



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

2. Medizinische Klinik und Poliklinik

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Uwe Heemann)

Untersuchungen zur Bedeutung zentraler Blutdruckparameter als Prädiktoren für das funktionelle Outcome nach akutem Schlaganfall nach drei Monaten

Agathe Wertz

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Marcus Baumann

2. Prof. Dr. Bernhard Hemmer

Die Dissertation wurde am 11.10.2016 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.02.2018 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis.....	VII
Tabellenverzeichnis.....	VIII
1. Einleitung	1
1.1. Schlaganfall	1
1.2 Arterielle Hypertonie.....	4
1.3 Zentraler Blutdruck.....	6
1.3.1 Allgemeines	6
1.3.2 Definitionen	7
2. Zielsetzung.....	10
3. Material und Methoden	11
3.1 Studiendesign	11
3.2 Studiendurchführung	11
3.2.1. Patientenrekrutierung.....	11
3.2.1.1 Klinikaufnahme.....	11
3.2.1.2 Patientenselektion.....	12
3.2.2 Baseline- Untersuchung.....	13
3.2.2.1 Anamnese	13
3.2.2.2 Neurologische Untersuchung	14
3.2.2.3 Langzeitblutdruckmessung mit dem Mobil-O-Graph®	15
3.2.2.4 Weitergehende diagnostische Befunderhebung.....	18
3.2.3 Follow-up	19
3.3 Datenverarbeitung	20
3.4 Statistische Auswertung	20

4. Ergebnisse	21
4.1 Deskriptive Statistik	21
4.1.1 Demographische Merkmale des Patientenkollektivs.....	21
4.1.2 Kardiovaskuläres Risikoprofil	22
4.1.3 Ätiologie des Schlaganfalls	23
4.1.4 Verteilung des NIHSS	24
4.1.5 Verteilung der Modified Rankin Scale	25
4.1.6 Verteilung der durchgeführten Therapie.....	26
4.2 Analytische Statistik (AS)	26
4.2.1 AS aller erhobenen Daten ohne Untergruppe	26
4.2.2 AS aller erhobenen Daten mit Ausschluss der Untergruppe kardio- embolischer Genese.....	29
4.2.3 Ausschluss aller Patienten mit einem NIHSS Stroke von Null sowie kardio- embolischer Genese.....	32
5. Diskussion	36
5.1 Diskussion der Methoden	36
5.1.1 Patientenrekrutierung.....	36
5.1.2 Baseline-Untersuchung.....	37
5.1.3 Follow-up	39
5.2 Diskussion der Ergebnisse	41
5.2.1 Blutdruck.....	41
5.2.2 Augmentationsindex	42
5.2.3 Pulswellengeschwindigkeit.....	43
6. Zusammenfassung	45
7. Summary	47
8. Anhang	49
8.1 Einverständiserklärung	49
8.2 Fragebogen	50
8.3 NIHSS	52

8.4 Modified Rankin Scale (MRS)	53
9. Literaturverzeichnis.....	54
10. Danksagung.....	62

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie/ Arteria
ACE-Hemmer	Angiotensin-konvertierendes Enzym-Hemmer (Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer)
Alx	Augmentationsindex (%)
Alx@75	Alx auf 75 Herzschläge/min normiert (%)
AP	Augmentationsdruck (mmHg)
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (s)
AS	Analytische Statistik
AT1	Angiotensin 1
ATLANTIS	Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke
BI	Barthel-Index
BMI	Body-Maß-Index (kg/m ²)
bzw.	Beziehungsweise
cCT	Kranielle Computertomographie
CT	Computertomographie
cMRT	Kranielles Magnetresonanztomogramm
CRP	C-reaktives Protein (mg/dl)
dl	Deziliter
ECASS	European Cooperative Acute Stroke Study (Europäische kooperative akute Schlaganfallstudie)
EKG	Elektrokardiogramm
ESH	Europäische Hochdruck-Gesellschaft (European Society of Hypertension)
EU	Europäische Union
h	Stunde
Hb	Hämoglobin (g/dl)
HDL	High-Density Lipoprotein (mg/dl)

Hf	Herzfrequenz (Schläge/min)
HMV	Herzminutenvolumen (l/min)
IMT	Intima-media-thickness (Intima-Media-Dicke)
INR	International Normalized Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LDL	Low-Density Lipoprotein (mg/dl)
m	Meter
MAD	Arterieller Mitteldruck (mmHg)
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
U	Unit (Enzymeinheit)
UStix	Urinteststreifen
MRS	Modified Rankin Scale (Modifizierte Rankin Skala)
MRT	Magnetresonanztomogramm
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
pPD	Peripherer Pulsdruck (mmHg)
PWV	Pulse wave velocity (Pulswellengeschwindigkeit) (m/s)
PWA	Pulswellenanalyse
rtPA	Recombinant tissue plasminogen activator (gewebsspezifischer Plasminogenaktivator)
s	Sekunde
s.	Siehe
SAB	Subarachnoidalblutung
SD	Standardabweichung

SV	Schlagvolumen
TUM	Technische Universität München
TSH	Thyreotropin, Thyroidea-stimulierendes Hormon ($\mu\text{IU}/\text{ml}$)
UN	United Nations (Vereinte Nationen)
v.a.	Vor allem
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
z.B.	Zum Beispiel
zDBD	Zentraler diastolischer Blutdruck (mmHg)
zSBD	Zentraler systolischer Blutdruck (mmHg)
zPD	Zentraler Pulsdruck; Blutdruckamplitude (mmHg)

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: AORTALE DRUCKKURVE (BAULMANN, NURNBERGER ET AL. 2010)	8
ABBILDUNG 2: ABBILDUNG MOBIL-O-GRAPH® (I.E.M. GMBH)	15
ABBILDUNG 3: KOPPELUNG DER BLUTDRUCKMESSUNG MIT DER PULSWELLENANALYSE DES MOBIL-O-GRAPH® (I.E.M. GMBH).....	16
ABBILDUNG 4: PROGRAMM HMS CLIENT SERVER.....	17
ABBILDUNG 5: BLUTDRUCKGRENZEN	18
ABBILDUNG 6: ALTERSVERTEILUNG PATIENTENKOLLEKTIV.....	22
ABBILDUNG 7: ÄTIOLOGIE STROKE.....	24
ABBILDUNG 8: VERTEILUNG MRS	25

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: KLASSIFIKATION DER ARTERIELLEN HYPERTONIE (MANCIA, FAGARD ET AL. 2013).....	4
TABELLE 2: VERTEILUNG DER PWV (M/S) IN ABHÄNGIGKEIT VOM LEBENSALTER (MATTACE-RASO, HOFMAN ET AL. 2010).....	9
TABELLE 3: REFERENZWERTE LABOR.....	19
TABELLE 4: PATIENTENKOLLEKTIV.....	21
TABELLE 5: KARDIOVASKULÄRES RISIKOPROFIL DES PATIENTENKOLLEKTIVS.....	23
TABELLE 6: ÄTIOLOGIE STROKE.....	24
TABELLE 7: VERTEILUNG NIHSS.....	24
TABELLE 8: VERTEILUNG MRS.....	25
TABELLE 9: VERTEILUNG THERAPIE.....	26
TABELLE 10: VERGLEICH DER BASISDATEN IN DEN ZWEI GRUPPEN.....	28
TABELLE 11: VERGLEICH DER BLUTDRUCKPARAMETER IN DEN ZWEI GRUPPEN.....	29
TABELLE 12: EINTRETENSWAHRSCHEINLICHKEIT EINES GUTEN OUTCOMES IN ABHÄNGIGKEIT VON zSBD, zDBD, zPD UND PWV.....	29
TABELLE 13: VERGLEICH DER BASISDATEN IN DEN ZWEI GRUPPEN (AUSSCHLUSS KARDIO-EMBOLISCH).....	31
TABELLE 14: VERGLEICH DER BLUTDRUCKDATEN IN DEN ZWEI GRUPPEN (AUSSCHLUSS KARDIO-EMBOLISCH).....	32
TABELLE 15: EINTRETENSWAHRSCHEINLICHKEIT EINES GUTEN OUTCOMES IN ABHÄNGIGKEIT VON zSBD, zDBD, zPD UND PWV (AUSSCHLUSS KARDIO-EMBOLISCH).....	32
TABELLE 16: VERGLEICH DER BASISDATEN AUSSCHLUSS KARDIO-EMBOLISCH UND NIHSS STROKE 0.....	34
TABELLE 17: VERGLEICH DER BLUTDRUCKDATEN IN DEN ZWEI GRUPPEN (AUSSCHLUSS KARDIOEMBOLISCH UND NIHSS STROKE 0).....	34
TABELLE 18: EINTRETENSWAHRSCHEINLICHKEIT EINES GUTES OUTCOMES IN ABHÄNGIGKEIT VON zSBD, zDBD, zPD UND PWV (AUSSCHLUSS NIHSS STROKE 0 UND ÄTIOLOGIE KARDIO-EMBOLISCH).....	35

1. Einleitung

1.1. Schlaganfall

Definition

Der Schlaganfall ist ein Überbegriff für alle zerebrovaskulären Erkrankungen mit akut auftretenden neurologischen Defiziten (Klingelhöfer und Berthele 2009). Er wird durch eine plötzlich auftretende vorübergehende Durchblutungsstörung des Gehirns oder durch eine Hirnblutung verursacht.

Epidemiologie

In der Bundesrepublik Deutschland erkranken jährlich 182/100.000 Menschen an einem Schlaganfall (Kolominsky-Rabas und Heuschmann 2002). Die Inzidenz steigt mit zunehmenden Lebensalter an (Heuschmann, Di Carlo et al. 2009).

Der Schlaganfall ist in Deutschland die fünfthäufigste Todesursache durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie die zehnthäufigste Todesursache insgesamt (ICD-10 I64) (Statistisches Bundesamt 2014). 2014 starben in Deutschland daran 16.753 Patienten. Die Letalität beträgt nach drei Monaten 28% und im ersten Jahr 37% (Kolominsky-Rabas und Heuschmann 2002).

Der Schlaganfall ist ferner einer der häufigsten Gründe für erworbene Pflegebedürftigkeit und Behinderung.

Ätiologie

Mögliche Ursachen für einen Schlaganfall sind (Diener, Weimar et al. 2012):

- 80-85% zerebrale Ischämie
- 10-15% intrazerebrale Blutung
- 5% Subarachnoidalblutung
- 0,5-1% Thrombose eines zerebralen venösen Blutleiters.

Die ischämischen Insulte können anhand ihrer Pathogenese weiter durch die TOAST-Klassifikation (Adams, Bendixen et al. 1993) unterteilt werden:

- makroangiopathisch (>50%-ige Stenose oder Verschluss durch einen Thrombus eines hirnversorgenden Gefäßes)
- kardio-embolisch (Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen (v.a. Vorhofflimmern), Herzklappenerkrankungen, Endokarditiden)
- mikroangiopathisch lakunär (v.a. Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie)
- andere Ätiologie (Vaskulitis, Dissektion, Koagulopathie)
- unbekannte Ursache.

Risikofaktoren

Die wichtigsten unbeeinflussbaren Risikofaktoren, die zu einem Schlaganfall führen können sind: Alter, Blutgruppe, genetische Disposition, männliches Geschlecht.

Beeinflussbare Risikofaktoren sind Adipositas, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Gerinnungsstörungen, Hormonersatztherapie, Hyperhomozysteinämie, Hyperlipidämie, Karotisstenose, Körperliche Inaktivität, Nikotinabusus und Vorhofflimmern.

Alle der genannten beeinflussbaren Risikofaktoren lassen sich durch Lebensstil-Intervention und/oder Medikamente modifizieren.

So stehen z. B. heute zur Therapie des arteriellen Bluthochdrucks effektive blutdrucksenkende Arzneimittel wie ACE-Hemmer, Betablocker, Calciumantagonisten, Diuretika und AT1-Rezeptorantagonisten zur Verfügung.

Bei Compliance des Patienten kann somit ein wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor bezüglich des Auftretens einer Schlaganfallsymptomatik maßgeblich beeinflusst werden (Muntner, Halanych et al. 2011).

Outcome

Das klinische Outcome nach einem Schlaganfall ist komplex. So ist das klinische Ergebnis nach Therapie im Idealfall der vollständige Rückgang der Symptomatik mit Erreichen des ursprünglichen und altersgemäßen Gesundheitszustandes und im ungünstigsten Fall die komplette Persistenz der Symptomatik.

Durch bleibende neurologische Residualsymptomatik wie Paresen oder Aphasien sind die Patienten im Alltag auf Hilfe angewiesen.

In verschiedenen Studien sind in den letzten Jahren Prädiktoren für den Verlauf der Erkrankung gefunden worden.

So konnte z. B. gezeigt werden, dass Patienten mit rechtzeitiger Behandlung auf einer spezialisierten Schlaganfallintensivstation (Stroke Unit) (Candelise, Gattinoni et al. 2007) oder Patienten nach intravenöser Thrombolyse mit Alteplase (Emberson, Lees et al. 2014) ein besseres klinisches Outcome nach Schlaganfall haben.

Es konnten aber auch Prädiktoren für ein schlechtes Outcome formuliert werden, wie z.B. ein hohes Lebensalter, die initiale Schwere des Syndroms, die Größe des geschädigten Hirnareals (Vogt, Laage et al. 2012), sowie zahlreiche Komorbiditäten wie zum Beispiel Diabetes mellitus (Stollberger, Exner et al. 2005), chronische Niereninsuffizienz (Yahalom, Schwartz et al. 2009) und Dialysepflichtigkeit (Iseki, Fukiyama et al. 2000).

Wünschenswert wären diesbezüglich weitere therapeutisch gut beeinflussbare Vorhersageparameter, die die Prognose des Krankheitsverlaufs nach Schlaganfall verbessern können.

Prognose

Auf Grundlage der WHO Schlaganfallschätzungen und der UN Bevölkerungshochrechnung wurde in einer Studie das zu erwartende Auftreten von neuen Schlaganfallereignissen im Zeitraum von 2000 bis 2025 in der EU, Island, Norwegen und der Schweiz geschätzt (Truelsen, Piechowski-Jozwiak et al. 2006). Sogar mit einer stabil bleibenden Schlaganfallinzidenz in diesen ausgewählten Ländern soll es eine deutliche Zunahme an Schlaganfällen von ungefähr 1,1 Millionen pro Jahr im Jahr 2000 auf 1,5 Millionen im Jahr 2025 geben. Diese Zunahme ist auf den demographischen Wandel zurückzuführen. Damit einhergehend ist damit zu rechnen, dass auch die Kosten für das Gesundheitssystem bis 2025 kontinuierlich ansteigen werden (Kolominsky-Rabas, Heuschmann et al. 2006). Dies ist von enormer volkswirtschaftlicher Bedeutung.

1.2 Arterielle Hypertonie

Definition

Bei jedem Herzschlag wird bekanntlich das Blut aus der linken Kammer in die Aorta und das arterielle Gefäßsystem gepumpt. Der dabei erreichte maximale Druck wird als systolischer Blutdruck bezeichnet. Der niedrigste Druckwert in der nachfolgenden Entspannungsphase wird als diastolischer Blutdruck bezeichnet.

Aus beiden Werten kann der arterielle Mitteldruck (MAD) abgeleitet werden. Er lässt sich wie folgt berechnen:

$$\text{MAD} = \text{diastolischer Blutdruck} + \frac{1}{3} (\text{systolischer} - \text{diastolischer Blutdruck}).$$

Laut Definition der European Society of Hypertension liegt nun eine arterielle Hypertonie vor, wenn der Wert des systolischen Blutdrucks über 140mmHg und/oder der Wert des diastolischen Blutdrucks über 90mmHg liegt (Mancia, Fagard et al. 2013).

Die arterielle Hypertonie wird folgendermaßen klassifiziert:

	Systolischer Blutdruck, mmHg		Diastolischer Blutdruck, mmHg
Optimal	< 120	und/oder	< 80
Normal	120 - 129	und/oder	80 - 84
Hochnormal	130 - 139	und/oder	85 - 89
Hypertonie Grad I	140 - 159	und/oder	90 - 99
Hypertonie Grad II	160 - 179	und/oder	100 - 109
Hypertonie Grad III	≥ 180	und/oder	≥ 110
Isoliert Systolische Hypertonie	≥ 140	und	< 90

Tabelle 1: Klassifikation der Arteriellen Hypertonie (Mancia, Fagard et al. 2013)

Epidemiologie

In Deutschland liegt die Prävalenz einer bekannten arteriellen Hypertonie bei etwa 32% (Statistisches Bundesamt 2012).

Pathogenese

Der Blutdruck ist das Produkt aus Herzzeitvolumen und Gefäßwiderstand. So entsteht ein Bluthochdruck bei Erhöhung des Herzzeitvolumens, des Gefäßwiderstands oder beider Faktoren. Weitere Einflussfaktoren sind Alter, Geschlecht, BMI, sowie eine hohe Kochsalzzufuhr.

Ätiologie

Die arterielle Hypertonie ist zu 85% primär bzw. essentiell und zu 15% sekundär bedingt.

