

Abteilung für Nephrologie der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums
München rechts der Isar der Technischen Universität München
Direktion: Prof. Dr. Dr. h.c. Uwe Heemann

Zentrale Blutdruckparameter als Prädiktoren für das klinische und frühfunktionelle
Outcome nach akutem Schlaganfall

Katrin Maria Holzhauser

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

Vorsitzender:

Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende/-r der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Marcus Baumann
2. Priv.-Doz. Dr. Christian L. Seifert

Die Dissertation wurde am 20.02.2019 bei der Technischen Universität München ein-
gereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.07.2019 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
1. EINLEITUNG	6
2. WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND	7
2.1 Der akute Schlaganfall	7
2.1.1 Definition und Klassifikation	7
2.1.2 Epidemiologie und Inzidenz	7
2.1.3 Die TOAST-Klassifikation	8
2.1.4 Parameter zur Beschreibung des Outcomes nach einem akuten Schlaganfall	9
2.1.5 Einflussgrößen auf das Outcome nach einem akuten Schlaganfall	11
2.2 Gefäße	13
2.2.1 Der Gefäßaufbau	13
2.2.2 Gefäßveränderungen	13
2.3 Das Herz-Kreislauf-System	15
2.3.1 Physiologie des Gefäßsystems	15
2.3.2 Allgemeine Gefäßmechanik	16
2.3.3 Hämodynamik	17
2.3.4 Das Hochdrucksystem	18
2.3.5 Der arterielle Blutdruck	22
2.3.6 Parameter zur Beschreibung der arteriellen Gefäßsteifigkeit	24
2.4 Arterielle Hypertonie	32
2.4.1 Definition und Epidemiologie	32
2.4.2 Medikamentöse Therapie der arteriellen Hypertonie – Wirkung der einzelnen Medikamente auf den zentralen Blutdruck	32
2.4.3 Definition von Normwerten für den zentralen systolischen und diastolischen Blutdruck	34
3. ZIELSETZUNG	35
4. MATERIAL UND METHODEN	36
4.1 Studie	36

4.1.1 Allgemeiner Studienablauf	36
4.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien	38
4.1.3 Studienziele	38
4.1.4 Definition des Outcomes	39
4.2 Erhebung der Baseline-Daten	40
4.3 Klinisch neurologische Untersuchung	41
4.4 Erhebung zentraler und peripherer Blutdruckparameter	42
4.4.1 Mobil-O-Graph	42
4.4.2 Durchführung der Pulswellenanalyse mit Hilfe des Mobil-O-Graphen	43
4.4.3 Verarbeitung der Daten der Pulswellenanalyse	45
4.5 Statistische Auswertung	48
5. ERGEBNISSE	49
5.1 Deskriptive Statistik	49
5.1.1 Beschreibung des Studienkollektivs	49
5.1.2 Pulswellenparameter zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung	50
5.1.3 Blutparameter zum Zeitpunkt des Schlaganfalls	51
5.1.4 Kardiovaskuläres Risikoprofil	51
5.1.5 Genese des Schlaganfalls	52
5.1.6 Verteilung NIHSS zum Zeitpunkt des Schlaganfalls und zur Baseline – Untersuchung	53
5.1.7 Therapie des akuten Schlaganfalls	54
5.1.8 Verteilung gutes frühfunktionelles Outcome versus schlechtes frühfunktionelles Outcome	54
5.2 Unterschiede in den Gruppen mit gutem frühfunktionellen Outcome versus schlechtes frühfunktionelles Outcome	55
5.2.1 Vergleich der Gruppen mit gutem frühfunktionellen Outcome hinsichtlich der Basisparameter	55
5.2.2 Vergleich der Gruppen hinsichtlich NIHSS zum Zeitpunkt des Schlaganfalls und zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung	57
5.2.3 Vergleich der Gruppen mit gutem frühfunktionellen Outcome hinsichtlich der Pulswellenparameter	57
5.2.4 T-Test für unabhängige Stichproben in Untergruppen	59
5.3 Korrelation zwischen Pulswellenparametern, Blutparametern und frühfunktionellem Outcome nach einem akuten Schlaganfall	67
5.3.1 Korrelationsanalyse für das gesamte Studienkollektiv	67
5.3.2 Korrelationsanalyse für die Untergruppe „Ausschluss kardioembolische Genese“	69

5.4. Univariate Analyse von Einflussfaktoren für das frühfunktionelle Outcome nach einem Schlaganfall	70
5.4.1 Univariate Analyse für das gesamte Studienkollektiv	70
5.4.2 Univariate für die Untergruppe „Ausschluss kardioembolische Genese“	71
5.5 Multivariate Analyse: Binäre logistische Regressionsanalyse.....	72
5.5.1 Binäre logistische Regressionsanalyse für das gesamte Studienkollektiv.....	72
5.5.2 Binäre logistische Regressionsanalyse in den Untergruppen.....	77
6. DISKUSSION	78
7. ZUSAMMENFASSUNG	86
7.1 Zusammenfassung	86
7.2 Summary	88
8. ANHANG	90
8.1 Literaturverzeichnis.....	90
8.2 Abbildungsverzeichnis.....	99
8.3 Tabellenverzeichnis.....	100
8.4 Bildverzeichnis	102
8.5 Studienmaterial.....	103
8.5.1 Studienprotokoll.....	103
8.5.2 Patientenblatt.....	123
DANKSAGUNG	127

Abkürzungsverzeichnis

ABPM	ambulatory blood pressure monitoring
Alx	Augmentationsindex
Alx@75	Augmentationsindex auf Herzfrequenz gemittelt
AP	Augmentationsdruck
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
BMI	body mass index
CKD	chronic kidney disease
CRP	C-reaktive Protein
HAST	Harnstoff
HDL	high density lipoprotein
Hf	Herzfrequenz (Schläge/min)
IMSE	Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie, TU München
IMT	intima-media-thickness (Intima-Media-Dicke der A. carotis)
INR	International Normalized Ratio
i.v.	intravenös
K	Kalium
KHK	koronare Herzerkrankung
LDL	low density lipoprotein
MAD	Arterielle Mitteldruck (mmHg)
MRS	modifizierte Rankin-Skala
Na	Natrium
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
pDBD	peripherer diastolischer Blutdruck (mmHg)
pPD	peripherer Pulsdruck (mmHg)
pSBD	peripherer systolischer Blutdruck (mmHg)
PWV	puls wave velocity (Pulswellengeschwindigkeit)
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
TUM	Technische Universität München
zDBD	zentraler diastolischer Blutdruck (mmHg)

zPD zentraler Pulsdruck; Blutdruckamplitude (mmHg)
zSBD zentraler systolischer Blutdruck (mmHg)

1. Einleitung

Der akute Schlaganfall hat in unserer Gesellschaft eine große Bedeutung. Weltweit stellt er die zweithäufigste Todesursache dar, ist der häufigste Grund für erworbene körperliche Behinderung und Pflegebedürftigkeit im Alter (Lozano et al., 2012; Murray et al., 2012). Zu den Folgen eines akuten Schlaganfalls zählen nicht nur körperliche und kognitive Einschränkungen. Oft leiden betroffene Menschen und auch deren Angehörige an erheblichen emotionalen und sozialen Belastungen. Hinzu kommen hohe finanzielle Belastungen um den gewohnten Lebensstandard und eine entsprechende Lebensqualität aufrechterhalten zu können.

