	
	Maximum		417,82	
	Perzentile	25	225,0646	
50		274,2817		
75		319,9850		
Hoher Kaffeekonsum	N	Gültig	7	
		Fehlend	0	
	Mittelwert		300,0391	
	Median		312,1367	
	Standardabweichung		41,90847	
	Schiefe		-,276	
	Standardfehler der Schiefe		,794	
	Minimum		245,86	
	Maximum		355,81	
	Perzentile	25	247,1100	
50		312,1367		
75		335,1397		

Tabelle 19: Verteilung der exemplarisch gemessenen Serumkoffeinspiegel bei 10 Probanden

Serumkoffeinspiegel

N	Gültig	10
	Fehlend	40
Median		6,3000
Minimum		1,60
Maximum		7,80
Perzentile	25	4,4250
	50	6,3000
	75	6,8750

Tabelle 20: Veränderung des Flussvolumens der ACI bezogen auf den täglichen Koffeinkonsum

Veränderung Flussvolumen ACI gesamt				
Kein Koffeinkonsum	N	Gültig	8	
		Fehlend	0	
	Mittelwert		-40,9748	
	Median		-28,2127	
	Standardabweichung		70,24692	
	Varianz		4934,630	
	Schiefe		-1,394	
	Standardfehler der Schiefe		,752	
	Minimum		-187,94	
	Maximum		29,17	
	Perzentile	25	-74,5563	
50		-28,2127		
75		18,8293		
mittlerer Koffeinkonsum		N	Gültig	35
			Fehlend	0
		Mittelwert		-48,8345
	Median		-44,9799	
	Standardabweichung		64,46439	
	Varianz		4155,657	
	Schiefe		,388	
	Standardfehler der Schiefe		,398	
	Minimum		-169,61	
	Maximum		118,56	
	Perzentile	25	-93,4375	
50		-44,9799		
75		-4,1442		
Hoher Koffeinkonsum	N	Gültig	7	
		Fehlend	0	
	Mittelwert		-72,0184	
	Median		-81,9522	
	Standardabweichung		55,91814	
	Varianz		3126,839	
	Schiefe		1,168	
	Standardfehler der Schiefe		,794	
	Minimum		-133,90	
	Maximum		34,41	
	Perzentile	25	-116,0017	
50		-81,9522		
75		-48,5967		

Tabelle 21: T-Test der Vorher-Nachher-Werte der Flussvolumina/Flussgeschwindigkeit in ACC, ACI und ACM

Test bei gepaarten Stichproben

		Gepaarte Differenzen				T	df	Sig. (2-seitig)	
		Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
					Untere				Obere
Paaren 1	Flussvolumen ACC gesamt vor Koffeingabe - Flussvolumen ACC gesamt nach Koffeingabe	87,03692	74,64650	10,66379	65,59594	108,47790	8,162	48	,000
Paaren 2	Flussvolumen ACI gesamt vor Koffeingabe - Flussvolumen ACI gesamt nach Koffeingabe	50,82273	63,67244	9,00464	32,72723	68,91824	5,644	49	,000
Paaren 3	PS Flussgeschwindigkeit MCA gesamt vor Koffeingabe - PS Flussgeschwindigkeit MCA gesamt nach Koffeingabe	10,08918	12,60949	1,78325	6,50560	13,67276	5,658	49	,000

Tabelle 22: T-Test des Vorher-Nachher-Vergleichs der Flussvolumina der ACE

Test bei gepaarten Stichproben

		Gepaarte Differenzen				T	df	Sig. (2-seitig)	
		Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
					Untere				Obere
Paaren 1	Flussvolumen ACE gesamt nach Koffeingabe - Flussvolumen ACE gesamt vor Koffeingabe	-36,85939	89,78030	12,82576	-62,64730	-11,07147	-2,874	48	,006

Tabelle 23: T-Test Durchmesser der ACC und ACI vorher und nachher

Test bei gepaarten Stichproben

		Gepaarte Differenzen				T	df	Sig. (2-seitig)	
		Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
					Untere				Obere
Paaren 1	DMACCGespost- DMACCGesprä	-,01040	,03427	,00485	-,02014	-,00066	-2,146	49	,037
Paaren 2	DMACIGespost- DMACIGesprä	-,01070	,02943	,00416	-,01906	-,00234	-2,571	49	,013

Tabelle 24: Korrelation zwischen BMI und Ausgangs-Flussvolumen der ACI

Korrelationen

			BMI	Flussvolumen ACI gesamt vor Koffeingabe
Spearman-Rho	BMI	Korrelationskoeffizient	1,000	-,316*
		Sig. (2-seitig)	.	,025
		N	50	50
	Flussvolumen ACI gesamt vor Koffeingabe	Korrelationskoeffizient	-,316*	1,000
		Sig. (2-seitig)	,025	.
		N	50	50

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 25: Korrelation zwischen BMI und Veränderung des Flussvolumens der ACI nach Koffeingabe