Eine primäre Hypertonie liegt vor, wenn keine Grunderkrankung als Ursache gefunden werden kann. Risikofaktoren für eine primäre Hypertonie sind:

- genetische Faktoren
- Adipositas
- Nikotinabusus
- mangelnde Bewegung
- Stress
- hoher Alkoholkonsum
- hoher Kochsalzkonsum.

Eine sekundäre Hypertonie liegt vor, wenn der Bluthochdruck Folge einer anderen Grunderkrankung ist. Diese können sein:

- renale Ursache (renovaskulär, renoparenchymatös)
- endokrine Ursache (Morbus Cushing, Phäochromozytom, Hyperaldosteronismus, Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus, Akromegalie)
- Gefäßerkrankungen (Aortenisthmusstenose, Vaskulitis, Kollagenosen).

Ein nicht behandelter Bluthochdruck ist bekanntlich unbeachtet der Ursache ein erheblicher Risikofaktor für Endorganschäden wie koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Nierenversagen und Augenerkrankungen.

Messmethoden

Die Messung des arteriellen Blutdrucks kann sowohl direkt (blutig) als auch indirekt erfolgen.

Bei der direkten, invasiven Messung wird ein Katheter mit einer angebrachten Drucksonde über eine peripher punktierte Arterie eingebracht und über die Drucksonde die Blutdruckdaten übermittelt.

Die nicht-invasive indirekte Messung nach Riva-Rocci erfolgt durch die Kompression des Oberarms mit einer ringförmigen, aufblasbaren Manschette über den systolischen Blutdruck hinaus. Beim langsamen Ablassen des Drucks können mit einem Stethoskop auf der Arteria brachialis der Beginn und das Ende der Korotkoff-Geräusche gehört werden. Somit kann der systolische und diastolische Blutdruck bestimmt werden.

Automatische Blutdruckmessgeräte nehmen die oszillatorischen Schwingungen der Arterienwand bei Ablassen des Drucks auf und ermitteln dadurch die zu bestimmenden Blutdruckwerte.

1.3 Zentraler Blutdruck

1.3.1 Allgemeines

Bereits im Jahre 1863 wurde erstmals von Étienne-Jules Marey die arterielle Pulscurve mit seinem entwickelten Sphygmographen (griechisch: „Pulsschreiber“) aufgezeichnet (Marey, Delahaye et al. 1863).

Wenig später beschrieb Otto Frank 1899 die Grundform der arteriellen Pulswelle (Frank 1899) und formulierte daraus grundlegende Arbeiten, die eine Korrelation der Pulswellengeschwindigkeit zur Gefäßsteifigkeit zeigten (Frank 1920).

In den nachfolgenden Jahren geriet die Pulswellenanalyse in Vergessenheit. Es wurden lediglich der systolische und diastolische Blutdruck als Blutdruckspitzen beachtet. Erst in den letzten Jahren rückten zunehmend zentrale Blutdruckparameter als Prädiktoren für Morbidität und Mortalität in den wissenschaftlichen Fokus.

Die Messung des zentralen Blutdrucks konnte zu Beginn nur invasiv erfolgen. Für den Patienten weniger risikoreich und belastend sind neu entwickelte, nicht-invasive Verfahren. Die klinische Anwendung wird heutzutage mit folgenden Methoden durchgeführt (Laurent, Cockcroft et al. 2006):

- tonometrisch
- magnetresonanztomographisch
- sonographisch
- oszillometrisch.

Die europäische Fachgesellschaft European Society of Hypertension hält jedoch noch weitere Untersuchungen für notwendig, um den prädiktiven Mehrwert des zentralen Blutdrucks zusätzlich zum peripheren Blutdrucks zu belegen. Bis dahin wird die routinemäßige Messung des zentralen Blutdrucks im klinischen Alltag noch nicht von der Fachgesellschaft empfohlen (Mancia, Fagard et al. 2013).

1.3.2 Definitionen

Folgende Parameter können bei der Messung des zentralen Blutdrucks erhoben werden:

Aortale Druckkurve

Die aortale Druckkurve ist eine graphische Darstellung des Blutdruckverlaufs in der Aorta während der Herzaktion.

Bei jeder Herzaktion wird durch Auswurf des Schlagvolumens ein Druckpuls in der Aorta erzeugt, der sich in die Peripherie ausbreitet. Die Inzisur in der Druckkurve kommt durch den Schluss der Taschenklappen am Ende der Systole zustande. Mit zunehmender Entfernung vom Herzen nimmt die Amplitude des Druckpulses zu. Diese beruht auf Pulswellenreflexionen an Orten einer Impedanzänderung (Bifurkation, Abgänge des arteriellen Gefäßsystems, Übergänge von elastischen zu muskulären Arterien) (Speckmann, Hescheler et al. 2008).

Die aortale Druckkurve ist somit ein Summationseffekt aus Schlagvolumen und Pulswellenreflexionen. Sie kann im zeitlichen Verlauf graphisch wie in Abbildung 1 als dargestellt werden.

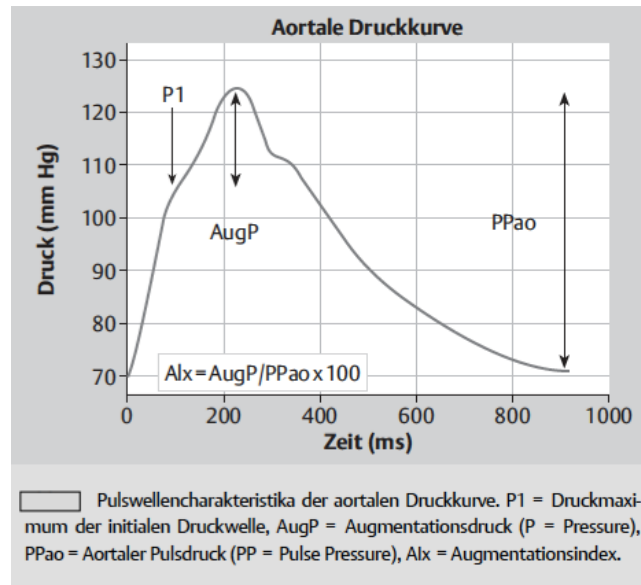


Abbildung 1: Aortale Druckkurve (Baulmann, Nurnberger et al. 2010)

Augmentationsdruck

Die Erhöhung des zentralen Blutdrucks durch Pulswellenreflexionen wird als Augmentationsdruck bezeichnet. Er hängt von der Gefäßsteifigkeit der großen Arterien, dem peripheren Widerstand, endothelialer Dysfunktion, Herzfrequenz, Körpergröße und Geschlecht ab (Baulmann, Nurnberger et al. 2010).

Der Augmentationsindex (Alx) ist als Anteil des Augmentationsdrucks vom zentralen Pulsdruck definiert. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wird er auf 75 Herzschläge justiert (Alx@75).

Pulswellengeschwindigkeit (PWV)

Die Pulswellengeschwindigkeit in der Aorta beschreibt die Geschwindigkeit, mit der die Druckwelle des durch den linken Ventrikel ausgeworfenen Schlagvolumens in die Peri-

pherie weitergeleitet wird. Sie nimmt nach distal zu, da die muskulären Arterien eine höhere Wandsteifigkeit und einen kleineren Radius als die elastische Aorta besitzen.

Optimal ist eine aortale PWV von 6,2 m/s bei <30 Jährigen bis 10,9 m/s bei \geq 70-jährigen (siehe Tabelle 2) (Mattace-Raso, Hofman et al. 2010).

Alter in Jahren	Mittelwert (\pm 2SD), m/s	Median (10-90%), m/s
30	6,2 (4,7 - 7,6)	6,1 (5,3 - 7,1)
40	6,5 (3,8 - 9,2)	6,4 (5,2 - 8,0)
50	7,2 (4,6 - 9,8)	6,9 (5,9 - 8,6)
60	8,3 (4,5 - 12,1)	8,1 (6,3 - 10,0)
60-69	10,3 (5,5 - 15,0)	9,7 (7,9 - 13,1)
\geq 70	10,9 (5,5 - 16,3)	10,6 (8,0 - 14,6)

Tabelle 2: Verteilung der PWV (m/s) in Abhängigkeit vom Lebensalter (Mattace-Raso, Hofman et al. 2010)

Auch bei Arteriosklerose nimmt die PWV aufgrund größerer Gefäßsteifigkeit zu. Ein Wert über 10 m/s wird als erheblicher Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse angesehen. Daraufhin sollte laut aktuellen Leitlinien eine Blutdrucksenkung unter 140/80 mmHg angestrebt werden (Mancia, Fagard et al. 2013).

2. Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die folgende Hypothese zu überprüfen:

Patienten mit höheren zentralen Blutdruckwerten und erhöhter Pulswellengeschwindigkeit sind 90 Tage nach einem Schlaganfall funktionell schwerer beeinträchtigt als Patienten mit niedrigeren zentralen Blutdruckwerten und niedrigerer Pulswellengeschwindigkeit.

Dazu wurden hospitalisierte Schlaganfallpatienten mit den erforderlichen Einschlusskriterien (siehe 3.2.1.2) gescreent und rekrutiert. Nach einer neurologischen Untersuchung erfolgte eine standardisierte 24h-Blutdruckmessung mit integrierter Pulswellenanalyse mit dem Gerät Mobil-O-Graph®. Nach drei Monaten wurde ein Follow-up mit der Modified Rankin Scale (MRS) erhoben.

Daraufhin sollte die Gruppe mit einem gutem Outcome (Modified Rankin Scale ≤ 1) gegen die Gruppe mit einem schlechtem Outcome (MRS > 1) bezüglich zentraler Blutdruckparameter und der Pulswellengeschwindigkeit verglichen werden.

Unter dieser Prämisse war es das Ziel, die Vorhersagekraft zentraler Blutdruckparameter für das spätfunktionelle Outcome 90 Tage nach akutem Schlaganfall zu validieren.

Bei Bestätigung der Hypothese könnten Patienten mit einem voraussichtlich schweren Krankheitsverlauf gefunden werden. Es könnten bei diesen Patienten frühzeitig effektive therapeutische Ressourcen eingesetzt werden, um den Heilungsverlauf zu verbessern.

Letztendlich könnten auch langfristig entstehende Kosten für das Gesundheitssystem reduziert werden.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit wurde als monozentrische, prospektive, nicht-interventionelle Kohortenstudie durchgeführt. Die zur Durchführung notwendige Genehmigung des Studienprotokolls wurde durch die Ethikkommission der Technischen Universität München erteilt.

3.2 Studiendurchführung

3.2.1. Patientenrekrutierung

3.2.1.1 Klinikaufnahme

Bei allen Patienten mit Verdacht auf akutem Schlaganfall, die in das Klinikum Rechts der Isar in München eingeliefert wurden, erfolgte die Aufnahme auf die Stroke Unit (Schlaganfallintensivstation).

Dort erfolgten routinemäßige, etablierte diagnostische Untersuchungen und erste therapeutische Maßnahmen durch die diensthabenden Ärzte und das Klinikpersonal.

So umfasst die Aufnahmediagnostik:

- Anamnese
- Klinische Untersuchung
- Erhebung des NIHSS
- Laborabnahme
- Bildgebende Verfahren.

Nach Bestätigung der Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls erfolgte unter Einhaltung des therapeutischen Zeitfensters (innerhalb von 4,5h bzw. 6h) und bei bestehender Indikation frühestmöglich eine medikamentöse Lyse oder eine interventionelle Rekanalisation.

Die weitere therapeutische Versorgung erfolgte leitliniengerecht (Diener, Weimar et al. 2012) und unter Berücksichtigung gleichzeitig bestehender Erkrankungen. Nach Besserung des Gesundheitszustandes wurden die Patienten auf eine der Normalstationen verlegt.

3.2.1.2 Patientenselektion

Die Patienten wurden nach erfolgter Verlegung an Tag 7±2 nach Beginn der Akutsymptomatik im Neuro-Kopf-Zentrum, Klinikum Rechts der Isar in München im Zeitraum von Januar 2014 bis Mai 2015 für die vorliegende Studie gescreent und rekrutiert. Dies geschah in Form einer Ansprache und Befragung.

Jeder Patient wurde über die Speicherung und Auswertung seiner persönlichen Daten und medizinischen Befunde in pseudonymisierter Form aufgeklärt. Die schriftliche Einverständniserklärung (siehe 8.1) erlaubte es, die Patientendaten unter Beachtung des Datenschutzes für wissenschaftliche Zwecke zu nutzen.

Für die Auswahl der Patienten galten die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien

Voraussetzung war, dass die Patienten einen akuten Schlaganfall erlitten hatten, der zeitlich genau definiert werden konnte.

Ursache musste eine Ischämie, deren Ätiologie kardio-embolisch, arterio-arteriell, eine Vaskulitis, Dissektion oder ein lakunärer Infarkt war; oder eine hypertensive Blutung mit loco typico (v.a. Stammganglien, Cerebellum und Pons) sein.

Der Patient sollte volljährig (≥18 Jahre) sowie einverständnissfähig sein; alternativ musste ein Vorsorgevollmacht vorliegen. Die Einverständnissfähigkeit wurde von einem studienunabhängigen behandelnden Arzt der Station geprüft. Die unterschriebene Ein-

verständniserklärung war Bedingung, um in die Studie aufgenommen werden zu können.

Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren ein vorbestehendes Funktionsdefizit (MRS>2), ein dementielles Syndrom, sowie eine neurologische Fokalsymptomatik anderer Genese (intrazerebrale Raumforderung, SAB, Subduralblutung, Epiduralblutung, Gefäßanomalien, Sinusvenenthrombose).

3.2.2 Baseline- Untersuchung

3.2.2.1 Anamnese

Die Befragung des Patienten erfolgte anhand eines standardisierten Fragebogens (siehe Anhang 8.2).

Es wurden folgende Punkte erfasst:

Ätiologie des Schlaganfalls:

- hypertensive Blutung
- kardio-embolisch
- arterio-arteriell
- Vaskulitis
- Dissektion
- lakunärer Infarkt
- unbekannt

Krankheitsanamnese:

- Allgemeine Vorerkrankungen
 - Speziell Schlaganfall, Myokardinfarkt, KHK, pAVK, Karotisstenose, chronische Niereninsuffizienz

- Kardiovaskuläre Risikofaktoren
 - Adipositas (BMI > 25)
 - Nikotinabusus
 - arterielle Hypertonie
 - Vorhofflimmern
 - Diabetes mellitus
 - Dyslipoproteinämie (Cholesterin > 200mg/dl oder Statin in Vormedikation)
 - Familienanamnese

Vormedikation:

- Antihypertensiva (Diuretika, β -Blocker, Kalziumantagonist, ACE-Hemmer, Vasodilatator)
- Lipidsenker (z.B. Statine)
- Antikoagulantien (Aspirin, Marcumar, neuere Medikamente wie Xarelto)

Therapie:

- mechanische Rekanalisation
- intravenöse Thrombolyse

3.2.2.2 Neurologische Untersuchung

Die neurologische Untersuchung erfolgte anhand des NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale (siehe Anhang 8.3)). Dieser wurde 1989 entwickelt (Brott, Adams et al. 1989) und 1994 modifiziert (Lyden, Brott et al. 1994).

Mithilfe der Skala werden Bewusstsein, Orientierung, ein Neglect, Paresen, Ataxien, die Okulomotorik, das Gesichtsfeld, Sensibilitätsausfälle, sowie eine Aphasie oder Dysarthrie erfasst.

Jeder der dreizehn Untersuchungsparameter wird mit drei bis fünf Abstufungen bewertet. Eine Null zeigt, dass keine neurologischen Auffälligkeiten vorhanden sind. Die

Höchstpunktzahl sind 34 Punkte. Je höher dieser Wert, desto schwerwiegender der Schlaganfall.

3.2.2.3 Langzeitblutdruckmessung mit dem Mobil-O-Graph®

Nach Abschluss der bei allen Patienten grundlegenden Voruntersuchungen und Befunde erfolgte bei den Patienten eine 24h Messung mit dem Mobil-O-Graph®.

Der Mobil-O-Graph® der Firma I.E.M. GmbH, Sitz in Stolberg bei Aachen ist ein Langzeitblutdruckmessgerät, welches zusätzlich zentrale Blutdruckparameter miterfasst (siehe Abbildung 2). Das Gerät mit integrierter Pulswellenanalyse wird nach Angaben der Firma seit dem Jahr 2009 hergestellt.



Abbildung 2: Abbildung Mobil-O-Graph® (I.E.M. GmbH)

Die Messung beruht auf dem oszillometrischen Prinzip. Dabei werden die Schwingungen der arteriellen Gefäßwand beim Ablassen der aufgeblasenen Blutdruckmanschette erfasst.

Nach jeder peripheren Blutdruckmessung pumpt der Mobil-O-Graph® erneut auf Höhe des diastolischen Drucks und führt eine Pulswellenanalyse durch (s. Abbildung 3). Nun wird aus zehn gemessenen Pulskurven eine mittlere Pulskurve gefiltert und daraus die

zentrale aortale Pulskurve berechnet. Anhand dieser zentralen Pulskurve und einem mathematischen Algorithmus rechnet die Software die zentralen Hämodynamikwerte aus (I.E.M. GmbH 2011).

Diese umfassen:

- zentraler Blutdruck
- zentraler Pulsdruck
- Augmentationsdruck
- Augmentationsindex
- $Alx@75$ [90%CI]
- Schlagvolumen
- Peripherer Widerstand.