Aber nicht nur für den Betroffenen, sondern auch für das Gesundheitssystem fallen hohe Kosten an. Auf Grund der zunehmenden Überalterung der Gesellschaft erwartet man in den nächsten Jahren eine zunehmende Inzidenz von Schlaganfällen und konsekutiv steigende Kosten für das Gesundheitssystem (Kolominsky-Rabas et al., 2006). Neben der Therapie des Schlaganfalls und der Rehabilitation nach einem Schlaganfall wird der Prävention und deren Einfluss auf das klinische und frühfunktionelle Outcome nach einem akuten Schlaganfalls eine besondere Relevanz zugesprochen.

Wesentliche Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse wie beispielsweise der akute Schlaganfall, sind die arterielle Hypertonie sowie die Pulswellengeschwindigkeit (Baulmann et al., 2013). In der Vergangenheit konnte mehrfach gezeigt werden, dass durch adäquate Behandlung der arteriellen Hypertonie das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse gesenkt werden konnte (Franz, 2002). Auch die Beeinflussung der Pulswellengeschwindigkeit, welche die Steifigkeit der Gefäße und folglich die Gefäßfunktion widerspiegelt, spielt hierbei eine wichtige Rolle. Neben der Pulswellengeschwindigkeit können auch weitere Pulswellenparameter wie der Pulsdruck, der Augmentationsdruck und der Augmentationsindex einen Einblick in die arterielle Gefäßfunktion geben (Baulmann et al., 2013). Zur Beschreibung der Gefäßfunktion kann auch der zentrale Blutdruck verwendet werden. Dieser hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. So konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter zentraler Blutdruck besser mit dem Risiko für künftige kardiovaskuläre Ereignisse korreliert als der brachiale Blutdruck (McEniery et al., 2014). Hat der zentrale Blutdruck auch einen entscheidenden Einfluss auf das frühfunktionelle Outcome und kann möglicherweise als „neuer“ Vorhersageparameter zur Risikostratifizierung und besseren Prävention des akuten Schlaganfalls verwendet werden?

Diese Frage gilt es in der folgenden Dissertationsarbeit zu klären.

2. Wissenschaftlicher Hintergrund

In den nachfolgenden Punkten wird auf die Definition, Klassifikation und Epidemiologie des Schlaganfalls sowie auf Score-Systeme zur Beschreibung des Outcomes nach einem Schlaganfall eingegangen. Zum besseren Verständnis der Entstehung eines Schlaganfalls werden in den später angeführten Gliederungspunkten auch die physiologischen und pathophysiologischen Vorgänge in den Gefäßen und des Herz-Kreislauf-Systems beschrieben.

2.1 Der akute Schlaganfall

2.1.1 Definition und Klassifikation

Nach der Definition der World Health Organisation (WHO) versteht man unter einem akuten Schlaganfall ein Krankheitsbild, bei dem klinische Zeichen einer fokalen oder generalisierten Störung von Gehirnfunktionen schnell bemerkbar werden. Diese klinischen Symptome halten für mindestens 24 Stunden an oder führen unmittelbar zum Versterben des Patienten (Aho et al., 1980). Ursachen dieses Krankheitsbildes sind meist vaskulärer Genese. Konsekutiv spricht man bei einem akuten Schlaganfall auch von einem akut einsetzenden fokal neurologischen Defizit, welches durch eine Durchblutungsstörung des Gehirns verursacht wird. Ätiologie einer fokalen Durchblutungsstörung des Gehirns kann einerseits eine Minderperfusion andererseits auch eine Blutung sein. Ursache einer globalen Durchblutungsstörung stellt zum Beispiel der Herzstillstand dar. Allgemein unterscheidet man zwischen ischämischen Schlaganfällen, spontanen intrazerebralen Blutungen, Subarachnoidalblutungen sowie Hirnvenen- und Sinusvenenthrombosen (Eschenfelder et al., 2006; Masuhr et al., 2013).

2.1.2 Epidemiologie und Inzidenz

Der Schlaganfall stellt in den westlichen Industrienationen, jedoch auch aufgrund des demographischen Wandels weltweit, eine wichtige Krankheitsidentität und eine große Herausforderung für die Gesellschaft dar. So steht er an zweiter Stelle der Todesursachen weltweit laut den Schätzungen der WHO. Zudem ist der Schlaganfall eine der häufigsten Ursachen für erworbene körperliche Behinderungen. Etwa 25% der Patienten, die einen akuten Schlaganfall überlebt haben, weisen drei Monate nach einem

Schlaganfall schwere Einschränkungen in Aktivitäten des täglichen Lebens auf (Heuschmann et al., 2010).

Die Häufigkeit des Schlaganfalls in der deutschen Bevölkerung kann anhand von Neuerkrankungsraten (Inzidenz) abgeschätzt werden. In Deutschland ereignen sich jährlich etwa 196 000 erstmalige Schlaganfälle (Stand 2008). Hinzu kommen Schlaganfälle bei Patienten, welche bereits früher einen Schlaganfall erlitten haben. Diese stellen ca. 1/5 der Schlaganfälle dar. So kam es 2008 insgesamt zu 262 425 Schlaganfällen (Heuschmann et al., 2010).

Die Wahrscheinlichkeit einen Schlaganfall zu erleiden nimmt mit dem Alter stetig zu. Über die Hälfte der Schlaganfälle erleiden Patienten, welche ein Alter von mehr als 75 Jahren aufweisen. Die Sterblichkeit des akuten Schlaganfalls nach drei Monaten liegt bei etwa 28% und bei fast 40% nach dem ersten Jahr (Kolominsky-Rabas & Heuschmann, 2002). In den letzten Jahren kam es zu einem deutlichen Rückgang der Mortalität des akuten Schlaganfalls in Deutschland. Vereinbar mit der zunehmenden Überalterung der Gesellschaft weisen dennoch viele epidemiologische Studien auf eine zunehmende Inzidenz des akuten Schlaganfalls in den kommenden Jahren hin (Heuschmann et al., 2010).