Korrelationen

			BMI	Veränderung Flussvolumen ACI gesamt
Spearman-Rho	BMI	Korrelationskoeffizient	1,000	,352*
		Sig. (2-seitig)	.	,012
		N	50	50
	Veränderung Flussvolumen ACI gesamt	Korrelationskoeffizient	,352*	1,000
		Sig. (2-seitig)	,012	.
		N	50	50

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 26: T-Test Zusammenhang zwischen Veränderung des Flussvolumens in der ACI vor und nach Koffeingabe bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern

Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
Veränderung Flussvolumen ACI gesamt	Varianzen sind gleich	,410	,525	,317	48	,753	6,56110	20,71993	-35,09910	48,22130
	Varianzen sind nicht gleich			,315	20,865	,756	6,56110	20,82098	-36,75554	49,87774

8.2 Abbildungen

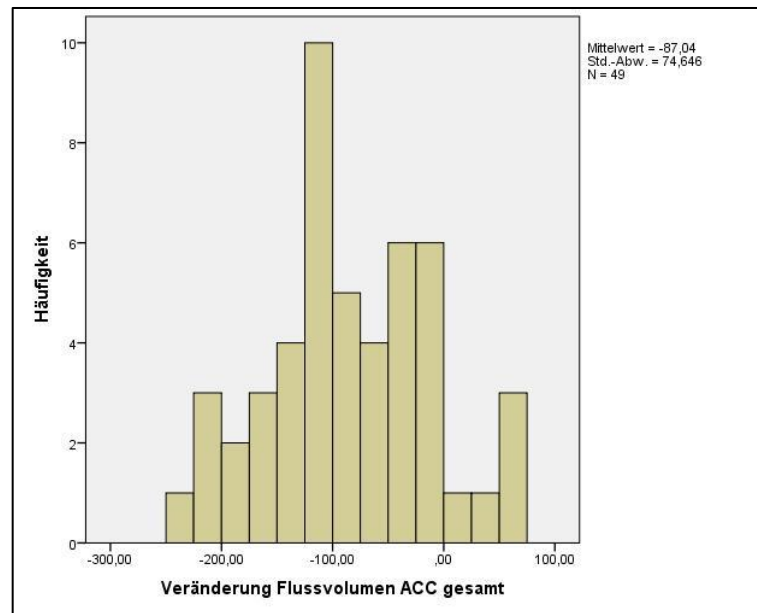


Abbildung 19: Annähernde Normalverteilung der Differenzen des Flussvolumens in der ACC

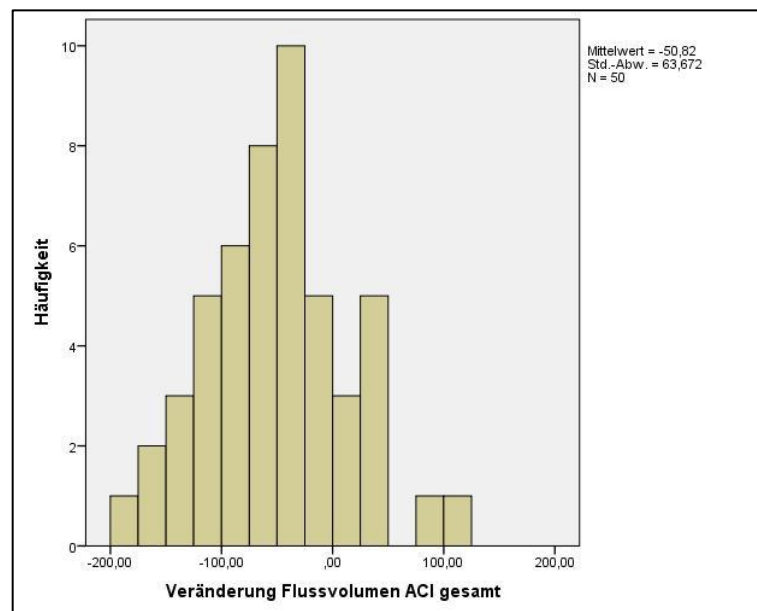


Abbildung 20: Annähernde Normalverteilung der Veränderung des Flussvolumens in der ACI