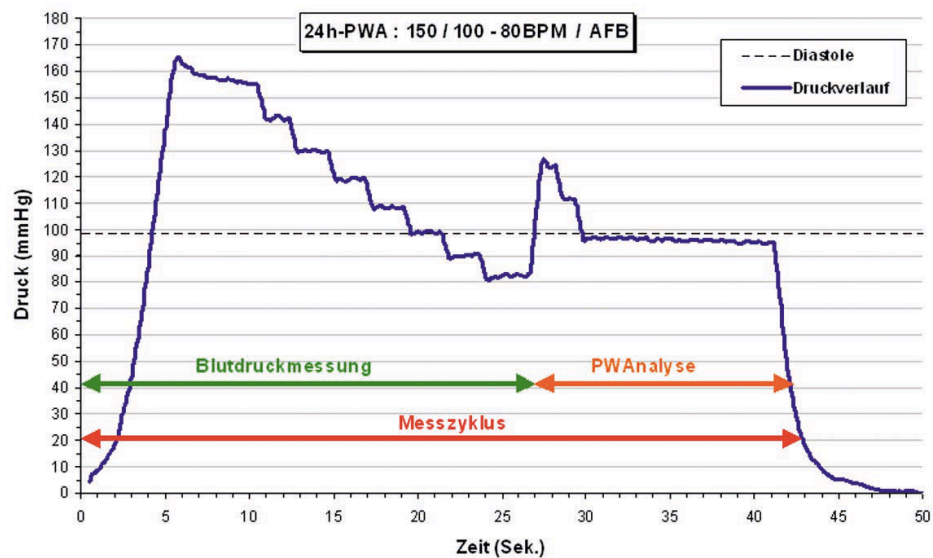


Abbildung 3: Koppelung der Blutdruckmessung mit der Pulswellenanalyse des Mobil-O-Graph® (I.E.M. GmbH)

Es wurde eine für den jeweiligen Oberarmumfang passende Manschette angelegt, sowie das Gerät mit den Patientendaten synchronisiert und angeschlossen. Der Mobil-O-

Graph® wurde so eingestellt, dass er automatisch im Intervall von 15 Minuten die Werte ermittelt. Das Nachtintervall zwischen 21 Uhr und 6 Uhr wurde auf 30 Minuten verlängert. Auf diese Weise war es möglich, automatisch ein hämodynamisches Tag-/Nacht Profil über einen Zeitraum von 24 Stunden zu erstellen.

Die so erhobenen Daten und Messergebnisse (peripherer Blutdruck, zentrale Hämodynamik, Gefäßsteifigkeit) wurden per Bluetooth auf einen Computer übertragen und mit der von der Firma zur Verfügung gestellten Software Hypertension Management Software (HMS) Client-Server® (Version 4.7.1) ausgewertet und gespeichert.

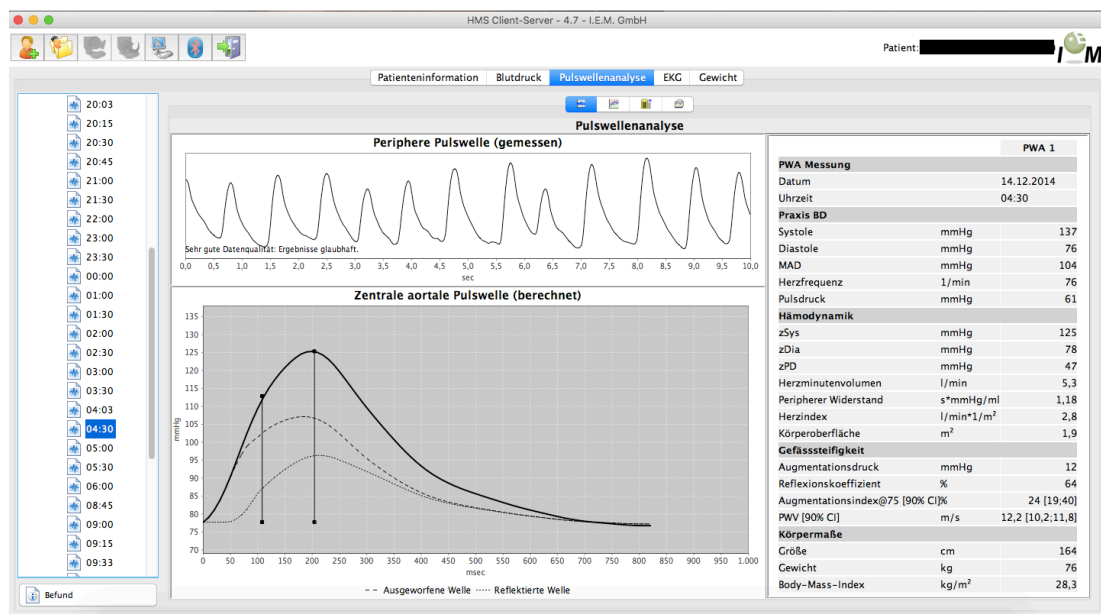


Abbildung 4: Programm HMS Client Server

Ein typisches Auswertungsprotokoll einer Pulswellenanalyse mit sehr guter Datenqualität wird in Abbildung 4 dargestellt. Die alters- und geschlechtsnormierten Referenzwerte für den auf 75 Herzschläge pro Minute normierten Augmentationsindex und der Pulswellengeschwindigkeit werden von der Software ermittelt und mitangezeigt.

Blutdruckgrenzen

Standard

-Praxismessungen-

140 / 90 mmHg

-ABDM Messungen-

Durchschnittswerte

Tag 135 / 85 mmHg

Nacht 120 / 75 mmHg

Gesamt 130 / 80 mmHg

Einzelmessungen

Tag 140 / 90 mmHg

Nacht 125 / 80 mmHg

-Selbstmessungen-

135 / 85 mmHg

-Dipping-

Inverted < 0 %

Non-Dipper < 10 %

Normal < 20 %

Abbildung 5: Blutdruckgrenzen

Die in Abbildung 5 voreingestellten Blutdruckgrenzen wurden bei der Auswertung übernommen. Diese decken sich mit den Leitlinien der ESH (Mancia, Fagard et al. 2013).

3.2.2.4 Weitergehende diagnostische Befunderhebung

Folgende für die Untersuchung relevante Laborparameter und eine eventuell vorliegende Proteinurie im Urinteststreifen wurden anhand der bereits stattgefundenen Aufnahmediagnostik dokumentiert.

Laborwert	Einheit	Referenzwerte
Natrium	mmol/l	135- 145 mmol/l
Kalium	mmol/l	3,5- 5,0 mmol/l
Kreatinin	mg/dl	0,5- 1,1 mg/dl
Harnstoff- N	mg/dl	7-18 mg/dl
Glucose (venös)	mg/dl	70- 110 mg/dl

CRP	mg/dl	< 0,5 mg/dl
TSH	μIU/ml	0,27- 4,2 μIU/ml
Gesamtcholesterin	mg/dl	140- 240 mg/dl
LDL-Cholesterin	mg/dl	<160 mg/dl
HDL-Cholesterin	mg/dl	> 40 mg/dl
Triglyzeride	mg/dl	70- 200 mg/dl
INR		
aPTT	s	26-37 sec
Hb	g/dl	12- 16 g/dl
Leukozyten	G/l	4,0- 9,0 G/l
Thrombozyten	G/l	150- 450 G/l
Proteinurie (Eiweiß im UStix)	mg/dl	nicht nachweisbar

Tabelle 3: Referenzwerte Labor

Die durchgeführte Bildgebung der Patienten (cMRT und cCT mit Angiographie, Doppelsonographie der hirnversorgenden Gefäße) wurde im Bildverarbeitungsprogramm „PACS-Viewer“ der Klinik eingesehen und mit dem Befund des Radiologen vermerkt.

3.2.3 Follow-up

Das Follow-up erfolgte durch eine telefonische Befragung nach 90 ± 14 Tagen, in der die funktionelle Einschränkung mittels Modifizierter Rankin Skala (Rankin 1957, Bonita und Beaglehole 1988) beurteilt wurde (siehe Anhang 8.4).

Die Skala umfasst das Ausmaß zwischen vollständiger neurologischer Genesung und Tod von einem Punktwert von null bis sechs. Ausschlaggebend für die Bewertung ist vor allem die Hilfsbedürftigkeit und Mobilität des Patienten.

In diesem Zusammenhang wurde auch nach eventuellen aufgetretenen Zweitereignissen und weiteren Hospitalisierungen gefragt.

3.3 Datenverarbeitung

Alle für die vorliegenden Untersuchungen erhobenen personenbezogenen Daten wurden im weiteren Verlauf für die Auswertung unter den Kürzeln s001- s087 in einer Microsoft Excel- Tabelle (Version 14.5.1) in pseudonymisierter Form gespeichert.

Die PWA-Daten wurden dann aus der HMS Client Server- Software als Einzeltabellen exportiert, auf fehlerhafte Werte überprüft und den Exceltabellen hinzugefügt.

Diese so zusammengeführten Exceltabellen wurden anschließend in die Analyse- und Statistiksoftware „IBM SPSS Statistics“ (Version 24) der Firma IBM eingespielt.

3.4 Statistische Auswertung

Die Beratung und Empfehlung zur Statistik erfolgte durch Herrn Dipl-Stat. Bernhard Haller des Instituts für medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE), München.

Die Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 24. Die deskriptiven Daten wurden mittels Mittelwert, absoluter und relativer Häufigkeit sowie Standardabweichung angegeben. Mittels Kreuztabellen wurden die kardiovaskulären Risikofaktoren, Medikation und Therapie zum funktionellen Outcome bivariat berechnet und mithilfe des Chi-Quadrat-Testes überprüft.

Mittels T-Test für unabhängige Stichproben wurden die peripheren und zentralen Blutdruckwerte zwischen den Gruppen mit gutem und schlechten Outcome verglichen.

Zudem wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um die Eintretenswahrscheinlichkeit eines guten funktionellen Outcomes in Abhängigkeit zentraler Blutdruckparameter zu ermitteln.

Das Signifikanzniveau wurde auf 5% ($p < 0,05$) gesetzt. Statistisch signifikante Werte wurden fett gedruckt.

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

4.1.1 Demographische Merkmale des Patientenkollektivs

Im Zeitraum von Januar 2014 bis Mai 2015 wurden 87 Patienten in die Studie aufgenommen, welche sowohl die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten als auch eine vollständige 24h-Blutdruckmessung mit dem Mobil-O-Graph® vorwiesen.

Das Patientenkollektiv wird in Tabelle 4 dargestellt. 60,9 Prozent der Patient waren männlich und 39,1 Prozent weiblich.

Im Durchschnitt hatten die Patienten ein Alter von 66 Jahren, wobei der jüngste Patient 36 Jahre und der älteste Patient 93 Jahre alt war. In Abbildung 6 ist die Altersverteilung des Patientenkollektivs dargestellt.

Der durchschnittliche Patient wog 75 kg und war 1,70 m groß. Der Bodymaßindex war im Schnitt 25,8 kg/m², demnach laut Definition der WHO präadipös.

Männlich, n (%)	53 (60,9)
Alter, y	66,40 ± 14,6
BMI, kg/m ²	25,8 ± 3,8

Tabelle 4: Patientenkollektiv

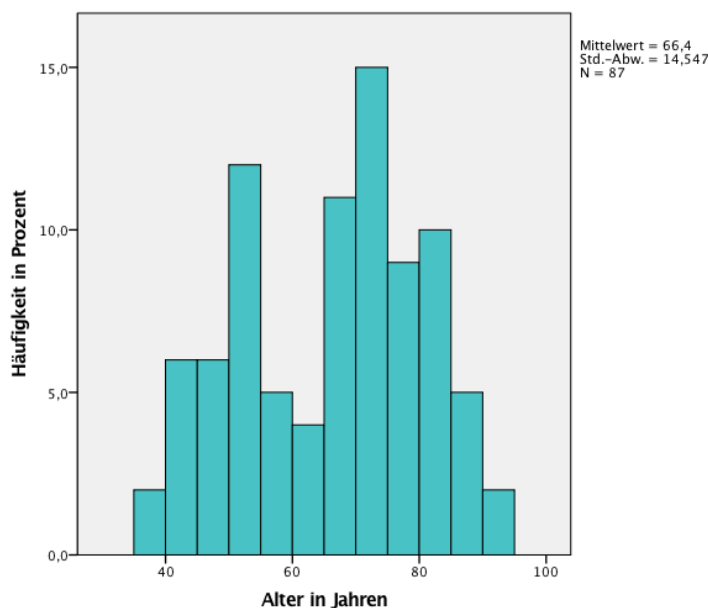


Abbildung 6: Altersverteilung Patientenkollektiv

4.1.2 Kardiovaskuläres Risikoprofil

Ein Großteil der in die Studie eingeschlossenen Patienten zeigte ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil (siehe Tabelle 5). So hatten 57,5% der Patienten drei oder mehr und 29,9% der Patienten fünf oder mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren.

Knapp die Hälfte aller Patienten (47,1%) hatten einen BMI über 25 und waren demnach übergewichtig.

Weit mehr als die Hälfte (63,2%) der Patienten hatten als Nebendiagnose einen arteriellen Hypertonus. 21% waren Diabetiker.

Ein Dyslipoproteinämie wurde als Hypertriglyzeridämie, Hypercholesterinämie oder als Statin in der Vormedikation gewertet. Dies war bei 41,4% der Patienten der Fall. Eine bekannte oder im Klinikaufenthalt diagnostizierte Karotisstenose wurde bei einem Viertel der Patienten (26,7%) beschrieben. Über ein Viertel der Patienten (26,4%) hatten eine koronare Herzkrankheit. 6,9% hatten eine periphere arterielle Verschlusskrankheit. Eine chronische Niereninsuffizienz war bei zwei Patienten (2,3%) bekannt. Bei etwa 40% der Patienten lag eine positive Familienanamnese für kardiovaskuläre

Ereignisse wie Schlaganfall, Herzinfarkt und pAVK vor. Ein Viertel der eingeschlossenen Patienten (25,3%) waren Raucher oder hatten zwei Jahre vor ihrem Schlaganfall oder kürzerer Zeit aufgehört.

Übergewicht (BMI>25), n (%)	41 (47,1)
Arterielle Hypertonie, n (%)	55 (63,2)
Diabetes mellitus, n (%)	18 (20,7)
Dyslipoproteinämie, n (%)	36 (41,4)
Karotisstenose, n (%)	23 (26,7)
KHK, n (%)	23 (26,4)
pAVK, n (%)	6 (6,9)
Stroke, n (%)	18 (20,7)
Chron. Niereninsuff., n (%)	2 (2,3)
Pos. Familienanamnese, n (%)	35 (40,2)
Raucherstatus, n (%)	22 (25,3)

Tabelle 5: kardiovaskuläres Risikoprofil des Patientenkollektivs

4.1.3 Ätiologie des Schlaganfalls

Die Ursache des Schlaganfalls der in die Studie eingeschlossenen Patienten wird in Tabelle 6 und Abbildung 7 dargestellt.

So war die Ätiologie bei knapp der Hälfte (48,3%) aller Patienten kardio-embolischer Genese. Nachfolgend mit 16,1% konnte eine arterio-arterielle Ursache gefunden werden. Eine hypertensive Blutung lag bei 8% aller Patienten vor. Weitere Ursachen waren Dissektionen (4,6%), lakunäre Infarkte (2,3%) sowie eine Sinusvenenthrombose (1,1%).

Bei einem Fünftel der Patienten (19,5%) war im Klinikaufenthalt keine Ursache für das Ereignis feststellbar.

kardioembolisch, n (%)	42 (48,3)
arterio-arteriell, n (%)	14 (16,1)
hypertensive Blutung, n (%)	7 (8,0)
Dissektion, n (%)	4 (4,6)

lakunärer Infarkt, n (%)	2 (2,3)
Sinusvenenthrombose, n (%)	1 (1,1)
unbekannt, n (%)	17 (19,5)

Tabelle 6: Ätiologie Stroke

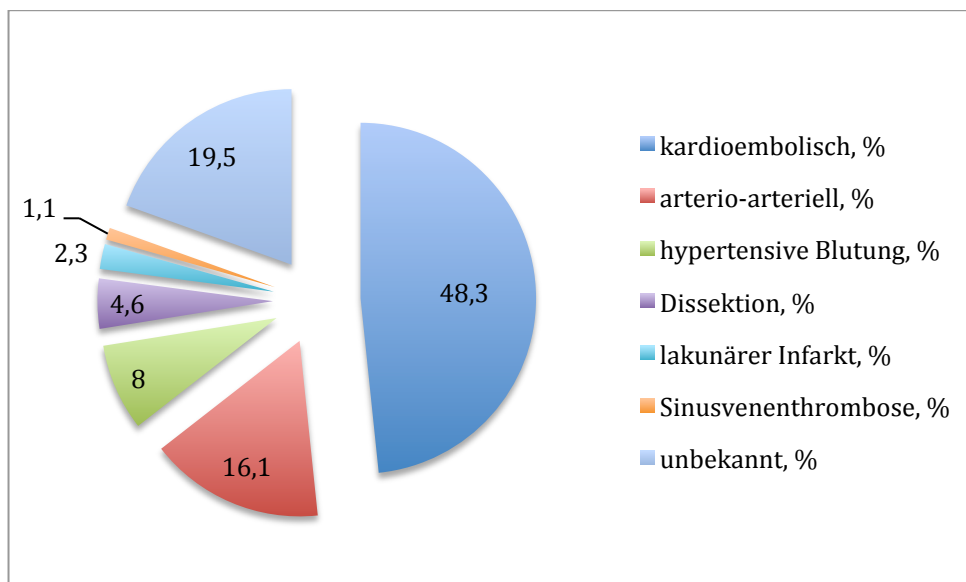


Abbildung 7: Ätiologie Stroke

4.1.4 Verteilung des NIHSS

Bei Klinikaufnahme der Patienten lag der NIHSS im Schnitt bei 6 Punkten; wobei der niedrigste Wert null Punkte, der höchste Wert 19 von möglichen 34 Punkten war. In der Baseline Untersuchung 7 ± 2 Tage nach dem Schlaganfall lag der Durchschnitt bei einem Wert von 3,2 Punkten; zwischen 0 und 14 Punkten.