2.1.3 Die TOAST-Klassifikation

Es ist wichtig die verschiedenen Ursachen der Hauptarten der Schlaganfälle zu unterscheiden. Diese Unterscheidung hat besonders für die Mortalität, für die Pflegebedürftigkeit nach einem akuten Schlaganfall, aber auch für die Identifizierung von Risikofaktoren eine entscheidende Bedeutung. Um dieser Unterscheidung gerecht zu werden, wurde 1993 die TOAST-Klassifikation entwickelt.

Die meisten Schlaganfälle sind durch die cerebrale Ischämie bedingt. Nur 13% der akuten Schlaganfälle sind auf eine intrazerebrale Blutung zurückzuführen. Beim Rest der akuten Schlaganfallereignisse sind Subarachnoidalblutungen ursächlich oder werden nicht näher klassifiziert (Diederichs et al., 2011).

Die TOAST-Klassifikation ermöglicht, dass die cerebralen Ischämien in fünf Subtypen hinsichtlich ihrer Ätiologie unterteilt werden können. Der erste Subtyp ist die Makroangiopathie. Sie ist eine entscheidende Ursache für cerebrale Infarkte. Es wird von einer makroangiopathischen Ursache bei Vorliegen einer Thrombose oder einer Embolie bei einer mehr als 50%-igen Stenose oder eines Verschlusses großer hirnversorgender Gefäße gesprochen. Makroangiopathische Veränderungen sind in erster Linie durch

atherosklerotische Veränderungen in den Gefäßen bedingt. Typische Risikofaktoren sind die arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus sowie ein langjähriger Nikotinabusus (Adams et al., 1993).

Die zweite große Gruppe stellen Infarkte kardioembolischer Genese dar. Vorhofflimmern, künstliche Herzklappen, Endokarditiden oder angeborene Herzfehler, wie ein offenes Foramen ovale, können zu einer kardialen Thrombenbildung führen. Diese können wiederum abgelöst oder fortgeleitet werden und konsekutiv zu einem ischämischen cerebralen Geschehen führen (Adams et al., 1993).

Mikroangiopathische Infarkte umfassen die Gruppe von subkortikalen lakunären Infarkten. Ursächlich hierfür sind häufig die arterielle Hypertonie oder der Diabetes mellitus. Daneben gibt es noch die Gruppe anderer Ätiologie. Hier sind Ursachen wie Vasculitiden, Dissektionen und Gerinnungsstörungen beinhaltet (Adams et al., 1993).

Auch die intracerebralen Blutungen lassen sich unterteilen in typische und atypische Blutungen. Von typischen Blutungen spricht man, wenn die Blutung in „loco typico“, d.h. in Basalganglienregion, Kleinhirnregion oder im Thalamus auftritt. Der wichtigste Risikofaktor für typische Blutungen ist die arterielle Hypertonie. Alle Blutungen, die nicht in der typischen Lokalisation auftreten, bezeichnet man als atypische Blutungen (z.B. Metastasenblutungen, Kavernomblutungen etc.) (Masuhr et al., 2013).

2.1.4 Parameter zur Beschreibung des Outcomes nach einem akuten Schlaganfall

Zur Beschreibung des Outcomes nach einem akuten Schlaganfall dienen Score-Systeme, wie der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) oder der Modified Rankin Scale (MRS).

Der NIHSS ist ein Score-System, welches zur Beurteilung eines akuten Schlaganfalls im Rahmen einer neurologischen Untersuchung dient. Er dient der Früherkennung aber auch der frühen Verlaufsbeobachtung nach einem akuten Schlaganfall.

In der nachfolgenden Abbildung ist der detaillierte Untersuchungsablauf des Patienten dargestellt. In Folge dessen wird auf Punkte wie der Vigilanz und der Orientierung des Patienten sowie auf die Motorik und die Sensorik näher eingegangen. Insgesamt können 42 Punkte erreicht werden. Je höher die Punktzahl, desto ausgeprägter ist das Defizit nach einem Schlaganfall. Eine Indikation zur Lysetherapie besteht bei einer Punktzahl zwischen 6 und 22 Punkten (Brott et al., 1989; Spilker et al., 1997).

1a	Vigilanz	0 wach 1 benommen 2 somnolent 3 komatös
1b	Orientierung	<i>(Frage nach Monat und Alter)</i> 0 beide Fragen korrekt 1 eine Frage korrekt 2 keine Frage korrekt
1c	Befolgung von Aufforderungen	<i>(Aufforderung die Augen und die nicht paretische Hand zu öffnen und zu schließen)</i> 0 beide Aufforderungen werden richtig befolgt 1 nur eine Aufforderung wird richtig befolgt 2 keine Aufforderung wird richtig befolgt
2	Oculomotorik	0 normal 1 partielle Blickparese 2 forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese
3	Gesichtsfeld	0 normal 1 partielle Hemianopsie 2 komplette Hemianopsie 3 bilaterale Hemianopsie
4	Facialisparese	0 normal 1 gering 2 partiell 3 vollständig einseitig oder beidseits
5	Motorik der Arme <i>(getrennt für links und rechts)</i>	0 kein Absinken 1 Absinken 2 Anheben gegen Schwerkraft möglich 3 kein (aktives) Anheben gegen die Schwerkraft 4 keine Bewegung
6	Motorik der Beine <i>(getrennt für links und rechts)</i>	0 kein Absinken 1 Absinken 2 Anheben gegen Schwerkraft möglich 3 kein (aktives) Anheben gegen die Schwerkraft 4 keine Bewegung
7	Extremitäten- ataxie	0 fehlend 1 in einer Extremität 2 in zwei Extremitäten
8	Sensibilität	0 normal 1 leicht bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust 2 schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust
9	Sprache	0 normal 1 leichte bis mittelschwere Aphasie 2 schwere Aphasie 3 globale Aphasie
10	Dysarthrie	0 normal 1 leicht bis mittelschwer 2 schwer
11	Neglect	0 keine Abnormalität 1 partieller Neglect 2 kompletter Neglect

Abbildung 1. NIHSS modifiziert nach Brott et al. (Brott et al., 1989)

Ein weiteres Score-System zur Beschreibung der körperlichen Einschränkung ist der Modified Rankin Scale (MRS). Dieses erfasst das Ausmaß der körperlichen Einschränkung im längeren zeitlichen Intervall nach einem akuten Schlaganfall. Der MRS ist ein etabliertes Maß zur Beschreibung einer neurologischen Beeinträchtigung in klinischen Studien sowie im Rahmen von Qualitätssicherungen (Rankin, 1957). 1988 erfolgte eine Modifikation nach van Swieten, et al. (van Swieten et al., 1988). Diese Version wird seither verwendet.