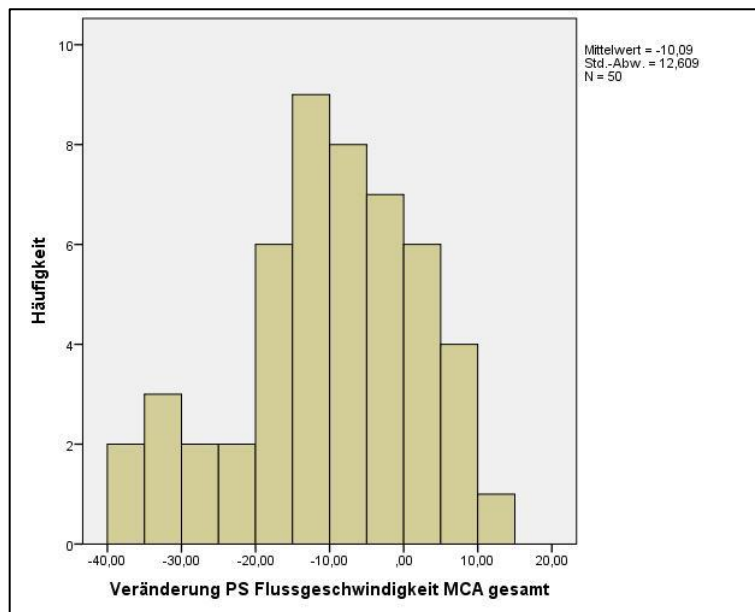


Abbildung 21: Annähernde Normalverteilung der Veränderung der Flussgeschwindigkeit in der ACM (ml/s)

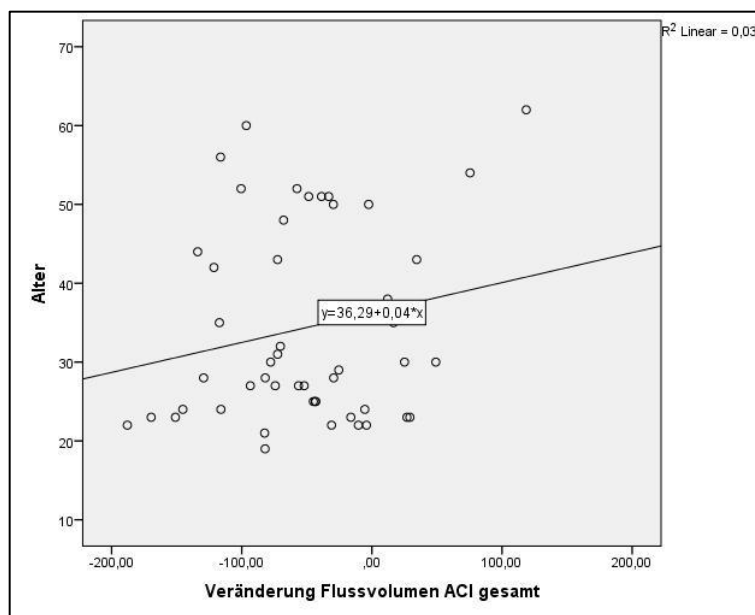


Abbildung 22: Streudiagramm, keine erkennbare Korrelation zwischen Alter und Veränderung des Flussvolumens der ACI

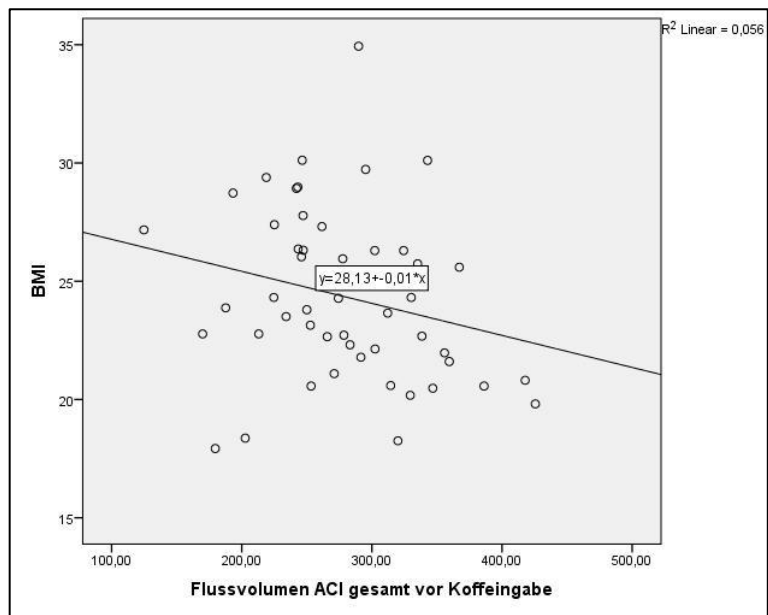


Abbildung 23: Streudiagramm, negative Korrelation zwischen BMI und Ausgangs-Flussvolumen der ACI

Danksagung

Ich möchte in erster Linie meinen Eltern danken, für ihre bedingungslose Liebe und Unterstützung, mit der sie mich bereits mein ganzes Leben lang beschenken. Ebenso danke ich meinen Schwestern dafür, dass ich mich immer auf sie verlassen kann.

Ich danke meinem Doktorvater für die Beratung und Unterstützung angefangen bei der Auswahl des Themas dieser Arbeit über die Anleitung in der Durchführung der Untersuchungen bis hin zu den Anregungen und Korrekturvorschlägen meiner Dissertation.

Zuletzt möchte ich den vielen Kollegen, Angehörigen und Freunden danken, die sich bereitwillig als Probanden für diese Arbeit zur Verfügung gestellt haben.