NIHSS Stroke ± SD	6,0 ± 5,3
NIHSS Baseline ± SD	3,2 ± 3,3

Tabelle 7: Verteilung NIHSS

4.1.5 Verteilung der Modified Rankin Scale

Bei 77 von 87 in die Studie eingeschlossenen Patienten konnte ein Follow-up erhoben werden. Somit gab es zehn Lost to Follow-ups.

Der Durchschnitt aller nachverfolgten Patienten lag bei einem MRS von $1,7 \pm 1,6$ Punkten. Abbildung 8 stellt die Verteilung des MRS dar.

Als Kriterium für ein gutes funktionelles Outcome wurde ein Punktwert von null oder eins im MRS definiert. Dies entspricht klinisch keinem feststellbarem oder nur einem funktionell irrelevantem neurologischen Defizit. Ein gutes funktionelles Outcome konnte bei über der Hälfte aller nachverfolgten Patienten (53,3%) festgestellt werden.

MRS \pm SD	1,7 \pm 1,6
--------------	---------------

Tabelle 8: Verteilung MRS

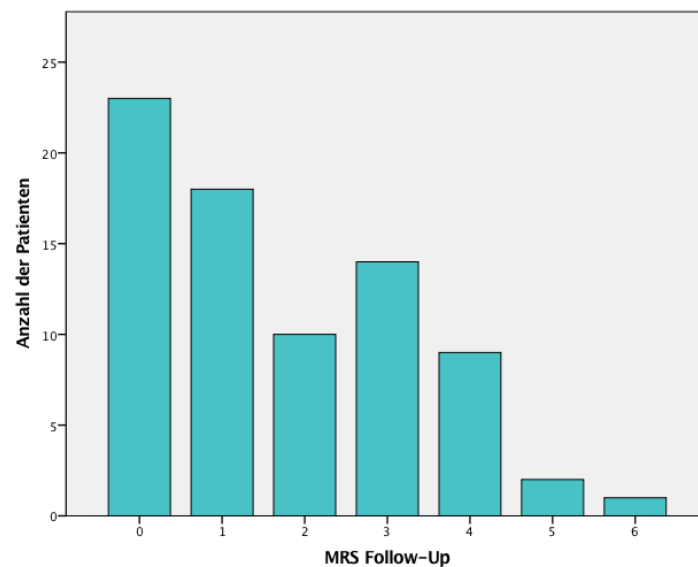


Abbildung 8: Verteilung MRS

4.1.6 Verteilung der durchgeführten Therapie

Als spezifische Therapie erhielten 30,2% der Patienten eine intravenöse Lysetherapie mit rtPA. 22,1% wurden einer mechanischen Rekanalisation zugeführt. Auch eine Kombination beider Therapien wurde bei gegebener Indikation durchgeführt. Dies war bei 18,6% der Patienten der Fall.

Lyse, n (%)	26 (30,2)
mechanische Rekanalisation, n (%)	19 (22,1)

Tabelle 9: Verteilung Therapie

4.2 Analytische Statistik (AS)

Das Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen aufgeteilt. Patienten, bei denen der MRS nach 90 Tagen bei ≤ 1 Punkten lag, wurden als Gruppe mit gutem funktionellen Outcome definiert. Patienten mit einem $MRS > 1$ wurden als Gruppe mit schlechtem funktionellen Outcome definiert.

Ab einem MRS von zwei spiegelt sich in der Skala eine funktionelle Beeinträchtigung im Alltag nach dem Schlaganfall wider (siehe Anhang 8.3).

4.2.1 AS aller erhobenen Daten ohne Untergruppe

In den zwei definierten Gruppen (gutes Outcome $MRS \leq 1$ und schlechtes Outcome $MRS > 1$) zeigte sich bis auf einzelne Laborparameter (Kalium, Harnstoff, Hämoglobin) sowie dem NIHSS der Baseline Untersuchung keine Signifikanz bezüglich kardiovaskulärem Risikoprofil, Medikation und Labor bei Aufnahme sowie der durchgeführten Therapie (siehe Tabelle 10).

Insbesondere das Lebensalter der Patienten war vergleichbar hoch, sodass eine Verfälschung durch höhere Blutdruckwerte im Alter durch Arteriosklerose ausgeschlossen

werden konnte. Dies gewährleistete eine Vergleichbarkeit hinsichtlich der zu untersuchenden Blutdruckparametern.

	Gutes Outcome MRS \leq 1 (n=41)	Schlechtes Outcome MRS>1 (n=36)	Signifikanz p
<i>kardiovaskuläres Risikoprofil</i>			
Alter, y	65,3 \pm 15,0	66,8 \pm 14,0	0,657
Männl. Geschlecht, n (%)	24 (53,3)	21 (46,7)	1,000
BMI, kg/ m ²	25,6 \pm 3,3	25,7 \pm 4,1	0,856
Arterieller Hypertonus, n (%)	24 (21,1)	23 (48,9)	0,805
Diabetes mellitus, n (%)	8 (50,0)	8 (50,0)	0,786
Dyslipoproteinämie, n (%)	19 (59,4)	13 (40,6)	0,498
Carotisstenose, n (%)	10 (47,6)	11 (52,4)	0,776
KHK, n (%)	8 (40,0)	12 (60,0)	0,263
pAVK, n (%)	3 (50,0)	3 (50,0)	1,000
Stroke, n (%)	10 (62,5)	6 (37,5)	0,575
Chron. Niereninsuff., n (%)	2 (100,0)	0 (0,0)	0,496
Pos. Familienanamnese, n (%)	14 (45,2)	17 (54,8)	0,350
Raucherstatus, n (%)	8 (42,1)	11 (57,9)	0,299
<i>Medikation bei Aufnahme</i>			
Antihypertensiv, n (%)	24 (50,0)	24 (50,0)	0,618
Lipidsenkend, n (%)	13 (65,0)	7 (35,0)	0,335
Gerinnungshemmend, n (%)	11 (55,0)	9 (45,0)	1,000
Acetylsalicylsäure, n (%)	10 (52,6)	9 (47,4)	1,000
<i>Labor bei Aufnahme</i>			
Natrium, mmol/l	138,7 \pm 3,2	140,0 \pm 3,2	0,086
Kalium, mmol/l	4,5 \pm 0,5	4,3 \pm 0,4	0,008
Kreatinin, mg/dl	1,3 \pm 2,2	0,8 \pm 0,2	0,179
Harnstoff, mg/dl	18,0 \pm 11,5	12,0 \pm 3,5	0,004
Glukose venös, mg/dl	122,5 \pm 34,9	119,3 \pm 41,2	0,725
CRP, mg/dl	7,2 \pm 40	1,5 \pm 2,8	0,403
TSH, mU/l	1,7 \pm 1,9	1,8 \pm 1,2	0,924
Cholesterin, mg/dl	176,2 \pm 40,8	172,0 \pm 37,3	0,667
LDL, mg/dl	110,6 \pm 38,9	110,3 \pm 35,9	0,974
HDL, mg/dl	53,7 \pm 14,2	46,8 \pm 13,7	0,054
Triglyzeride, mg/dl	118,7 \pm 56,5	118,9 \pm 43,6	0,988
INR	1,1 \pm 0,2	1,2 \pm 0,3	0,174
aPTT, sec	30,1 \pm 5,0	32,6 \pm 10,1	0,161
Hämoglobin, g/dl	13,9 \pm 2,1	12,9 \pm 2,2	0,044
Leukozyten, G/l	14,2 \pm 37,7	8,7 \pm 2,9	0,392
Thrombozyten, G/l	200,7 \pm 56,8	234,8 \pm 87,2	0,051

Proteinurie, n (%)	8 (47,1)	9 (52,9)	0,558
<i>NIHSS Verteilung</i>			
NIHSS bei Aufnahme, median	4,8 ± 4,9	7,2 ± 5,4	0,051
NIHSS Baseline, median	1,8 ± 2,3	4,3 ± 3,5	0,001
<i>Therapie</i>			
Lyse, n (%)	12 (50,0)	12 (50,0)	0,825
Mechan. Rekanalisation, n (%)	8 (44,4)	10 (55,6)	0,422

Tabelle 10: Vergleich der Basisdaten in den zwei Gruppen

In Tabelle 11 wurden die zwei Gruppen mit den gemessenen Blutdruckdaten verglichen. Es zeigte sich eine statistische Signifikanz ($p=0,029$) hinsichtlich der mittleren Herzfrequenz. Patienten mit einem guten Outcome hatten eine deutlich niedrigere Herzfrequenz (66,6/min) im Gegensatz zu Patienten mit schlechtem Outcome (73,6/min).

Auch das Herzminutenvolumen war bei Patienten mit gutem Outcome signifikant geringer ($p<0,001$).

Der Augmentationsindex war in der Gruppe mit gutem Outcome signifikant höher ($p=0,004$), nicht jedoch der auf eine Herzfrequenz von 75/min normierte Alx.

Auch der periphere Widerstand war bei Patienten mit gutem Outcome signifikant höher ($p=0,031$).

	Gutes Outcome MRS≤1 (n=41)	Schlechtes Outcome MRS>1 (n=36)	Signifikanz p
Systole Mittelwert, mmHg	131,5 ± 19,2	134,2 ± 14,3	0,482
MAD Mittelwert, mmHg	103,1 ± 14,2	105,7 ± 11,9	0,390
Diastole Mittelwert, mmHg	79,1 ± 11,8	81,6 ± 11,0	0,340
pPD Mittelwert, mmHg	52,5 ± 13,0	52,7 ± 9,0	0,937
Hf Mittelwert, /min	66,6 ± 12,7	73,6 ± 15,0	0,029
zSBD Mittelwert, mmHg	119,6 ± 17,2	122,7 ± 12,9	0,363
zDBD Mittelwert, mmHg	80,5 ± 12,0	83,2 ± 11,2	0,319
zPD Mittelwert, mmHg	39,0 ± 9,9	39,5 ± 7,3	0,808
Alx@75, %	29,7 ± 6,7	27,9 ± 7,7	0,293
HMV Mittelwert, l/min	4,5 ± 0,5	4,9 ± 0,4	0,001
Augmentationsdruck Mittelwert, mmHg	14,5 ± 6,3	12,3 ± 5,5	0,116

Alx Mittelwert, %	33,6 ± 8,3	28,2 ± 7,7	0,004
Reflexionskoeffizient Mittelwert, %	65,0 ± 3,4	64,7 ± 3,8	0,749
Peripherer Widerstand, s*mmHg/ml	1,4 ± 0,2	1,3 ± 0,2	0,031
Herzindex Mittelwert, l/min/m ²	2,5 ± 0,4	2,6 ± 0,3	0,058
PWV Mittelwert, m/s	9,6 ± 2,8	10,0 ± 2,2	0,555

Tabelle 11: Vergleich der Blutdruckparameter in den zwei Gruppen

In Tabelle 12 wurde die Eintretenswahrscheinlichkeit eines guten Outcomes in Abhängigkeit vom zentralen systolischen und diastolischen Blutdruck, zentralen Pulsdruck, der Pulswellengeschwindigkeit und des Alx@75 geprüft. Keine der geprüften Kovariaten nahm Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit für ein gutes funktionelles Outcome 90±14 Tage nach akutem Schlaganfall.

	Signifikanz p	Odds Ratio	95% KI für die Odds Ratio
zSBD, mmHg	0,558	4,743	[0,026 ; 869,475]
zDBD, mmHg	0,553	0,206	[0,001 ; 38,035]
zPD, mmHg	0,557	0,21	[0,001 ; 38,101]
PWV, m/s	0,465	0,911	[0,709 ; 1,139]
Alx@75, %	0,149	1,057	[0,980 ; 1,139]

Tabelle 12: Eintretenswahrscheinlichkeit eines guten Outcomes in Abhängigkeit von zSBD, zDBD, zPD und PWV

4.2.2 AS aller erhobenen Daten mit Ausschluss der Untergruppe kardio-embolischer Genese

Um die Möglichkeit auszuschließen, dass die Pulswellenanalyse bei Patienten mit Vorhofflimmern keine valide Messung ergibt, wurden die Patienten mit kardio-embolischer Genese des Schlaganfalls ausgeschlossen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass nicht verifiziert wurde, ob die Patienten zum Zeitpunkt der Messung einen Sinusrhythmus oder Vorhofflimmern hatten.

Es zeigte sich bis auf den NIHSS Wert bei der Baseline Untersuchung keine statistische Signifikanz zwischen den zwei untersuchten Gruppen (s. Tabelle 13). Insbesondere verhinderte das vergleichbar hohe Lebensalter eine Verfälschung der zu untersuchenden Blutdruckparameter.

	Gutes Outcome MRS≤1 (n=26)	Schlechtes Outcome MRS>1 (n=14)	Signifikanz p
<i>kardiovaskuläres Risikoprofil</i>			
Alter, y	61,4 ± 15,1	63,8 ± 14,2	0,626
Männl. Geschlecht, n (%)	14 (66,7)	7 (33,3)	1,000
BMI, kg/ m ²	24,6 ± 3,0	26,0 ± 3,7	0,212
Arterieller Hypertonus, n (%)	13 (59,1)	9 (40,9)	0,594
Diabetes mellitus, n (%)	6 (66,7)	3 (33,3)	1,000
Dyslipoproteinämie, n (%)	10 (66,7)	5 (33,3)	1,000
Carotisstenose, n (%)	7 (70,0)	3 (30,0)	0,721
KHK, n (%)	2 (50,0)	2 (50,0)	0,602
pAVK, n (%)	1 (33,3)	2 (66,6)	0,276
Stroke, n (%)	7 (77,8)	2 (22,2)	0,453
Chron. Niereninsuff., n (%)	2 (100,0)	0 (0,0)	0,533
Pos. Familienanamnese, n (%)	10 (52,6)	9 (47,4)	0,186
Raucherstatus, n (%)	6 (54,5)	5 (45,5)	0,469
<i>Medikation bei Aufnahme</i>			
Antihypertensiv, n (%)	11 (57,9)	8 (42,1)	0,510
Lipidsenkend, n (%)	6 (75,0)	2 (25,0)	0,689
Gerinnungshemmend, n (%)	3 (50,0)	3 (50,0)	0,646
Acetylsalicylsäure, n (%)	3 (50,0)	3 (50,0)	0,646
<i>Labor bei Aufnahme</i>			
Glukose venös, mg/dl	123,9 ± 37,5	114,5 ± 26,7	0,418
Cholesterin, mg/dl	176,0 ± 40,1	172,8 ± 34,3	0,820
LDL, mg/dl	107,8 ± 40,0	112,0 ± 35,8	0,764
Triglyzeride, mg/dl	127,4 ± 62,7	131,5 ± 43,8	0,839
Kreatinin, mg/dl	1,5 ± 2,8	0,8 ± 0,2	0,320
CRP, mg/dl	11,0 ± 51,3	1,4 ± 2,6	0,492
Proteinurie, n (%)	4 (50,0)	4 (50,0)	0,657
<i>NIHSS Verteilung</i>			
NIHSS bei Aufnahme, median	4,5 ± 5,2	8,1 ± 5,6	0,055
NIHSS Baseline, median	2,0 ± 2,4	4,4 ± 2,9	0,009
<i>Therapie</i>			

Lyse, n (%)	6 (54,5)	5 (45,5)	0,469
Mechan. Rekanalisation, n (%)	4 (57,1)	3 (42,9)	0,679

Tabelle 13: Vergleich der Basisdaten in den zwei Gruppen (Ausschluss kardio-embolisch)

Tabelle 14 zeigt die Unterschiede zwischen den zwei Gruppen hinsichtlich der Blutdruckwerte. Patienten mit guten Outcome hatten eine mittlere Herzfrequenz von 66,7 Schlägen pro Minute, welche statistisch signifikant ($p=0,032$) geringer war als bei Patienten mit schlechtem Outcome (77,9/min).

Auch das Herzminutenvolumen war bei Patienten mit gutem Outcome signifikant geringer ($p<0,001$).

Der Augmentationsindex war bei Patienten mit gutem Outcome signifikant höher ($p=0,009$), nicht jedoch der auf eine Herzfrequenz von 75/min normierte AIX.