In der Skala werden Punkte von 0 bis 6 vergeben. Der Bereich beschreibt Zustände von vollständiger körperlicher Gesundheit bis hin zum Tod in Folge des Apoplex (van Swieten et al., 1988).

Tabelle 1. Modified Rankin Scale modifiziert nach Bonita et al. (Bonita & Beaglehole, 1988; Rankin, 1957)

0	Keine Symptome
1	Keine relevante Beeinträchtigung. Kann trotz gewisser Symptome Alltagsaktivitäten verrichten
2	Leichte Beeinträchtigung. Kann ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt
3	Mittelschwere Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen
4	Höhergradige Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen
5	Schwere Behinderung. Bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe
6	Tod infolge des Apoplex

2.1.5 Einflussgrößen auf das Outcome nach einem akuten Schlaganfall

Die hohe Mortalität und Rate an Pflegebedürftigkeit nach einem akuten Schlaganfall unterstreichen die Wichtigkeit der Entwicklung von Maßnahmen zur Prävention sowie von prädiktiven Faktoren um Patienten mit einem besonders hohen Risiko für einen ungünstigen Krankheitsverlauf zu identifizieren. Wie bereits viele Studien zeigen konnten, hat die Behandlung auf spezialisierten Stationen, sogenannten „Stroke Units“, einen positiven Einfluss auf das Outcome nach einem Schlaganfall und verbessert dieses signifikant (Candelise et al., 2007). Als negative Prädiktoren für ein gutes Outcome nach einem akuten Schlaganfall konnten ein höheres Alter, die Größe des

geschädigten Hirnareals, eine initiale Bewusstlosigkeit, ein niedriger sozioökonomischer Status sowie eine Blaseninkontinenz identifiziert werden. Auch korrelieren der Blutzucker bei stationärer Aufnahme sowie das C-reaktive Protein mit dem Outcome nach einem akuten Schlaganfall (Diederichs et al., 2011; Spratt et al., 2003). Wenige dieser genannten Prädiktoren lassen sich beeinflussen und bieten folglich keinen richtigen therapeutischen Angriffspunkt. Daher ist es wichtig neue behandelbare Risikofaktoren für ein schlechtes klinisches Outcome nach einem Schlaganfall zu finden.

2.2 Gefäße

2.2.1 Der Gefäßaufbau

Die Gefäßwand von Arterien und Venen weist einen dreischichtigen Aufbau auf. Die innerste Schicht bildet die Intima (Tunica intima). Sie besteht von innen nach außen aus dem Endothel, der subendothelialen Schicht und der Membrana elastica interna, welche die Grenze zur zweiten Schicht, der Media (Tunica media), bildet. Die dritte und äußerste Schicht der Gefäßwand wird Externa (Tunica externa) oder Adventitia genannt (Arastéh et al., 2013).

2.2.2 Gefäßveränderungen

Unter Arteriosklerose versteht man einen Oberbegriff für eine Gruppe von Arterienerkrankungen, in dessen Folge es durch Verdickungen der Gefäßwand zu einer Zunahme der Steifigkeit der Gefäßwand mit einem konsekutiven Elastizitätsverlust sowie zu einer Einengung des Gefäßlumens kommt. Unter diesem Begriff werden drei unterschiedliche Krankheitsidentitäten zusammengefasst:

Die wichtigste Form stellt die Atherosklerose dar, welche auch oft synonym zur Arteriosklerose verwendet wird. Sie ist gekennzeichnet durch Lipideinlagerungen und durch die Bildung von fibrösen Plaques in der Intima (Böcker et al., 2012).

Die zweite Form ist die Mönckeberg-Mediasklerose. Hierbei kommt es zu spangennartigen Kalkablagerungen in der Media mittlerer Arterien.

Die dritte Form bezeichnet man als Arteriolosklerose- oder -hyalinose. Sie betrifft kleinere Arterien und Arteriolen und ist mit arterieller Hypertonie und dem Diabetes mellitus assoziiert (Böcker et al., 2012).

2.2.2.1 Atherosklerose

Ursächlich für die Entstehung der Atherosklerose ist eine entzündliche Reaktion der Gefäßwand durch oxidiertes LDL-Cholesterin. Es kommt konsekutiv zu Ablagerungen von Lipiden, Zelldetritus sowie Kalzium in der innersten Gefäßwandschicht, der Intima. Gleichzeitig führt dies zu einer Proliferation des umliegenden Bindegewebes. Die Folge dieser Veränderungen ist die Plaquebildung, welche wiederum mit einer Einengung des Gefäßlumens und einem Remodeling der Gefäße einhergeht. Betroffen sind große und mittlere Arterien vom muskulären Typ (Arastéh et al., 2013).

2.2.2.2 Pathogenese der Atherosklerose

Zu Beginn kommt es zu einer Anreicherung von LDL-Cholesterin in der Intima. Die Oxidation dieses abgelagerten LDL-Cholesterins initiiert eine lokale inflammatorische Antwort, welche zur Einwanderung von Monozyten und zur Phagozytose von LDL-Cholesterin führt. Dadurch entstehen Schaumzellen. Sie sind durch fein verteilte Fetttröpfchen im Zytoplasma charakterisiert. Makroskopisch sieht man „fatty streaks“ oder auch streifige subendotheliale Fettablagerungen genannt. Bevorzugte Orte für diese Veränderungen sind in erster Linie Gefäßverzweigungen oder Lokalisationen mit Änderung des Gefäßdurchmessers.

Durch die stetige Akkumulation von LDL-Cholesterin und der Reaktion des Bindegewebes, kommt es zu einem Untergang der Makrophagen und folglich zu einer Freisetzung von Fett. Es entstehen Fett- oder Nekrosekerne in der Intima. Zudem setzen die Schaumzellen Mediatoren frei, welche eine Wanderung der glatten Muskelzellen aus der Tunica media in die Tunica intima bedingen. Diese produzieren anschließend vermehrt extrazelluläre Matrix, welche zwischen dem Endothel und dem Fettkern eingebaut wird. In der Folge kommt es zur Entstehung von atherosklerotischen Plaques.

Über dies kann es zur Einsprossung von Gefäßen in die Plaques sowie zu Kalkablagerungen auf den Plaques kommen. Endothelarrosionen führen zu einer Aktivierung der Gerinnung und einer Mikrothrombosierung. Diese Veränderungen gehen mit einer Zunahme des Außendurchmessers der Gefäße einher. Folgen dieser Gefäßveränderungen sind der chronische arterielle Verschluss sowie eine zunehmende Gefäßsteifigkeit. Zudem kann es aufgrund von Plaquerupturen zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems mit einem akuten thrombotischen Verschluss oder einer Fortleitung von Thromben kommen (Arastéh et al., 2013).