Auch der Reflexionskoeffizient war in der Gruppe mit gutem Outcome signifikant höher ($p=0,024$). Der Herzindex war mit $p=0,043$ niedriger im gutem Outcome.

	Gutes Outcome MRS\leq1 (n=26)	Schlechtes Outcome MRS$>$1 (n=14)	Signifikanz p
Systole Mittelwert, mmHg	127,9 \pm 18,8	136,4 \pm 15,1	0,155
MAD Mittelwert, mmHg	101,5 \pm 14,8	108,8 \pm 13,0	0,130
Diastole Mittelwert, mmHg	79,2 \pm 12,6	85,5 \pm 12,2	0,135
pPD Mittelwert, mmHg	48,8 \pm 11,0	50,9 \pm 7,7	0,518
Hf Mittelwert, /min	66,7 \pm 13,4	77,9 \pm 18,3	0,032
zSBD Mittelwert, mmHg	116,8 \pm 16,8	124,4 \pm 14,4	0,161
zDBD Mittelwert, mmHg	80,5 \pm 13,0	87,1 \pm 12,6	0,129
zPD Mittelwert, mmHg	36,3 \pm 7,9	37,3 \pm 6,7	0,686
AIX@75, %	30,2 \pm 7,0	28,8 \pm 9,1	0,599
HMV Mittelwert, l/min	4,5 \pm 0,5	5,1 \pm 0,5	0,001
Augmentationsdruck Mittelwert, mmHg	13,6 \pm 5,5	11,0 \pm 5,6	0,168
AIX Mittelwert, %	34,2 \pm 8,2	26,7 \pm 8,1	0,009
Reflexionskoeffizient Mittelwert, %	66,0 \pm 3,1	63,3 \pm 4,1	0,024
Peripherer Widerstand, s*mmHg/ml	1,4 \pm 0,1	1,3 \pm 0,2	0,086
Herzindex Mittelwert,	2,4 \pm 0,4	2,7 \pm 0,3	0,043

l/min/m ²			
PWV Mittelwert, m/s	8,9 ± 2,7	9,6 ± 2,1	0,431

Tabelle 14: Vergleich der Blutdruckdaten in den zwei Gruppen (Ausschluss kardio-embolisch)

In Tabelle 15 wurde die Eintretenswahrscheinlichkeit eines guten Outcomes in Abhängigkeit vom zentralen systolischen und diastolischen Blutdruck, zentralen Pulsdruck, der PWV und des AIX@75 geprüft. Keine der geprüften Kovariaten nahm Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit für ein gutes funktionelles Outcome 90±14 Tage nach akutem Schlaganfall.

	Signifikanz p	Odds Ratio	95% KI für die Odds Ratio
zSBD, mmHg	0,924	1,449	[0,001 ; 2972,005]
zDBD, mmHg	0,916	0,664	[0,000 ; 1362,659]
zPD, mmHg	0,922	0,685	[0,000 ; 1367,711]
PWV, m/s	0,486	0,871	[0,599 ; 1,266]
AIX@75, %	0,279	1,064	[0,951 ; 1,191]

Tabelle 15: Eintretenswahrscheinlichkeit eines guten Outcomes in Abhängigkeit von zSBD, zDBD, zPD und PWV (Ausschluss kardio-embolisch)

4.2.3 Ausschluss aller Patienten mit einem NIHSS Stroke von Null sowie kardio-embolischer Genese

Patienten ohne neurologisches Defizit zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme war es nicht möglich, sich im klinischen Verlauf zu verbessern. Deshalb wurden Patienten mit einem NIHSS bei Klinikaufnahme von null Punkten zusätzlich zum Ausschluss der kardio-embolischen Genese für eine statistische Analyse ausgeschlossen.

In den zwei Gruppen zeigte sich bis auf einzelne Laborparameter (Kreatinin, Harnstoff, Thrombozyten) sowie dem NIHSS der Baseline Untersuchung keine Signifikanz bezüglich kardiovaskulärem Risikoprofil, Medikation und Labor bei Aufnahme sowie der durchgeführten Therapie (siehe Tabelle 16).

	Gutes Outcome MRS≤1 (n=19)	Schlechtes Outcome MRS>1 (n=13)	Signifikanz p
<i>kardiovaskuläres Risikoprofil</i>			
Alter, y	65,3 ± 14,5	63,6 ± 14,8	0,743
Männl. Geschlecht, n (%)	10 (58,8)	7 (41,2)	1,000
BMI, kg/ m ²	25,1 ± 2,4	25,6 ± 3,6	0,590
Arterieller Hypertonus, n (%)	11 (57,9)	8 (42,1)	1,000
Diabetes mellitus, n (%)	5 (26,3)	3 (23,1)	1,000
Dyslipoproteinämie, n (%)	8 (42,1)	4 (30,8)	0,713
Carotisstenose, n (%)	7 (36,8)	3 (23,1)	0,467
KHK, n (%)	1 (5,3)	2 (15,4)	0,552
pAVK, n (%)	0 (0,0)	1 (7,7)	0,406
Stroke, n (%)	7 (36,8)	1 (7,7)	0,101
Chron. Niereninsuff., n (%)	1 (5,3)	0 (0,0)	1,000
Pos. Familienanamnese, n (%)	7 (36,8)	8 (61,5)	0,280
Raucherstatus, n (%)	6 (31,6)	4 (30,8)	1,000
<i>Medikation bei Aufnahme</i>			
Antihypertensiv, n (%)	9 (47,4)	7 (53,8)	1,000
Lipidsenkend, n (%)	5 (26,3)	1 (7,7)	0,361
Gerinnungshemmend, n (%)	3 (15,8)	2 (15,4)	1,000
Acetylsalicylsäure, n (%)	3 (15,8)	3 (23,1)	0,666
<i>Labor bei Aufnahme</i>			
Natrium, mmol/l	138,4 ± 2,4	139,8 ± 3,7	0,200
Kalium, mmol/l	4,5 ± 0,5	4,3 ± 0,3	0,184
Kreatinin, mg/dl	1,0 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,001
Harnstoff, mg/dl	16,0 ± 6,5	11,1 ± 3,1	0,017
Glukose venös, mg/dl	123,2 ± 31,8	116,5 ± 26,8	0,541
CRP, mg/dl	0,7 ± 1,6	1,4 ± 2,8	0,381
TSH, mU/l	1,9 ± 2,7	1,8 ± 1,3	0,890
Cholesterin, mg/dl	183,3 ± 40,8	177,8 ± 31,1	0,707
LDL, mg/dl	114,0 ± 41,7	116,3 ± 34,2	0,880
HDL, mg/dl	54,9 ± 17,4	44,9 ± 12,5	0,110
Triglyzeride, mg/dl	136,8 ± 67,4	131,6 ± 45,9	0,821
INR	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,073
aPTT, sec	27,8 ± 2,7	35,4 ± 14,5	0,083
Hämoglobin, g/dl	13,7 ± 1,6	13,1 ± 2,2	0,358
Leukozyten, G/l	20,1 ± 54,8	9,4 ± 3,2	0,488
Thrombozyten, G/l	196,6 ± 63,6	254,9 ± 65,8	0,018
Proteinurie, n (%)	3 (15,8)	4 (30,8)	0,642
<i>NIHSS Verteilung</i>			
NIHSS bei Aufnahme, median	6,0 ± 5,2	8,7 ± 5,3	0,158
NIHSS Baseline, median	2,8 ± 2,4	4,7 ± 2,7	0,043

<i>Therapie</i>			
Lyse, n (%)	6 (54,5)	5 (45,5)	0,721
Mechan. Rekanalisation, n (%)	4 (57,1)	3 (42,9)	1,000

Tabelle 16: Vergleich der Basisdaten Ausschluss kardio-embolisch und NIHSS Stroke 0

In Tabelle 17 wurden die zwei Gruppen mit den gemessenen Blutdruckdaten verglichen. Es zeigte sich eine statistische Signifikanz ($p=0,003$) hinsichtlich des Herzminutenvolumens. Patienten mit einem guten Outcome hatten ein niedrigeres HMV (4,5 l/min) im Gegensatz zu Patienten mit schlechtem Outcome (5,1 l/min).

Der Augmentationsindex war in der Gruppe mit gutem Outcome signifikant höher ($p=0,006$), nicht jedoch der auf eine Herzfrequenz von 75/min normierte Alx.

Auch der Reflexionskoeffizient war bei Patienten mit gutem Outcome signifikant höher ($p=0,043$).

	Gutes Outcome MRS\leq1 (n=19)	Schlechtes Outcome MRS$>$1 (n=13)	Signifikanz p
Systole Mittelwert, mmHg	130,6 \pm 18,6	135,9 \pm 15,6	0,403
MAD Mittelwert, mmHg	102,9 \pm 14,6	107,9 \pm 13,1	0,330
Diastole Mittelwert, mmHg	79,5 \pm 12,6	84,3 \pm 11,8	0,290
pPD Mittelwert, mmHg	51,1 \pm 11,1	51,6 \pm 7,6	0,874
Hf Mittelwert, /min	67,1 \pm 14,4	74,8 \pm 14,7	0,150
zSBD Mittelwert, mmHg	118,6 \pm 16,3	123,9 \pm 14,9	0,362
zDBD Mittelwert, mmHg	80,7 \pm 12,6	85,9 \pm 12,1	0,258
zPD Mittelwert, mmHg	37,9 \pm 7,5	38,0 \pm 6,4	0,965
Alx@75, %	31,7 \pm 6,9	27,4 \pm 7,6	0,107
HMV Mittelwert, l/min	4,5 \pm 0,5	5,1 \pm 0,5	0,003
Augmentationsdruck Mittelwert, mmHg	14,6 \pm 5,4	11,3 \pm 5,7	0,108
Alx Mittelwert, %	35,4 \pm 7,6	26,9 \pm 8,4	0,006
Reflexionskoeffizient Mittelwert, %	66,3 \pm 2,9	63,7 \pm 4,0	0,043
Peripherer Widerstand, s*mmHg/ml	1,4 \pm 0,1	1,3 \pm 0,2	0,116
Herzindex Mittelwert, l/min/m ²	2,5 \pm 0,4	2,7 \pm 0,3	0,137
PWV Mittelwert, m/s	9,5 \pm 2,8	9,5 \pm 2,2	0,990

Tabelle 17: Vergleich der Blutdruckdaten in den zwei Gruppen (Ausschluss kardioembolisch und NIHSS Stroke 0)

In Tabelle 18 wurde die Eintretenswahrscheinlichkeit eines guten Outcomes in Abhängigkeit vom zentralen systolischen und diastolischen Blutdruck, zentralen Pulsdruck, der PWV und des AIx@75 geprüft. Keine der geprüften Kovariaten nahm Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit für ein gutes funktionelles Outcome 90±14 Tage nach akutem Schlaganfall.

	Signifikanz p	Odds Ratio	95% KI für die Odds Ratio
zSBD, mmHg	0,470	29,578	[0,003 ; 291606,936]
zDBD, mmHg	0,465	0,032	[0,000 ; 322,238]
zPD, mmHg	0,461	0,032	[0,000 ; 300,662]
PWV, m/s	0,612	0,895	[0,583 ; 1,374]
AIx@75, %	0,056	1,183	[0,995 ; 1,406]

Tabelle 18: Eintretenswahrscheinlichkeit eines gutes Outcomes in Abhängigkeit von zSBD, zDBD, zPD und PWV (Ausschluss NIHSS Stroke 0 und Ätiologie kardio-embolisch)

5. Diskussion

5.1 Diskussion der Methoden

5.1.1 Patientenrekrutierung

Die Patientenrekrutierung gestaltete sich aus folgenden Gründen als schwierig:

- Viele schwer betroffene Patienten lagen zum Zeitpunkt der möglichen Rekrutierungszeitspanne noch auf der Stroke Unit. Dort findet eine kontinuierliche periphere Blutdruckmessung mit einer Armmanschette statt, sowie eine kontinuierliche Überwachung des EKGs und der Sauerstoffsättigung. Die Patienten empfanden eine zusätzliche Blutdruckmessung am anderen Oberarm mit dem Mobil-O-Graph® als zu störend. Auch durch die intensivierete Therapie auf der Stroke Unit durch Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Logopäden und das Pflegepersonal sowie die ärztlichen Untersuchungen war es kaum möglich, Zeitfenster zu finden um die Patienten aufzuklären und zu untersuchen. Dadurch konnte kein schwer betroffener Patient auf der Stroke Unit in die Studie eingeschlossen werden.
- Zudem fielen viele der Patienten durch die erforderlichen Ein- und Ausschlusskriterien aus. Durch die Schwere der Erkrankung bedingt waren einige Patienten nicht einverständnissfähig. Das Zeitfenster war jedoch zu kurz, als dass schon eine Vorsorgevollmacht vorgelegen ist. Andere Patienten hatten eine atypische Blutung erlitten, was ein Ausschlusskriterium war. Als letzter Punkt ist anzuführen, dass viele Patienten im höheren Alter an Demenz litten oder eine maligne Grunderkrankung in der Vorgeschichte hatten.
- Patienten, die bei Klinikaufnahme kein oder ein sehr geringes fokalneurologisches Defizit hatten, waren sieben Tage nach dem Ereignis bereits in eine andere Klinik verlegt oder nach Hause entlassen worden.

- Schlussendlich wollten viele der Patienten, die in Frage kamen, sich nicht als Proband zur Verfügung stellen. Gründe hierfür waren Störung der Alltagsaktivitäten und des Nachtschlafes durch die Messungen sowie andere persönliche Gründe. Zudem brachen manche Patienten die Blutdruckmessung ab, da der Mobil-O-Graph® subjektiv zu stark aufpumpte. Eine Aufzeichnung der Blutdruckparameter unter 18 Stunden konnte kein vollständiges Tag/Nachtprofil erstellen und wurde deshalb nicht für die vorliegende Studie verwendet.

Die hier aufgeführten Gründe zeigen, dass eine mögliche Annäherung ein repräsentables Patientenkollektiv zu rekrutieren, durch mehrere Mechanismen nicht erreicht werden konnte.

Wünschenswert wäre eine bessere Integration der Patientenrekrutierung in den klinischen Alltag. Eine mögliche Lösung wäre zudem die routinemäßige Nutzung auf der Stroke Unit und Normalstation von Blutdruckmessgeräten, die zentrale Parameter mit erfassen.

5.1.2 Baseline-Untersuchung

Body-Maß-Index (BMI)

Der BMI wird heutzutage immer mehr durch die Messung des Bauchumfanges abgelöst. So ist der abdominale Bauchumfang sowohl ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines Schlaganfalls als auch ein aussagekräftigerer Prädiktor als der BMI (Suk, Sacco et al. 2003, Winter, Rohrman et al. 2008, Bodenart, Kuulasmaa et al. 2011).

Für die vorliegende Studie wäre es deshalb sinnvoll gewesen, zusätzlich zur Erhebung des Körpergewichts als Ausdruck des metabolischen Syndroms eine Messung des abdominalen Bauchumfanges durchzuführen.

National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

Der NIHSS ist ein etablierter Parameter und wird standardmäßig zur Früherkennung und Verlaufskontrolle bei Schlaganfallpatienten verwendet. Das Scoresystem wurde als

hochvalide bewertet, ein geeigneter Prädiktor für das Outcome von Schlaganfallpatienten zu sein (Adams, Davis et al. 1999, Jain, Houten et al. 2014, Abdul-Rahim, Fulton et al. 2015).

Der Untersuchungsbogen zur Erhebung des NIHSS ist sehr standardisiert. Trotzdem ist er durch mehrere Faktoren beeinflussbar. So können zum Beispiel bei Erhebung des NIHSS durch unterschiedliche Untersucher abweichende Punktwerte entstehen.

Zudem birgt der NIHSS auch Schwierigkeiten, da ein Punktwert von null nicht mit einem blanden neurologischen Status gleichgesetzt werden kann (Martin-Schild, Albright et al. 2011). Die häufig bei Patienten mit Infarkten im hinteren Stromgebiet auftretenden Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit werden im NIHSS nicht miterfasst. Auch eine Rumpfataxie ist ein nicht bewertetes neurologisches Symptom.

Es gibt weitere Scores zur neurologischen Befunderhebung wie den CNS (Canadian Neurological Scale), CPSS (Cincinnati Prehospital Stroke Scale), ESS (European Stroke Scale) und LAPSS (Los Angeles Prehospital Stroke Screen). Im klinischen Alltag in Deutschland wird jedoch vorwiegend der NIHSS verwendet. Auch die Deutsche Gesellschaft für Neurologie empfiehlt den NIHSS als Score für die neurologische Untersuchung und Verlaufskontrolle bei akutem Schlaganfall (Diener, Weimar et al. 2012).

Eine weitere Möglichkeit wäre es, bildgebende Scores mit denen der klinischen Untersuchung zu verbinden. So kann zum Beispiel mithilfe des ASPECT Scores (Alberta Stroke Program Early CT Score) das Outcome bei einem akuten Schlaganfall vorhergesagt werden (Barber, Demchuk et al. 2000).

Mobil-O-Graph®

In der vorliegenden Studie wurden die zentralen Blutdruckparameter oszillometrisch mit dem Mobil-O-Graph® gemessen.