2.2.2.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die wichtigsten Risikofaktoren zur Entstehung von atherosklerotischen Veränderungen sind die arterielle Hypertonie, die Hyperlipidämie, der Nikotinabusus, der Diabetes mellitus, das Alter sowie das männliche Geschlecht. Weitere Risikofaktoren stellen Adipositas, Hyperurikämie, Stress, Bewegungsmangel, hormonelle Faktoren sowie die familiäre Prädisposition dar (Böcker et al., 2012).

2.3 Das Herz-Kreislauf-System

Die Blutgefäße sind zentraler Bestandteil des Herz-Kreislauf-Systems, dessen entscheidende Aufgabe es ist, die verschiedenen Organe des Körpers mit Sauerstoff und Substraten des Stoffwechsels entsprechend ihres Bedarfs zu versorgen. Eine weitere Aufgabe besteht auch darin Kohlenstoffdioxid und viele weitere Stoffwechselprodukte abzutransportieren. Der Transport dieser Stoffwechselprodukte geschieht über das Blut. Dabei fließt das Blut vom Herzen über die Aorta, die Arterien (Leitarterien) und Arteriolen (Widerstandsgefäße) in die Kapillaren (Austauschgefäße). In den Kapillaren und den nachgeschalteten postkapillären Venolen findet die Mikrozirkulation, d.h. der Stoffaustausch zwischen Gewebe und Blut, statt. Über die Venen (Kapazitätsgefäße) gelangt das Blut zum Herzen zurück. Der Druck, der benötigt wird, um diese Zirkulation aufrecht zu erhalten, wird vom Herzen erzeugt. Die Arterien stellen das Verteilersystem dar. Hier herrschen hohe Drücke, mit dessen Hilfe das Blut auf die entsprechenden Organe verteilt werden kann. Die Arteriolen stellen die Widerstandsgefäße dar. Je nach Weite der Arteriolen kann der Strömungswiderstand und dadurch das ankommende Blutvolumen im Gewebe verändert werden. Hier wird der Druck gesenkt, sodass in den folgenden Gefäßabschnitten ein niedrigerer Druck vorliegt. Die unterschiedlichen Strömungswiderstände in den einzelnen Organen sind entscheidend für die Verteilung des Blutvolumens (Speckmann et al., 2008).

2.3.1 Physiologie des Gefäßsystems

Wie im vorangehenden Abschnitt angedeutet, fließt das Blut durch unser Kreislaufsystem entlang eines Druckgradienten, welcher durch den Perfusionsdruck aufrechterhalten wird. Wie schnell das Blutvolumen pro Zeiteinheit (Stromstärke) durch unser Kreislaufsystem fließt, hängt auch vom totalen peripheren Widerstand und vom Strömungswiderstand des Gefäßsystems ab. Erzeugt wird der Druckgradient vom Herzen. Er beträgt etwa 100 mmHg (Speckmann et al., 2008).

Das Herz-Kreislauf-System unterteilt sich je nach den dort vorherrschenden Drücken in ein Hoch- und Niederdrucksystem. Zum Hochdrucksystem werden der linke Ventrikel während der Systole, die Aorta, die Arterien sowie die Arteriolen gezählt. Das Niederdrucksystem wird vom linken Ventrikel während der Diastole, dem rechten Ventrikel, den Venen sowie dem gesamten Lungenkreislauf gebildet. Verbunden werden

Hoch- und Niederdrucksystem durch Arteriolen, Kapillaren, Venolen und Lymphgefäße (Speckmann et al., 2008).

2.3.2 Allgemeine Gefäßmechanik

Durch seine Pumptätigkeit erzeugt das Herz einen hydrodynamischen Druck. Dieser führt zu einer Dehnung der Gefäßwände. Diesem Druck wirkt ein hydrostatischer, niedrigerer Druck in den Geweben entgegen. Die Differenz aus hydrodynamischem (P_i) und hydrostatischem Druck (P_a) nennt man transmuraler Druck (P_t). Dieser führt zu einer Erweiterung des Gefäßlumens. Die Wandspannung ist dem transmuralen Druck entgegengesetzt und bewirkt eine Verkleinerung des Gefäßlumens. Bei gleichbleibendem Gefäßradius (r) besteht ein Gleichgewicht zwischen transmuraler Druck und der Wandspannung. Die Lage des Gleichgewichtes ist auch von der Wanddicke des Gefäßes (d) abhängig. Mit Hilfe des Laplace-Gesetzes wird dieser Zusammenhang näher beschrieben:

$$T = \frac{(P_t \times r)}{d}$$

Bei zunehmendem Durchmesser des Gefäßes nimmt bei gleichbleibendem transmuralen Druck die Wandspannung zu (Speckmann et al., 2008).

Eine weitere wichtige Größe in diesem Zusammenhang stellt die Compliance dar. Die Compliance (C) beschreibt die Dehnbarkeit von Hohlorganen. Sie ist der Quotient aus Volumenänderung (ΔV) und Änderung des Druckes (ΔP).

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P}$$

Die Compliance der Gefäße ist in Abhängigkeit der Art der Gefäße unterschiedlich. So haben zum Beispiel Venen eine höhere Compliance als Arterien (Speckmann et al., 2008).

2.3.3 Hämodynamik

2.3.3.1 Stromstärke und Strömungsgeschwindigkeit

Das Herzzeitvolumen des Menschen beträgt etwa 5 l/min (Stromstärke). Dieses Blutvolumen fließt pro Minute nacheinander durch alle Abschnitte des Herzkreislaufsystems. Mit welcher Geschwindigkeit das Blut durch die einzelnen Gefäßabschnitte fließt, ist vom Gefäßdurchmesser der einzelnen Gefäßabschnitte abhängig. Diese Geschwindigkeit wird auch als Strömungsgeschwindigkeit bezeichnet. In Gefäßabschnitten mit kleinem Gefäßdurchmesser, wie den Kapillaren, fließt das Blut deutlich langsamer. Die mittlere Strömungsgeschwindigkeit hier beträgt etwa 0,03 cm/s. Dadurch ist ein adäquater Stoffaustausch gewährleistet. In Gefäßen mit größerem Gefäßdurchmesser, wie der Aorta, fließt das Blut deutlich schneller. Die mittlere Strömungsgeschwindigkeit beträgt hier etwa 20 cm/s (Speckmann et al., 2008).