Mehrere Studien belegen, dass der Mobil-O-Graph® eine sehr gute Alternative zur invasiven Messung der Pulswellengeschwindigkeit darstellt, ohne dabei den Patienten wesentlich zu belasten (Weber, Wassertheurer et al. 2011, Hametner, Wassertheurer et al. 2013, Weber, Wassertheurer et al. 2015).

Der Mobil-O-Graph® wurde schon in einer Vielzahl von Studien verwendet, um die Korrelation zentraler Blutdruckparameter mit Endorganschäden zu belegen.

So konnte die Messung mit dem Mobil-O-Graph® bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Stadium II-IV zeigen, dass eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit ein starker unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität bedeutet (Baumann, Wassertheurer et al. 2014). Auch konnte belegt werden, dass der durch den Mobil-O-Graph® gemessene aortale Langzeitblutdruck mit linksventrikulärer Hypertrophie korreliert (Protogerou, Argyris et al. 2014). Ein weiterer Zusammenhang besteht bei Diabetespatienten mit peripherer Neuropathie und erhöhter Pulswellengeschwindigkeit (Avci, Demir et al. 2014).

Bezüglich der Vergleichbarkeit mittels Applanationstonometrie nach SphygmoCor® der Firma AtCor Medical in Australien konnte der Mobil-O-Graph® zeigen, dass er vergleichbare Daten erzielt (Wassertheurer, Kropf et al. 2010, Wei, Tolle et al. 2010, Weiss, Gohlisch et al. 2012).

Die SphygmoCor® Technologie ist eine vollständig validierte Methode zur Messung der Pulswellengeschwindigkeit und Gefäßsteifigkeit. Dabei nimmt das an die A. radialis oder A. carotis aufgesetzte Applanationstonometer die Pulskurve nicht-invasiv auf und berechnet daraus zentrale hämodynamische Parameter.

Weitere klinische Studien wären wünschenswert, um die verschiedenen nicht-invasiven zentralen Blutdruckmessgeräte zu validieren und zu vergleichen.

5.1.3 Follow-up

Die Erhebung des Follow-ups erfolgte anhand einer telefonischen Befragung nach drei Monaten. Durch die Erfassung der Modified Rankin Scale wurde das funktionelle Outcome beurteilt.

Die Skala ist eine etablierte Maßzahl für die neurologische Beeinträchtigung eines Patienten nach einem Schlaganfall im Alltag und wird in einer Vielzahl von klinischen Stu-

dien verwendet. Sie ist prognostisch insbesondere für das langfristige klinische Outcome wertvoll (Banks und Marotta 2007, Huybrechts und Caro 2007, Huybrechts, Caro et al. 2008, Cheng, Forkert et al. 2014).

In großen Studien wie der NINDS Studie (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group 1995), der ECASS I (Hacke, Kaste et al. 1995) und II (Hacke, Kaste et al. 1998) Studie sowie der ATLANTIS Studie (Albers, Clark et al. 2002) wurde ein gutes Outcome als $MRS \leq 1$, Barthel Index 95-100 und/oder ein $NIHSS \leq 1$ definiert.

Da der Cut-off bei einem Wert von einem Punkt im MRS validiert ist, wurde dies in der vorliegenden Studie übernommen.

Trotzdessen kann die Erfassung des MRS anhand einer telefonischen Befragung auch subjektive Aspekte haben, da sie durch die mögliche Neigung der Patienten zum Over- und Underreporting der neurologischen Symptomatik beeinflusst werden kann.

Bei zehn von 87 Patienten konnte kein telefonisches Follow-up nach drei Monaten erhoben werden. Gründe hierfür können ein Wechsel der Telefonnummer, Umzüge, ein längerer Krankenhaus- oder Rehabilitationsaufenthalt sowie das Versterben des Patienten gewesen sein.

Es bleibt offen, ob die alleinige Erhebung des MRS für ein aussagekräftiges Follow-up ausreichend ist. Konkrete objektivierbare Aussagen sollten vorhanden sein.

Klinische Studien nutzen zusätzlich zum MRS eine Vielzahl von Scores, die das funktionelle Outcome von Patienten nach einem Schlaganfall erfassen.

Häufig wird der Barthel-Index (Mahoney und Barthel 1965) als Parameter für das Outcome nach Schlaganfall verwendet (Wilkinson, Wolfe et al. 1997). Er beurteilt die Fähigkeit des Patienten sich selbständig im Alltag zu versorgen. Ein gesunder Patient erreicht 100 Punkte, ein hilfsbedürftiger Patient entsprechend weniger bis zu null Punkten.

Auch der Glasgow Outcome Scale (Jennett und Bond 1975) erlaubt eine Aussage zur Prognose bei Patienten mit schweren Hirnschädigungen. Hierbei zeigt die Abstufung bei einem Wert von einem Punkt den Tod des Patienten und ein Wert von fünf Punkten den geringsten Behinderungsgrad an.

Zusammenfassend könnte eine Kombination von NIHSS, Barthel Index und MRS im Follow-up aussagekräftiger sein als die alleinige Erhebung des MRS.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Blutdruck

Der gemessene zentrale systolische und diastolische Blutdruck konnte keine statistische Signifikanz zwischen den zwei Gruppen (gutes Outcome $MRS \leq 1$; schlechtes Outcome $MRS > 1$) aufdecken. Auch konnten der zentrale mittlere systolische und diastolische Blutdruck sowie der zentrale Pulsdruck keine Vorhersage treffen, um ein gutes funktionelles Outcome nach einem Schlaganfall vorauszusehen.

Studien konnten allerdings zeigen, dass der zentrale Blutdruck besser mit der Vorhersagekraft kardiovaskulärer Ereignisse korreliert als der periphere allein (Agabiti-Rosei, Mancia et al. 2007, Roman, Devereux et al. 2007).

Vor allem bei älteren Patienten korreliert ein erhöhter systolischer Blutdruck mit einem höherem kardiovaskulären Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko. So führt insbesondere die Therapie der isolierten systolischen Hypertonie bei älteren Patienten zu einer Reduktion des Auftretens von kardiovaskulären Ereignissen. Diese betrifft überwiegend die Reduktion von Schlaganfällen (Offers und Kolloch 2003).

5.2.2 Augmentationsindex

Der Mittelwert des Augmentationsindex unterschied sich in den zwei Gruppen (gutes Outcome $MRS \leq 1$; schlechtes Outcome $MRS > 1$) signifikant ($p=0,006$) mit erhöhten Werten in der Gruppe mit gutem funktionellem Outcome (Ausschluss kardio-embolisch sowie NIHSS Stroke=0). Der Augmentationsindex ist jedoch stark abhängig von der Herzfrequenz (Wilkinson, MacCallum et al. 2000, Stoner, Faulkner et al. 2014), weshalb auch der auf 75 Herzschläge pro Minute justierte Augmentationsindex (Aix@75) betrachtet werden sollte. Dieser war jedoch bei den vorliegenden Daten nicht signifikant ($p=0,107$).

Auch nahm der Aix@75 keinen Einfluss auf die Eintretenswahrscheinlichkeit eines guten funktionellen Outcomes nach einem Schlaganfall.

Wilkinson, Mohammad et al. stimulierten bei zwanzig Probanden ohne kardiale Vorerkrankung den rechten Vorhof bis auf eine Herzfrequenz von 120 Schlägen pro Minute und maßen dabei die zentralen Blutdruckparameter. Sie konnten eine linear inverse Korrelation zwischen der Herzfrequenz und dem Augmentationsindex nachweisen. Das Lebensalter konnte als Einflussfaktor ausgeschlossen werden (Wilkinson, Mohammad et al. 2002).

Von diesem Wissen ausgehend kann erklärt werden, weshalb Patienten mit einer niedrigeren Herzfrequenz auch höhere Werte für den Augmentationsindex haben können. Jedoch war nur bei der Analyse aller Daten sowie dem Ausschluss kardio-embolischer Ereignisse eine statistisch signifikante niedrigere Herzfrequenz bei der Gruppe mit gutem funktionellen Outcome nachweisbar. Beim zusätzlichen Ausschluss aller Patienten, die bei Klinikaufnahme kein neurologisches Defizit hatten (NIHSS Stroke = 0) gab es keinen Unterschied der Herzfrequenz zwischen den zwei Gruppen.

Andererseits stellte sich in einer klinischen Studie heraus, dass ein erhöhter Augmentationsindex bei hospitalisierten Schlaganfallpatienten paradox mit einer geringeren Mortalität im Krankenhaus assoziiert war (Tziomalos, Bouziana et al. 2014).

In der klinischen Forschung wird der Augmentationsindex noch nicht als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse gesehen. Es wurde jedoch belegt, dass der Augmentationsindex mit sich erhöhenden Risikoscores ansteigt (Nurnberger, Keflioglu-Scheiber et al. 2002). Zudem konnte gezeigt werden, dass der Augmentationsindex bei Patienten mit Marfan-Syndrom (Mortensen, Aydin et al. 2009) und einer KHK (Chirinos, Zambrano et al. 2005) Voraussagen bezüglich des Krankheitsverlaufes treffen kann.

Sakura, Yamakado et al. wollten prüfen, ob die Pulswellengeschwindigkeit mit dem Augmentationsindex korreliert, indem sie bei Probanden eine Herzkatheteruntersuchung durchführten. Sie stellten fest, dass der Aix und die PWV nicht als austauschbare Parameter für die arterielle Gefäßsteifigkeit genutzt werden können. Der Augmentationsindex sei zwar ein Indikator für die Pulswellenreflektion, jedoch nicht für die arterielle Gefäßsteifigkeit (Sakurai, Yamakado et al. 2007).

Eine andere Studie zeigte, dass der Augmentationsindex ab einem Alter von 55 Jahren stagniert und nur noch der Augmentationsdruck ansteigt (Fantin, Mattocks et al. 2007). Fantin, Mattocks et al. sehen daher den Augmentationsdruck als besseren Marker für die arterielle Gefäßsteifigkeit an.

Aus diesen Überlegungen heraus lässt sich nicht abschließend sagen, inwiefern der Augmentationsindex eine Rolle für das klinische Outcome nach einem Schlaganfall spielt.

Weitere Studien zur prognostischen Bedeutung des Augmentationsindexes wären wünschenswert, um ihn in den klinischen Alltag integrieren zu können.

5.2.3 Pulswellengeschwindigkeit

In der vorliegenden Studie konnte keine statistische Signifikanz der Pulswellengeschwindigkeit bezüglich eines guten funktionellen Outcomes nach einem Schlaganfall

gezeigt werden. Auch nahm die PWV keinen Einfluss auf die Eintretenswahrscheinlichkeit eines guten funktionellen Outcomes nach einem Schlaganfall.

Allerdings kann die Pulswellengeschwindigkeit infolge neuerer Studien als unabhängiger prädiktiver Marker zur Beurteilung des klinischen Outcomes nach einem Schlaganfall verwendet werden (Gąsecki, Rojek et al. 2012, Lee, Park et al. 2014).

Die klinische Forschung zeigt zudem, dass die Pulswellengeschwindigkeit auch prognostische Bedeutung für andere Erkrankungen haben kann.

So ist die Pulswellengeschwindigkeit ein unabhängiger Vorhersageparameter, um koronare Herzkrankheit, linksventrikuläre Hypertrophie, diastolische Dysfunktion, Schlaganfälle und Nierenfunktionsstörungen vorherzusagen (Laurent, Katsahian et al. 2003, Mattace-Raso, van der Cammen et al. 2006, Weber, Wassertheurer et al. 2015).

Zudem besteht ein Zusammenhang der Pulswellengeschwindigkeit mit der subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie (Ohmine, Miwa et al. 2008), dem Demenzrisiko (Waldstein, Rice et al. 2008), sowie einer verminderten glomerulären Filtration und vermehrten Albuminausscheidung (Hermans, Henry et al. 2007).

Zusammenfassend ist die PWV im Gegensatz zum Augmentationsindex bereits ein validierter Parameter und wird als ein direktes Maß für die arterielle Gefäßsteifigkeit gesehen (Laurent, Cockcroft et al. 2006).

Die Messung der PWV sollte deshalb im klinischen Alltag häufiger seine Verwendung finden. Um den Mobil-O-Graph® in Verbindung mit dem Outcome nach einem Schlaganfall zu validieren, sollten weitere klinische Studien durchgeführt werden.

6. Zusammenfassung

Der Schlaganfall stellt unsere zunehmend älter werdende Gesellschaft mit einer hohen Mortalitätsrate sowie schwerer Pflegebedürftigkeit nach überlebtem Schlaganfall vor eine schwierige Aufgabe. Es ist daher bedeutend, behandelbare Vorhersageparameter für ein gutes funktionelles Outcome zu identifizieren, um die Prognose des Krankheitsverlaufes nach einem Schlaganfall zu verbessern.

Die arterielle Hypertonie ist solch ein behandelbarer kardiovaskulärer Risikofaktor. Studien zeigen, dass zentrale Blutdruckparameter besser mit der Vorhersagekraft kardiovaskulärer Ereignisse korrelieren als periphere allein (Agabiti-Rosei, Mancia et al. 2007, Roman, Devereux et al. 2007). Auch ist die arterielle Gefäßsteifigkeit ein unabhängiger Prädiktor für das funktionelle Outcome nach einem Schlaganfall (Gąsecki, Rojek et al. 2012)

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Vorhersagekraft zentraler Blutdruckparameter für das spätfunktionelle Outcome 90 Tage nach einem Schlaganfall zu validieren.

Dazu wurden hospitalisierte Schlaganfallpatienten 7 ± 2 Tage nach akutem Schlaganfall in eine monozentrische, prospektive nicht-interventionelle Kohortenstudie aufgenommen. Mithilfe einer 24h-Blutdruckmessung mit dem Mobil-O-Graph® der Firma I.E.M. GmbH wurden der zentrale Blutdruck, der Augmentationsindex (AIx) und die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) gemessen. Nach 90 ± 14 Tagen wurde das funktionelle Outcome mithilfe der Modified Rankin Scale (MRS) erfasst. Die Patientengruppe mit einem gutem Outcome ($MRS \leq 1$) wurde mit der Gruppe mit einem schlechtem Outcome ($MRS > 1$) bezüglich zentraler Blutdruckparameter verglichen. Zudem wurden Analysen zur Vorhersagekraft zentraler Blutdruckparameter für ein gutes funktionelles Outcome gemacht.

Von 87 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit einem Alter von $66,4 \pm 14,5$ Jahren konnte bei 77 Patienten ein Follow-up erhoben werden. Somit gab es zehn Lost to

Follow-ups. Der Durchschnitt des MRS aller nachverfolgten Patienten lag bei $1,7 \pm 1,6$ Punkten. Ein gutes funktionelles Outcome konnte bei über der Hälfte aller nachverfolgten Patienten (53,3%) festgestellt werden.

Patienten mit kardio-embolischer Genese des Schlaganfalls sowie Patienten, die bei Klinikaufnahme kein neurologisches Defizit hatten, wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

Die gemessenen zentralen systolischen und diastolischen Blutdruckparameter und die Pulswellengeschwindigkeit konnten keine statistische Signifikanz zwischen den zwei Gruppen (gutes Outcome $MRS \leq 1$; schlechtes Outcome $MRS > 1$) aufdecken.

Der Mittelwert des Augmentationsindex unterschied sich in den zwei Gruppen signifikant ($p=0,006$) mit erhöhten Werten in der Gruppe mit gutem funktionellem Outcome. Der auf 75 Herzschläge pro Minute justierte Augmentationsindex ($AIx@75$) war jedoch nicht signifikant.

Der zentrale systolische und diastolische Blutdruck, der zentrale Pulsdruck, die PWV sowie der $AIx@75$ nahmen keinen Einfluss auf die Eintretenswahrscheinlichkeit für ein gutes funktionelles Outcome 90±14 Tage nach akutem Schlaganfall.

Es sind weitere klinische Studien mit einem größeren Patientenkollektiv nötig, um die Vorhersagekraft zentraler Blutdruckparameter für das funktionelle Outcome nach Schlaganfallereignissen zu validieren.

7. Summary

Stroke sets a difficult problem to our increasingly ageing society with high mortality rate as well as severe dependency on care after survived stroke. It is important to identify treatable predictors for a good functional outcome to improve the prognosis of the progression of the disease.

Arterial hypertension is such a treatable cardiovascular risk factor. Studies show that there is a better correlation between the central blood pressure and the predictive value of cardiovascular events than just with the peripheral blood pressure alone (Agabiti-Rosei, Mancia et al. 2007, Roman, Devereux et al. 2007). Arterial stiffness is also an independent predictor for the functional outcome after stroke (Gąsecki, Rojek et al. 2012).

The target of this study was to validate the predictive value of central blood pressure parameters for the functional outcome 90 days after stroke.

Hospitalized stroke patients were enrolled in a monocentric prospective study 7 ± 2 days after suffering stroke. Central blood pressure, augmentation index (Alx) and pulse wave velocity (PWV) were measured in a 24-hour ongoing blood pressure measurement with the device Mobil-O-Graph® by I.E.M. GmbH. 90 ± 14 days later functional outcome was raised with the Modified Rankin Scale (MRS). The group of patients with good outcome ($MRS \leq 1$) was compared with the group of patients with bad outcome ($MRS > 1$) regarding central blood pressure parameters. In addition several parameters of the central blood pressure were analysed regarding the predictive value for a good functional outcome.