2.3.3.1. Ohm'sches Gesetz

Die Durchblutung eines Organs (S) ist vom Perfusionsdruck und dem Strömungswiderstand (R) abhängig. Hier gilt das Ohm'sche Gesetz:

$$S = \frac{\Delta P}{R}$$

Der mittlere Druck in der Aorta liegt bei etwa 100 mmHg. Der zentrale Venendruck hingegen liegt bei etwa 3 mmHg. Hieraus ergibt sich ein Perfusionsdruck von etwa 97 mmHg als Differenz zwischen beiden Drücken. Der totale periphere Widerstand lässt sich somit folgendermaßen definieren (Speckmann et al., 2008):

$$R = \frac{\Delta P}{S}$$

2.3.4 Das Hochdrucksystem

2.3.4.1 Komponenten des Hochdrucksystems

Wie bereits erwähnt, kann das Herz-Kreislaufsystem in ein Hoch- und Niederdrucksystem unterteilt werden. Entscheidende Komponenten des Hochdrucksystems sind der linke Ventrikel während der Systole, die Aorta, die Arterien sowie die Arteriolen. Nur etwa 15% des Blutvolumens sind im Hochdrucksystem enthalten. Innerhalb des arteriellen Systems kann man zwischen Gefäßen mit einer großen Compliance und einer geringen Compliance unterscheiden. Eine wichtige Komponente hierbei ist der Anteil an Elastin in der Gefäßwand (Speckmann et al., 2008).

Ein Beispiel hierfür stellt die Aorta dar, die einen hohen Anteil an Elastin in ihrer Gefäßwand aufweist und konsekutiv mit einer großen Compliance verbunden ist. Dahingegen weisen die kleineren Arterien einen geringen Anteil an Elastin in ihrer Gefäßwand auf. Sie haben jedoch einen hohen Anteil an glatter Muskulatur in ihrer Gefäßwand. Dies führt zu einer geringeren Compliance (Speckmann et al., 2008).

2.3.4.2 Die Windkesselfunktion

Unter der Windkesselfunktion versteht man die Eigenschaft von Aorta und den großen Arterien den diskontinuierlichen Blutstrom in einen kontinuierlichen Blutstrom zu verwandeln. Dabei verhält sich die Aorta wie ein Windkessel. Das in der Systole ausgeworfene Blut führt zu einer Dehnung der elastischen Fasern der Aorta. Dadurch kommt es zunächst zu einer Speicherung etwa der Hälfte des Schlagvolumens in der erweiterten Aorta. Diese Dehnung während der Systole ist durch den hohen Strömungswiderstand in den Arteriolen sowie den Klappenschluss der Aortenklappe am Ende der Systole möglich (Speckmann et al., 2008).

Die andere Hälfte des Schlagvolumens wird in die Peripherie weitergeleitet. Während der Diastole kommt es durch die Rückstellkräfte der elastischen Fasern wieder zu einer Verkleinerung des Gefäßlumens. Das gespeicherte Blutvolumen wird so fortgeleitet. Die Windkesselfunktion der Aorta und der großen Arterien bewirkt, dass die Amplituden (maximaler Ausschlag) von Druckpuls und Strömungspuls gedämpft werden (Speckmann et al., 2008).

2.3.4.3 Druckpuls und Strompuls

Mit jeder Herzaktion kommt es zum Auswurf des Schlagvolumens. Diese rhythmische Pumpleistung des Herzens führt zur Bildung von Pulswellen in den nachgeschalteten Gefäßen. Diese setzen sich in Richtung der Kapillaren fort. An Aufzweigungen von Gefäßen oder an Stellen, an denen sich der Querschnitt, die Wanddicke oder die Elastizität von Gefäßen ändern, kommt es zu einer Veränderung des Wellenwiderstandes und folglich zu einer Reflexion der Pulswelle. Der Druckpuls beschreibt die rhythmischen Schwankungen des Blutdruckes. Der zeitliche Verlauf der Blutströmung wird durch den Strompuls ausgedrückt. Bei der Fortleitung der Pulswellen kommt es zu einer Überlagerung der Wellen in entgegengesetzter Richtung. Dies führt dazu, dass sich Drücke von laufender und reflektierter Welle peripherwärts addieren, wohingegen sich Stromstärken subtrahieren. Dies bedeutet, dass der Druckpuls in der Peripherie zunimmt, während der Strompuls in der Peripherie abnimmt (Huppelsberg & Walter, 2013).

2.3.4.3.1 Druckpuls

Der Druckpuls entsteht, wenn der Druck in der Aorta in der Systole schnell von diastolischen auf systolische Werte steigt. Der Druck schwankt kontinuierlich in der Aorta. Es können Werte bis zu 120 mmHg während der Systole und 80 mmHg während der Diastole erreicht werden. Somit beträgt der Druckanstieg etwa 40 mmHg. Der Druckpuls hat einen charakteristischen Verlauf, welcher sich jedoch in den einzelnen Abschnitten des arteriellen Gefäßsystems ändert. Dieser Verlauf wird in Abbildung 2. veranschaulicht (Huppelsberg & Walter, 2013).

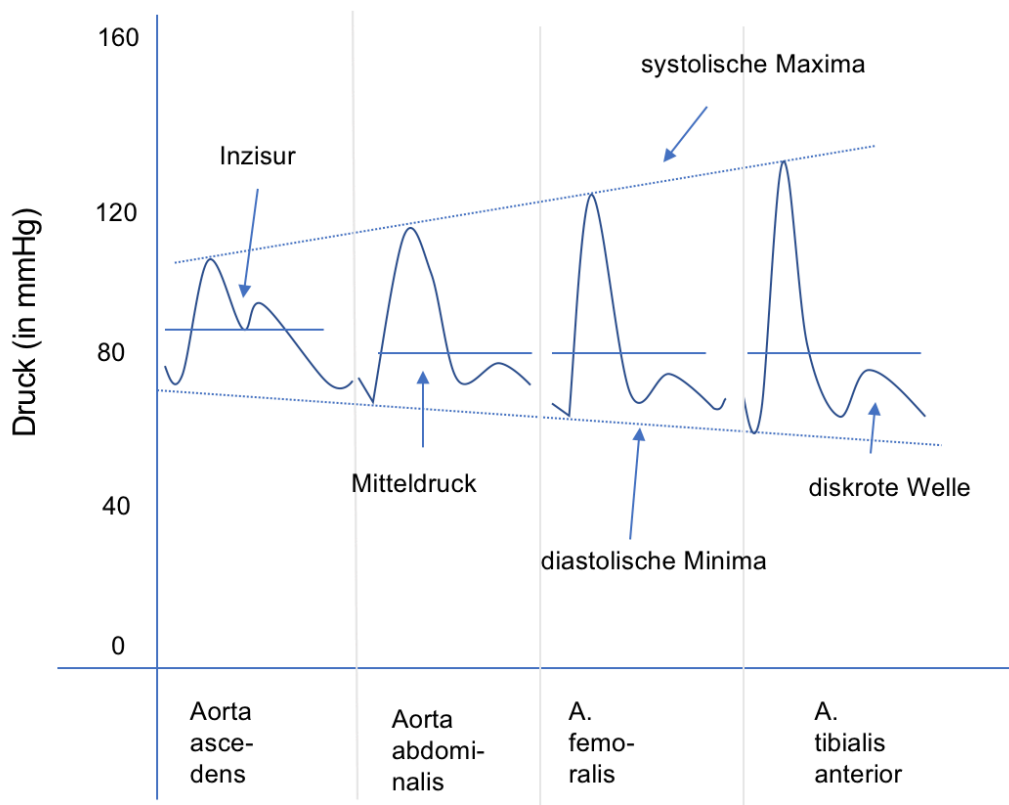


Abbildung 2. Änderungen des Druckpuls (modifiziert nach Huppelsberg et. al. (Huppelsberg & Walter, 2013))

Am Ende der Austreibungsphase kommt es zu einem kurzen Rückstrom des Blutes in Richtung der sich schließenden Taschenklappen. Dieser Rückstrom verursacht eine Inzisierung in der Druckpulskurve und markiert den Übergang von Diastole zu Systole in der Druckpulskurve. Aufgrund der elastischen Dämpfung in der Aorta kommt es zu einer schnellen Abschwächung, sodass die Inzisierung in den Druckpulskurven der weiter

peripher gelegenen Gefäßen nicht mehr nachweisbar ist (Huppelsberg & Walter, 2013).

Je weiter vom Herzen entfernt, desto größer wird die Amplitude des Druckpulses in den großen Arterien vom Muskeltyp. In den noch weiter peripher liegenden Arterien nimmt die Amplitude jedoch deutlich ab. Dieser Druckverlauf wird in Abbildung 2. veranschaulicht. Wie auch in Abbildung 2. dargestellt, lässt sich in den weiter peripher gelegenen Arterien, insbesondere der A. tibialis anterior, eine zweigipflige Welle erkennen. Diesen zweiten Gipfel der Druckpulskurve bezeichnet man als diskrote Welle. Sie kommt dadurch zustande, dass die Druckwelle zunächst reflektiert wird und zum Herzen zurückläuft. Daraus resultiert eine Überhöhung der ursprünglichen Druckkurve (Huppelsberg & Walter, 2013).

2.3.4.3.2 Stropuls

Der Stropuls charakterisiert den zeitlichen Verlauf des Blutflusses. Wichtige Parameter zur Beschreibung des Stropulses sind Strömungsgeschwindigkeit und Stromstärke. Diese beiden Parameter sind direkt proportional zueinander. Es besteht folgender Zusammenhang:

$$\text{Stromstärke} = \text{Strömungsgeschwindigkeit} \times \text{Gefäßquerschnitt}$$

Der Stropuls entsteht ebenfalls durch den rhythmischen Auswurf von Blut aus dem Herzen während der Systole in die Aorta. Hierbei steigt die Stromstärke kurzfristig auf 600 ml/s bzw. die Strömungsgeschwindigkeit auf 150 cm/s. Stropuls und Strömungsgeschwindigkeit nehmen in Richtung der Peripherie ab. Der schematische Verlauf der Änderungen im arteriellen System wird in Abbildung 3. gezeigt (Huppelsberg & Walter, 2013; Speckmann et al., 2008).

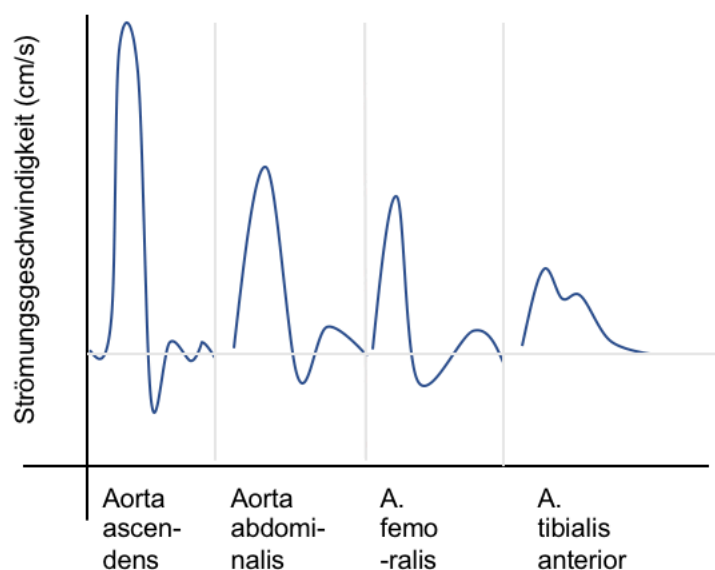


Abbildung 3. Änderungen des Stropulses im arteriellen System (modifiziert nach Huppelsberg et al. (Huppelsberg & Walter, 2013))

2.3.5 Der arterielle Blutdruck

Der Blutdruck lässt sich unterteilen in systolischen Blutdruck (SBP), diastolischen Blutdruck (DBP) sowie arteriellen Mitteldruck (MAD). Die Höhe des Blutdrucks liegt bei gesunden Erwachsenen im Bereich von 100-140 mmHg systolisch sowie 60-90 mmHg

diastolisch. Prinzipiell hängt die Höhe des Blutdrucks vom Herzzeitvolumen und dem totalen peripheren Widerstand ab (Huppelsberg & Walter, 2013).

Allgemein gilt:

$$\text{Herzzeitvolumen} = \frac{\text{arterieller Mitteldruck}}{\text{totaler peripherer Widerstand}}$$

Die Pulscurve des arteriellen Blutdrucks lässt sich durch die zeitliche Abfolge von Systole und Diastole des linken Ventrikels beschreiben. Die Abbildung 4. beschreibt den Verlauf der Pulswelle (Weber et al., 2008).