87 patients aged $66,4 \pm 14,5$ years were included in the study. It was possible to raise a follow-up in 77 cases. This resulted in 10 lost to follow-ups. The MRS-average of all tracked patients was $1,7 \pm 1,6$ points. More than half of the patients (53,3%) had a good functional outcome.

Patients with cardioembolic events and patients who did not have neurological deficits at hospital admission were excluded from analysis.

Measured central systolic and diastolic blood pressure parameters and pulse wave velocity did not show a statistical significance relating the two groups of patients (good outcome $MRS \leq 1$; bad outcome $MRS > 1$).

The mean value of augmentation index was significantly different ($p=0,006$) between the two groups. The group with good functional outcome had higher values in their augmentation index. Even though the augmentation index normalized for heart rate of 75 bpm ($AIx@75$) was not significant.

Central systolic and diastolic blood pressure, central pulse pressure, pulse wave velocity and $AIx@75$ did not have influence to the probability of occurrence for a good functional outcome 90±14 days after stroke.

Further studies with a larger amount of patients are necessary to validate the predictive value of central blood pressure parameters for the functional outcome after stroke events.

8. Anhang

8.1 Einverständiserklärung

Untersuchung von Vorhersagewerten für die neurologische Beeinträchtigung nach akutem Schlaganfall:
Bedeutung der zentralen Blutdruckparameter

Name der Patientin/des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am

1. Hiermit bestätige ich, dass Dr. _____ (Name des Prüfarztes in Druckbuchstaben) mich in einem persönlichen Gespräch umfassend über Art, Bedeutung und mögliche Risiken dieser klinischen Studie informiert und mir die schriftliche Patienteninformation in Kopie ausgehändigt hat.
2. Ich habe die mündlichen und schriftlichen Informationen verstanden und erkläre mich damit einverstanden, den in der Patienteninformation genannten Anforderungen der Studie Folge zu leisten. Mir ist bekannt, dass meine Teilnahme vollkommen freiwillig ist und dass ich diese klinische Studie zu jedem beliebigen Zeitpunkt abbrechen kann, ohne dass dadurch Nachteile für mich entstehen. In diesem Fall werden meine bereits erhobenen Daten gelöscht.
3. Ich bin damit einverstanden, dass meine im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten und weitere medizinische Befunde pseudonymisiert (verschlüsselt) werden, d.h. mit Angabe einer Nummer versehen, und zum Zweck der wissenschaftlichen Auswertung gesammelt, aufbewahrt und elektronisch verarbeitet werden.
4. Ich erkläre hiermit meine Zustimmung zur freiwilligen Teilnahme an der vorliegenden klinischen Studie.

Persönlich vom Patienten zu datieren und unterschreiben:

Datum

Unterschrift der Patientin/des Patienten

Datum

Unterschrift des Prüfarztes

8.2 Fragebogen

Central blood pressure and stroke - Studie

Patienten-ID _____

Vorname _____

Nachname _____

Geburtsdatum _____

Männlich weiblich

Telefonnummer (für Follow-Up) _____

Datum Symptombeginn/Stroke _____

Datum Baseline-Untersuchung _____

NIHSS bei stat. Aufnahme _____

NIHSS Baseline _____

Ätiologie Schlaganfall _____

Größe _____

Gewicht _____

Oberarmumfang _____

24h-BD und -PWA vollständig ja nein

kardiovaskuläre Risikofaktoren (vor Aufnahme)

art. Hypertonie _____

Diabetes mellitus _____

Dyslipoproteinämie _____

Raucherstatus _____

Familienanamnese _____

Vorerkrankungen

Schlaganfall nein ja _____

Karotisstenose nein ja _____

KHK/Herzinfarkt nein ja _____

pAVK	nein	0	ja	0	_____
chron. NI	nein	0	ja	0	_____

Medikation vor Aufnahme

Labor bei Aufnahme

Natrium	_____	Kalium	_____
Kreatinin	_____	Harnstoff	_____
Glucose	_____	C-reaktives Protein	_____
TSH	_____	Gesamtcholesterin	_____
LDL	_____	HDL	_____
Triglyzeride	_____	INR	_____
aPTT	_____	Hb	_____
Lc	_____	Thrombozyten	_____
Proteinurie	_____		

Bildgebung

cCT	_____
cMRT	_____
cAngio	_____
Doppler	_____

Therapie

i.v.-Lyse	ja	0	nein	0
mech. Rekanalisation	ja	0	nein	0

8.3 NIHSS¹

Erläuterungen zur neurologischen Befunderhebung nach NIHSS

1a	Bewußteinslage (Vigilanz)	(0) Wach , unmittelbar antwortend. (1) Benommen , aber durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder Reaktionen zu bewegen. (2) Somnolent , bedarf wiederholter Stimulation um aufmerksam zu sein, oder ist soporös und bedarf starker oder schmerzhafter Stimulation zum Erzielen von Bewegungen. (3) Koma , antwortet nur mit motorischen oder vegetativen Reflexen oder reagiert gar nicht, ist schlaff und ohne Reflexe. <i>Anmerkung: bei Koma erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</i>
1b	Orientierung	Frage nach Monat und Alter (0) beide Fragen richtig beantwortet. (1) eine Frage richtig beantwortet. (2) keine Frage richtig beantwortet.
1c	Befolgung von Aufforderungen	Aufforderung die Augen und die nicht paretische Hand zu öffnen und zu schließen (0) beide Aufforderung richtig befolgt. (1) eine Aufforderung richtig befolgt. (2) keine Aufforderung richtig befolgt.
2	Blickbewegungen (Oculomotorik)	(0) Normal. (1) geringe (abgeflachte) Blickparese = wenn die Blickrichtung von einem oder bd. Augen abnormal ist, jedoch keine forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese besteht (e. g. Augenmuskelparese). <i>Auch bei unzureichender Kooperation 1 Pkt.</i> (2) Forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese, die durch Ausführen des oculocephalen Reflexes nicht überwunden werden kann.
3	Gesichtsfeld	(0) keine Einschränkung. (1) partielle Hemianopsie. (2) komplette Hemianopsie. (3) bilaterale Hemianopsie (Blindheit oder corticale Blindheit). <i>Anmerkung: Bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Pkte.</i>
4	Facialisparese	(0) normal. (1) geringe (abgeflachte) Nasolabialfalte. Asymmetrie beim Lächeln. (2) partiell (vollständige oder fast vollständige Parese des unteren Gesichts). (3) vollständig auf einer oder bd. Seiten (fehlende Bewegungen unterer und oberer Teil des Gesichts).
5	Motorik Arme getrennt für links und rechts z. B. bei Tetraparese	(0) kein Absinken (der Arm wird über 10 Sekunden in der 90°/45° Position gehalten) (1) Absinken (der Arm wird zunächst bei 90°/45° gehalten, sinkt aber im Verlauf von 10 Sek. ab. (2) Anheben gegen Schwerkraft möglich (der Arm kann die 90°/45° Position nicht erreichen oder halten, sinkt auf die Liegefläche ab, kann aber gegen Schwerkraft angehoben werden) (3) Kein (aktives) Anheben gegen Schwerkraft, der Arm fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche. (4) Keine Bewegung. <i>Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteif. 0 Pkte; bei Plegie erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</i>
6	Motorik Beine getrennt für links und rechts z. B. bei Tetraparese	(0) Kein Absinken (das Bein bleibt über 5 Sekunden in der 30° Position). (1) Absinken (das Bein sinkt am Ende der 5 Sekundenperiode, berührt aber die Liegefläche nicht). (2) Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft (das Bein sinkt binnen 5 Sek. auf die Liegefläche ab, kann aber gegen die Schwerkraft gehoben werden). (3) Kein (aktives) Anheben gegen die Schwerkraft, das Bein fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche. (4) Keine Bewegung. <i>Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteif. 0 Pkte; bei Plegie erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</i>
7	Extremitätenataxie	(0) fehlend. (1) in einer Extremität vorhanden. (2) in zwei Extremitäten vorhanden. <i>Anmerkung: wird bei Verständigungsschwierigkeiten oder Plegie als fehlend (0 Pkte.) gewertet. wird bei Angabe von Koma (s. Skala 1a) als fehlend (0 Pkte.) gewertet.</i>
8	Sensibilität	(0) Normal; kein Sensibilitätsverlust. (1) Leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust; Patient empfindet Nadelstiche auf der betroffenen Seite als stumpf, oder er nimmt diese nur als Berührung wahr. (2) Schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust; Patient nimmt die Berührung von Gesicht, Arm und Bein nicht wahr.
9	Sprache	(0) normal; keine Aphasie. (1) Leichte bis mittelschwere Aphasie; deutliche Einschränkung der Wortflüssigkeit oder des Sprachverständnisses, keine relevante Einschränkung von Umfang oder Art des Ausdrucks. Die Einschränkung des Sprachvermögens und/oder des Sprachverständnisses macht die Unterhaltung schwierig bis unmöglich. (2) Schwere Aphasie; die Kommunikation findet über fragmentierte Ausdrucksformen statt. Der Untersucher muss das Gesagte in großem Umfang interpretieren, nachfragen oder erraten. Der Untersucher trägt im wesentlichen die Kommunikation. (3) Stumm, globale Aphasie; Sprachproduktion oder Sprachverständnis nicht verwertbar (auch bei Koma).
10	Dysarthrie	(0) Normal. (1) Leicht bis mittelschwer; der Patient spricht zumindest einige Worte verwaschen und kann nur mit Schwierigkeiten verstanden werden. (2) Schwer, anarthrisch; die verwaschene Sprache des Patienten ist unverständlich und beruht nicht auf einer Aphasie. <i>Anmerkung: Bei Intubation o. ä. 0 Punkte</i>
11	Neglect	(0) Keine Abnormalität. (1) Visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung bei Überprüfung von gleichzeitiger bilateraler Stimulation in einer der sensiblen Qualitäten. (2) Schwere halbseitige Unaufmerksamkeit. Kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raumes. <i>Anmerkung: bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Punkte</i>

¹Bernkastel-Wittlich, A. N. d. V. "National Institutes of Health Stroke Scale." Abgerufen am 05.07.16, von <http://www.verbundkrankenhaus.de/fileadmin/ctt/Akutkrankenhaeuser/Verbundkrankenhaus/Fachabteilungen/Neurologie/DownloadAerzte/NIHSS.pdf>.

8.4 Modified Rankin Scale (MRS)

Modifizierte Rankin Skala²

Skala zur Beschreibung der neurologischen Beeinträchtigung nach Schlaganfall; umfasst sechs Schweregrade

- 0: keine neurologisches Defizit nachweisbar
- 1: Schlaganfall mit funktionell irrelevantem neurologischem Defizit
- 2: leichter Schlaganfall mit funktionell geringgradigem Defizit und/oder leichter Aphasie
- 3: mittelschwerer Schlaganfall mit deutlichem Defizit mit erhaltener Gehfähigkeit und/oder mittelschwerer Aphasie
- 4: schwerer Schlaganfall, Gehen nur mit Hilfe möglich und/oder komplette Aphasie
- 5: invalidisierender Schlaganfall, Patient ist bettlägerig bzw. rollstuhlpflichtig
- 6: Schlaganfall mit tödlichem Ausgang

² Rankin, J. (1957). "Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis." *Scott Med J* 2(5): 200-215.

Bonita, R. und R. Beaglehole (1988). "Recovery of motor function after stroke." *Stroke* 19(12): 1497-1500.

9. Literaturverzeichnis

- Abdul-Rahim, A. H., R. L. Fulton, H. Sucharew, D. Kleindorfer, P. Khatri, J. P. Broderick, K. R. Lees und V. Collaborators (2015). "National institutes of health stroke scale item profiles as predictor of patient outcome: external validation on independent trial data." *Stroke* **46**(2): 395-400.
- Adams, H. P., Jr., B. H. Bendixen, L. J. Kappelle, J. Biller, B. B. Love, D. L. Gordon und E. E. Marsh, 3rd (1993). "Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment." *Stroke* **24**(1): 35-41.
- Adams, H. P., Jr., P. H. Davis, E. C. Leira, K. C. Chang, B. H. Bendixen, W. R. Clarke, R. F. Woolson und M. D. Hansen (1999). "Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)." *Neurology* **53**(1): 126-131.
- Agabiti-Rosei, E., G. Mancia, M. F. O'Rourke, M. J. Roman, M. E. Safar, H. Smulyan, J. G. Wang, I. B. Wilkinson, B. Williams und C. Vlachopoulos (2007). "Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document." *Hypertension* **50**(1): 154-160.
- Albers, G. W., W. M. Clark, K. P. Madden und S. A. Hamilton (2002). "ATLANTIS trial: results for patients treated within 3 hours of stroke onset. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke." *Stroke* **33**(2): 493-495.
- Avci, A., K. Demir, Z. Kaya, K. Marakoglu, E. Ceylan, A. H. Ekmekci, A. Yilmaz, A. Demir und B. B. Altunkeser (2014). "Arterial stiffness and carotid intima-media thickness in diabetic peripheral neuropathy." *Med Sci Monit* **20**: 2074-2081.
- Banks, J. L. und C. A. Marotta (2007). "Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis." *Stroke* **38**(3): 1091-1096.
- Barber, P. A., A. M. Demchuk, J. Zhang und A. M. Buchan (2000). "Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score." *Lancet* **355**(9216): 1670-1674.
- Baulmann, J., J. Nurnberger, J. Slany, R. Schmieder, A. Schmidt-Trucksass, D. Baumgart, P. Cremerius, O. Hess, K. Mortensen und T. Weber (2010). "[Arterial stiffness and pulse wave analysis]." *Dtsch Med Wochenschr* **135 Suppl 1**: S4-14.

- Baumann, M., S. Wassertheurer, Y. Suttman, K. Burkhardt und U. Heemann (2014). "Aortic pulse wave velocity predicts mortality in chronic kidney disease stages 2-4." *J Hypertens* **32**(4): 899-903.
- Bernkastel-Wittlich, A. N. d. V. "National Institutes of Health Stroke Scale." Abgerufen am 05.07.16, von <http://www.verbundkrankenhaus.de/fileadmin/ctt/Akutkrankenhaeuser/Verbundkrankenhaus/Fachabteilungen/Neurologie/DownloadAerzte/NIHSS.pdf>.
- Bodenant, M., K. Kuulasmaa, A. Wagner, F. Kee, L. Palmieri, M. M. Ferrario, M. Montaye, P. Amouyel, J. Dallongeville und M. Project (2011). "Measures of abdominal adiposity and the risk of stroke: the MONica Risk, Genetics, Archiving and Monograph (MORGAM) study." *Stroke* **42**(10): 2872-2877.
- Bonita, R. und R. Beaglehole (1988). "Recovery of motor function after stroke." *Stroke* **19**(12): 1497-1500.
- Brott, T., H. P. Adams, Jr., C. P. Olinger, J. R. Marler, W. G. Barsan, J. Biller, J. Spilker, R. Holleran, R. Eberle, V. Hertzberg und et al. (1989). "Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale." *Stroke* **20**(7): 864-870.
- Candelise, L., M. Gattinoni, A. Bersano, G. Micieli, R. Sterzi, A. Morabito und P. S. Group (2007). "Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study." *Lancet* **369**(9558): 299-305.
- Cheng, B., N. D. Forkert, M. Zavaglia, C. C. Hilgetag, A. Golsari, S. Siemonsen, J. Fiehler, S. Pedraza, J. Puig, T. H. Cho, J. Alawneh, J. C. Baron, L. Ostergaard, C. Gerloff und G. Thomalla (2014). "Influence of stroke infarct location on functional outcome measured by the modified rankin scale." *Stroke* **45**(6): 1695-1702.
- Chirinos, J. A., J. P. Zambrano, S. Chakko, A. Veerani, A. Schob, H. J. Willens, G. Perez und A. J. Mendez (2005). "Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease." *Hypertension* **45**(5): 980-985.
- Diener, H. C., C. Weimar, P. Berlit, G. Deuschl, C. Elger, R. Gold, W. Hacke, A. Hufschmidt, H. Mattle, U. Meier, W. H. Oertel, H. Reichmann, E. Schmutzhard, C.-W. Wallesch und M. Weller (2012). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Emberson, J., K. R. Lees, P. Lyden, L. Blackwell, G. Albers, E. Bluhmki, T. Brott, G. Cohen, S. Davis, G. Donnan, J. Grotta, G. Howard, M. Kaste, M. Koga, R. von Kummer, M. Lansberg, R. I. Lindley, G. Murray, J. M. Olivot, M. Parsons, B. Tilley, D. Toni, K. Toyoda, N. Wahlgren, J. Wardlaw, W. Whiteley, G. J. del Zoppo, C. Baigent, P. Sandercock, W. Hacke und G. Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative (2014). "Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of

- intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials." *Lancet* **384**(9958): 1929-1935.
- Fantin, F., A. Mattocks, C. J. Bulpitt, W. Banya und C. Rajkumar (2007). "Is augmentation index a good measure of vascular stiffness in the elderly?" *Age Ageing* **36**(1): 43-48.
- Frank, O. (1899). "Die Grundform des arteriellen Pulses." *Zeitschrift für Biologie* **37**: 483-526.
- Frank, O. (1920). "Die Elastizität der Blutgefäße." *Zeitschrift für Biologie* **71**: 255-272.
- Gąsecki, D., A. Rojek, M. Kwarciany, K. Kowalczyk, P. Boutouyrie, W. Nyka, S. Laurent und K. Narkiewicz (2012). "Pulse wave velocity is associated with early clinical outcome after ischemic stroke." *Atherosclerosis* **225**(2): 348-352.
- Gąsecki, D., A. Rojek, M. Kwarciany, M. Kubach, P. Boutouyrie, W. Nyka, S. Laurent und K. Narkiewicz (2012). "Aortic Stiffness Predicts Functional Outcome in Patients After Ischemic Stroke." *Stroke* **43**(2): 543-544.
- Hacke, W., M. Kaste, C. Fieschi, D. Toni, E. Lesaffre, R. von Kummer, G. Boysen, E. Bluhmki, G. Hoxter, M. H. Mahagne und et al. (1995). "Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)." *JAMA* **274**(13): 1017-1025.
- Hacke, W., M. Kaste, C. Fieschi, R. von Kummer, A. Davalos, D. Meier, V. Larrue, E. Bluhmki, S. Davis, G. Donnan, D. Schneider, E. Diez-Tejedor und P. Trouillas (1998). "Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators." *Lancet* **352**(9136): 1245-1251.
- Hametner, B., S. Wassertheurer, J. Kropf, C. Mayer, B. Eber und T. Weber (2013). "Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity: comparison with intra-aortic catheter measurements." *Blood Press Monit* **18**(3): 173-176.
- Hermans, M. M., R. Henry, J. M. Dekker, J. P. Kooman, P. J. Kostense, G. Nijpels, R. J. Heine und C. D. Stehouwer (2007). "Estimated glomerular filtration rate and urinary albumin excretion are independently associated with greater arterial stiffness: the Hoorn Study." *J Am Soc Nephrol* **18**(6): 1942-1952.
- Heuschmann, P. U., A. Di Carlo, Y. Bejot, D. Rastenyte, D. Ryglewicz, C. Sarti, M. Torrent und C. D. Wolfe (2009). "Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century." *Stroke* **40**(5): 1557-1563.

-
- Huybrechts, K. F. und J. J. Caro (2007). "The Barthel Index and modified Rankin Scale as prognostic tools for long-term outcomes after stroke: a qualitative review of the literature." Curr Med Res Opin **23**(7): 1627-1636.
- Huybrechts, K. F., J. J. Caro, J. J. Xenakis und K. N. Vemmos (2008). "The prognostic value of the modified Rankin Scale score for long-term survival after first-ever stroke. Results from the Athens Stroke Registry." Cerebrovasc Dis **26**(4): 381-387.
- I.E.M. GmbH. "Abbildung Mobil-O-Graph®." Abgerufen am 03.06.2015, von <http://www.iem.de/de/produkte/mobil-o-graph.html>.
- I.E.M. GmbH. "Abbildung aus dem Produktflyer des Mobil-O-Graph® Revision 1.0." Abgerufen am 12.08.2016, von http://www.iem.de/_attic/website/PWA/Produktflyer_Mobil-O-Graph_A4_D_rev1.0_Mail.pdf.
- I.E.M. GmbH (2011). Bedienungsanleitung Mobil-O-Graph® Revision 4.4.1.
- Iseki, K., K. Fukiyama und G. Okawa Dialysis Study (2000). "Clinical demographics and long-term prognosis after stroke in patients on chronic haemodialysis. The Okinawa Dialysis Study (OKIDS) Group." Nephrol Dial Transplant **15**(11): 1808-1813.
- Jain, A., D. V. Houten und L. Sheikh (2014). "Retrospective Study on National Institutes of Health Stroke Scale as a Predictor of Patient Recovery After Stroke." J Cardiovasc Nurs.
- Jennett, B. und M. Bond (1975). "Assessment of outcome after severe brain damage." Lancet **1**(7905): 480-484.
- Klingelhöfer, J. und A. Berthele (2009). Klinikleitfaden Neurologie. München, Elsevier GmbH, Urban& Fischer.
- Kolominsky-Rabas, P. L. und P. U. Heuschmann (2002). "[Incidence, etiology and long-term prognosis of stroke]." Fortschr Neurol Psychiatr **70**(12): 657-662.
- Kolominsky-Rabas, P. L., P. U. Heuschmann, D. Marschall, M. Emmert, N. Baltzer, B. Neundorfer, O. Schoffski und K. J. Krobot (2006). "Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project." Stroke **37**(5): 1179-1183.
- Laurent, S., J. Cockcroft, L. Van Bortel, P. Boutouyrie, C. Giannattasio, D. Hayoz, B. Pannier, C. Vlachopoulos, I. Wilkinson, H. Struijker-Boudier und A. European Network for Non-invasive Investigation of Large (2006). "Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications." Eur Heart J **27**(21): 2588-2605.

- Laurent, S., S. Katsahian, C. Fassot, A. I. Tropeano, I. Gautier, B. Laloux und P. Boutouyrie (2003). "Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension." Stroke **34**(5): 1203-1206.
- Lee, Y. B., J. H. Park, E. Kim, C. K. Kang und H. M. Park (2014). "Arterial stiffness and functional outcome in acute ischemic stroke." J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg **16**(1): 11-19.
- Lyden, P., T. Brott, B. Tilley, K. M. Welch, E. J. Mascha, S. Levine, E. C. Haley, J. Grotta und J. Marler (1994). "Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group." Stroke **25**(11): 2220-2226.
- Mahoney, F. I. und D. W. Barthel (1965). "Functional Evaluation: The Barthel Index." Md State Med J **14**: 61-65.
- Mancia, G., R. Fagard, K. Narkiewicz, J. Redon, A. Zanchetti, M. Bohm, T. Christiaens, R. Cifkova, G. De Backer, A. Dominiczak, M. Galderisi, D. E. Grobbee, T. Jaarsma, P. Kirchhof, S. E. Kjeldsen, S. Laurent, A. J. Manolis, P. M. Nilsson, L. M. Ruilope, R. E. Schmieder, P. A. Sirnes, P. Sleight, M. Viigimaa, B. Waeber, F. Zannad und M. Task Force (2013). "2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)." J Hypertens **31**(7): 1281-1357.
- Marey, E.-J., A. Delahaye und E. Martinet (1863). Physiologie médicale de la circulation du sang : basée sur l'étude graphique des mouvements du coeur et du pouls artériel avec application aux maladies de l'appareil circulatoire. Paris, Adrien Delahaye, Libraire-Éditeur.
- Martin-Schild, S., K. C. Albright, J. Tanksley, V. Pandav, E. B. Jones, J. C. Grotta und S. I. Savitz (2011). "Zero on the NIHSS does not equal the absence of stroke." Ann Emerg Med **57**(1): 42-45.
- Mattace-Raso, F., A. Hofman, G. Verwoert, J. Wittemana und I. Wilkinson, Cockcroft, J., McEniery, C., Yasmin, Laurent, S., Boutouyrie, P., Bozec, E., Hansen, TW., Torp-Pedersen, C., Ibsen, H., Jeppesen, J., Vermeersch, SJ., Rietzschel, E., De Buyzere, M., Gillebert, TC., Van Bortel, L., Segers, P., Vlachopoulos, C., Aznaouridis, C., Stefanadis, C., Benetos, A., Labat, C., Lacolley, P., Stehouwer, C., Nijpels, G., Dekker, JM., Stehouwer, C., Ferreira, I., Twisk, JW., Czernichow, S., Galan, P., Hercberg, S., Pannier, B., Guérin, A., London, G., Cruickshank, JK., Anderson, SG., Paini, A., Agabiti Rosei, E., Muiesan, ML., Salvetti, M., Filipovsky, J., Seidlerova, J., Dolejsova, M. (2010). "Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'." Eur Heart J **31**(19): 2338-2350.
- Mattace-Raso, F. U., T. J. van der Cammen, A. Hofman, N. M. van Popele, M. L. Bos, M. A. Schalekamp, R. Asmar, R. S. Reneman, A. P. Hoeks, M. M. Breteler und J. C.

- Witteaman (2006). "Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study." *Circulation* **113**(5): 657-663.
- Mortensen, K., M. A. Aydin, M. Rybczynski, J. Baulmann, N. A. Schahidi, G. Kean, K. Kuhne, A. M. Bernhardt, O. Franzen, T. Mir, C. Habermann, D. Koschyk, R. Ventura, S. Willems, P. N. Robinson, J. Berger, H. Reichenspurner, T. Meinertz und Y. von Kodolitsch (2009). "Augmentation index relates to progression of aortic disease in adults with Marfan syndrome." *Am J Hypertens* **22**(9): 971-979.
- Muntner, P., J. H. Halanych, K. Reynolds, R. Durant, S. Vupputuri, V. W. Sung, J. F. Meschia, V. J. Howard, M. M. Safford und M. Krousel-Wood (2011). "Low medication adherence and the incidence of stroke symptoms among individuals with hypertension: the REGARDS study." *J Clin Hypertens (Greenwich)* **13**(7): 479-486.
- Nurnberger, J., A. Keflioglu-Scheiber, A. M. Opazo Saez, R. R. Wenzel, T. Philipp und R. F. Schafers (2002). "Augmentation index is associated with cardiovascular risk." *J Hypertens* **20**(12): 2407-2414.
- Offers, E. und R. E. Kolloch (2003). "[Systolic hypertension-treat or not to treat?]." *Herz* **28**(8): 702-706.
- Ohmine, T., Y. Miwa, H. Yao, T. Yuzuriha, Y. Takashima, A. Uchino, F. Takahashi-Yanaga, S. Morimoto, Y. Maehara und T. Sasaguri (2008). "Association between arterial stiffness and cerebral white matter lesions in community-dwelling elderly subjects." *Hypertens Res* **31**(1): 75-81.
- Protogerou, A. D., A. A. Argyris, T. G. Papaioannou, G. E. Kollias, G. D. Konstantonis, E. Nasothimiou, A. Achimastos, J. Blacher, M. E. Safar und P. P. Sfikakis (2014). "Left-ventricular hypertrophy is associated better with 24-h aortic pressure than 24-h brachial pressure in hypertensive patients: the SAFAR study." *J Hypertens* **32**(9): 1805-1814.
- Rankin, J. (1957). "Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis." *Scott Med J* **2**(5): 200-215.
- Roman, M. J., R. B. Devereux, J. R. Kizer, E. T. Lee, J. M. Galloway, T. Ali, J. G. Umans und B. V. Howard (2007). "Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study." *Hypertension* **50**(1): 197-203.
- Sakurai, M., T. Yamakado, H. Kurachi, T. Kato, K. Kuroda, R. Ishisu, S. Okamoto, N. Isaka, T. Nakano und M. Ito (2007). "The relationship between aortic augmentation index and pulse wave velocity: an invasive study." *J Hypertens* **25**(2): 391-397.

-
- Speckmann, E.-J., J. Hescheler und R. Köhling (2008). Physiologie. München, Elsevier GmbH.
- Statistisches Bundesamt. (2012). "Bekannter Bluthochdruck oder Hypertonie." Abgerufen am 07.06.2016, von <http://www.gbe-bund.de> (Thematische Recherche -> Krankheiten/Gesundheitsprobleme -> Herz- und Kreislauferkrankungen -> Hypertonie -> Dokumentart Tabellen).
- Statistisches Bundesamt. (2014). "Sterbefälle für die 10 häufigsten Todesursachen." Abgerufen am 06.07.2016, von <http://www.gbe-bunde.de> (Thematische Recherche -> Gesundheitliche Lage -> Sterblichkeit -> Mortalität und Todesursachen -> Dokumentart Tabellen).
- Stollberger, C., I. Exner, J. Finsterer, J. Slany und C. Steger (2005). "Stroke in diabetic and non-diabetic patients: course and prognostic value of admission serum glucose." Ann Med **37**(5): 357-364.
- Stoner, L., J. Faulkner, A. Lowe, M. L. D, M. Y. J, R. Love und S. R. D (2014). "Should the augmentation index be normalized to heart rate?" J Atheroscler Thromb **21**(1): 11-16.
- Suk, S. H., R. L. Sacco, B. Boden-Albala, J. F. Cheun, J. G. Pittman, M. S. Elkind, M. C. Paik und S. Northern Manhattan Stroke (2003). "Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study." Stroke **34**(7): 1586-1592.
- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group (1995). "Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group." N Engl J Med **333**(24): 1581-1587.
- Truelsen, T., B. Piechowski-Jozwiak, R. Bonita, C. Mathers, J. Bogousslavsky und G. Boysen (2006). "Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data." Eur J Neurol **13**(6): 581-598.
- Tziomalos, K., S. D. Bouziana, M. Spanou, V. Giampatzis, M. Papadopoulou, P. Kazantzidou, S. Kostaki, V. Dourliou, C. Savopoulos und A. I. Hatzitolios (2014). "Increased augmentation index is paradoxically associated with lower in-hospital mortality in patients with acute ischemic stroke." Atherosclerosis **236**(1): 150-153.
- Vogt, G., R. Laage, A. Shuaib, A. Schneider und V. Collaboration (2012). "Initial lesion volume is an independent predictor of clinical stroke outcome at day 90: an analysis of the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA) database." Stroke **43**(5): 1266-1272.

- Waldstein, S. R., S. C. Rice, J. F. Thayer, S. S. Najjar, A. Scuteri und A. B. Zonderman (2008). "Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging." Hypertension **51**(1): 99-104.
- Wassertheurer, S., J. Kropf, T. Weber, M. van der Giet, J. Baulmann, M. Ammer, B. Hametner, C. C. Mayer, B. Eber und D. Magometchnigg (2010). "A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method." J Hum Hypertens **24**(8): 498-504.
- Weber, T., S. Wassertheurer, B. Hametner, S. Parragh und B. Eber (2015). "Noninvasive methods to assess pulse wave velocity: comparison with the invasive gold standard and relationship with organ damage." J Hypertens **33**(5): 1023-1031.
- Weber, T., S. Wassertheurer, M. Rammer, E. Maurer, B. Hametner, C. C. Mayer, J. Kropf und B. Eber (2011). "Validation of a brachial cuff-based method for estimating central systolic blood pressure." Hypertension **58**(5): 825-832.
- Wei, W., M. Tolle, W. Zidek und M. van der Giet (2010). "Validation of the mobil-O-Graph: 24 h-blood pressure measurement device." Blood Press Monit **15**(4): 225-228.
- Weiss, W., C. Gohlisch, C. Harsch-Gladisch, M. Tolle, W. Zidek und M. van der Giet (2012). "Oscillometric estimation of central blood pressure: validation of the Mobil-O-Graph in comparison with the SphygmoCor device." Blood Press Monit **17**(3): 128-131.
- Wilkinson, I. B., H. MacCallum, L. Flint, J. R. Cockcroft, D. E. Newby und D. J. Webb (2000). "The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans." J Physiol **525 Pt 1**: 263-270.
- Wilkinson, I. B., N. H. Mohammad, S. Tyrrell, I. R. Hall, D. J. Webb, V. E. Paul, T. Levy und J. R. Cockcroft (2002). "Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness." Am J Hypertens **15**(1 Pt 1): 24-30.
- Wilkinson, P. R., C. D. Wolfe, F. G. Warburton, A. G. Rudd, R. S. Howard, R. W. Ross-Russell und R. Beech (1997). "Longer term quality of life and outcome in stroke patients: is the Barthel index alone an adequate measure of outcome?" Qual Health Care **6**(3): 125-130.
- Winter, Y., S. Rohrmann, J. Linseisen, O. Lanczik, P. A. Ringleb, J. Hebebrand und T. Back (2008). "Contribution of obesity and abdominal fat mass to risk of stroke and transient ischemic attacks." Stroke **39**(12): 3145-3151.
- Yahalom, G., R. Schwartz, Y. Schwammenthal, O. Merzeliak, M. Toashi, D. Orion, B. A. Sela und D. Tanne (2009). "Chronic kidney disease and clinical outcome in patients with acute stroke." Stroke **40**(4): 1296-1303.

10. Danksagung

Ich bedanke mich vielmals bei meinem Doktorvater PD Dr. med. Marcus Baumann, Klinikum Ansbach für die freundliche Überlassung des Themas und die fachlich ausgezeichnete Betreuung.

Bei Dr. med. Anna-Lena Hasenau möchte ich mich für die gute Betreuung und Unterstützung über den gesamten Zeitraum der Datenerhebung und Auswertung bedanken.

Ein weiterer Dank gilt Katrin Holzhauser für die enge Zusammenarbeit und Unterstützung.

Allen Studienteilnehmern sowie Ärzten des Klinikums Rechts der Isar Neurologie möchte ich darüberhinaus für das Gelingen der klinischen Studie danken. Der Firma I.E.M. GmbH in Stolberg danke ich für die freundliche Überlassung des Blutdruckmessgerätes mit integrierter Pulswellenanalyse Mobil-O-Graph®.

Bei meinen Eltern, meinem Bruder, meiner Großmutter, meinem Partner sowie meinen engen Freunden möchte ich mich herzlich für die großartige Unterstützung bei meinem Studium, meiner Doktorarbeit sowie darüberhinaus bedanken.

Herrn Dr. Dietmar Roth, Rottenburg danke ich vielmals für das Korrekturlesen.