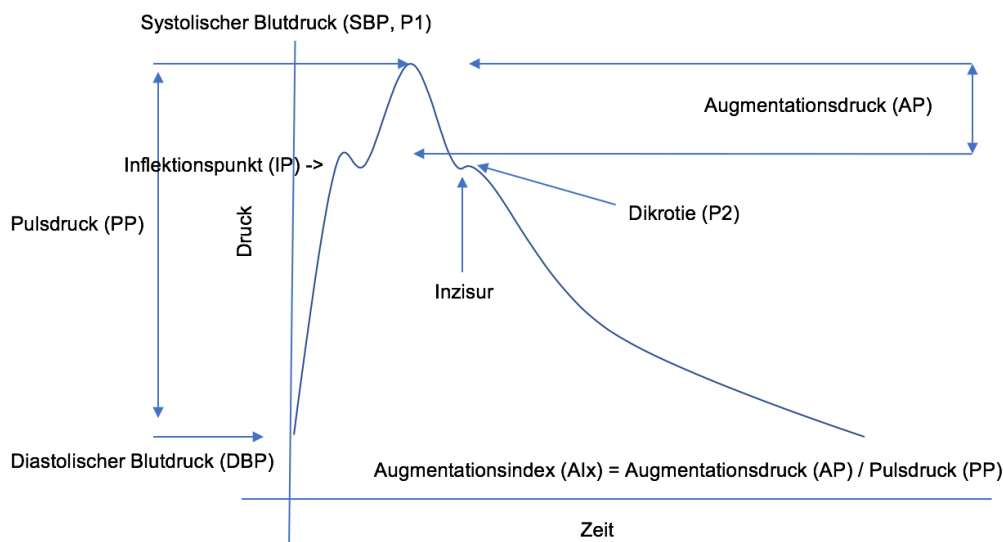


Abbildung 4. Darstellung der Pulswellenkurve (modifiziert nach Weber et al. (Weber et al., 2008))

Zunächst kommt es zu einem raschen Druckanstieg innerhalb der Aorta durch Auswurf des Schlagvolumens bis zu einem Druckmaximum (SBP, P1). Im Anschluss daran schließt sich die Inzisur an. Diese kommt durch eine Strömungsumkehr unmittelbar vor dem Schluss der Aortenklappe zustande. Anschließend kommt es nach einem zweiten kleinen Druckanstieg (Dikrotie, P2), welcher durch die Reflexion der Druckwelle in der Kreislaufperipherie verursacht wird. Danach fällt der Druck infolge des Abfließens des Blutes aus dem arteriellen Windkessel auf ein Minimum ab (DBP). Die Differenz aus systolischem und diastolischem Blutdruck bezeichnet man als Blutdruckamplitude oder Pulsdruck. Eine weitere wichtige Größe ist der arterielle Mitteldruck.

Hierbei handelt es sich um den Druck, der sich über die Zeit gemittelt ergibt. Dabei handelt es sich nicht um einen Mittelwert aus systolischem und diastolischem Blutdruck, sondern um den durchschnittlichen über die Zeit ermittelten Druck, welcher im Wesentlichen konstant bleibt (Pape et al., 2014).

Insbesondere Blutdruckamplitude und systolischer Blutdruck stellen die „pulsatilen“ Elemente des Blutdrucks dar und haben in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos erlangt (Weber, 2010).

Der Druck in der Aorta hängt entscheidend von der Größe des Schlagvolumens sowie vom totalen peripheren Widerstand ab. Ein erhöhtes Schlagvolumen führt zu einer Zunahme des Pulsdrucks sowie des systolischen Blutdrucks. Der diastolische Blutdruck bleibt hier nahezu konstant. Eine Erhöhung des totalen peripheren Widerstandes jedoch führt zu einer Erhöhung sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks. Beeinflussende Faktoren des arteriellen Blutdrucks sind neben der Höhe des linksventrikulären Schlagvolumens und des totalen peripheren Widerstandes auch die Elastizität der Aorta sowie der Zeitpunkt und das Ausmaß der Pulswellenreflexion. Als Maß für die Dehnbarkeit der Aorta kann die Pulswellengeschwindigkeit herangezogen werden. Zur Beschreibung des Zeitpunkts und des Ausmaßes der Pulswellenreflexion können der Augmentationsindex (AIx) und der Augmentationsdruck (AP) verwendet werden (Weber, 2010).

Auf diese Parameter soll im Folgenden noch näher eingegangen werden.

2.3.6 Parameter zur Beschreibung der arteriellen Gefäßsteifigkeit

In den letzten Jahren hat der Begriff der „Arteriellen Gefäßsteifigkeit“ zunehmend an Bedeutung gewonnen. Sie stellt einen Oberbegriff für strukturelle und funktionelle Eigenschaften von Gefäßen dar. Oft werden dabei Begriffe wie Arteriosklerose, Verkalkungen von Gefäßen oder biologisches Gefäßalter synonym verwendet. Im Gegensatz zur Gefäßsteifigkeit steht die Elastizität, d.h. die Dehnbarkeit von Gefäßen, welche mithilfe der Compliance beschrieben wird.

Die Pulswellengeschwindigkeit stellt ein direktes Maß zur Beschreibung der arteriellen Gefäßsteifigkeit dar, während das Ausmaß der Pulswellenreflexion einen indirekten Parameter der Gefäßsteifigkeit darstellt. In den letzten Jahren wurden gut validierte nichtinvasive Methoden zur Messung der Arteriellen Gefäßsteifigkeit entwickelt. Viele Methoden beruhen auf einer modifizierten Oberarmblutdruckmessung, bei welcher

Pulswellen oszillometrisch aufgezeichnet und mit Hilfe spezieller Software-Programme analysiert werden können (Baulmann et al., 2013).

Im Folgenden wird auf die Analyse der Pulswelle und ihrer Parameter weiter eingegangen.

2.3.6.1 Prinzip der Pulswellenanalyse und Methoden der Pulswellenanalyse

Das Prinzip der Pulswellenanalyse ist auf den Franzosen Étienne-Jules Marey zurückzuführen. Er entwickelte 1860 ein Gerät zur direkten arteriellen Aufzeichnung der Pulswelle, den sogenannten Sphygmographen. Dabei wird die Pulswellenanalyse nach folgendem Prinzip durchgeführt: Es erfolgt die Platzierung eines Druckabnehmers über der A. radialis. Die dort gemessenen pulsatischen Druckschwankungen werden an einen Transducer weitergeleitet. Dieser visualisiert sie anschließend auf einer Schreibunterlage. Nach der Messung wird eine computergestützte Pulswellenanalyse vorgenommen. Hier werden anhand charakteristischer Druckpunkte der Pulswelle der Augmentationsindex und der Augmentationsdruck nach Kalibration mit dem Brachialisblutdruck berechnet. Seit den 1990iger Jahren erfolgt nach diesem Prinzip die Messung der Pulswelle mithilfe des SphygmoCor (Baulmann et al., 2010).

Über dies kann auch die periphere Pulscurve zur Pulswellenanalyse genutzt werden. Bei dieser Methode werden die Blutdruckkurven durch oszillometrische Messung des Oberarmblutdrucks mit Hilfe spezieller Blutdruckmanschetten gemessen. Ein Beispiel hierfür ist der Arteriograph. Ein weiteres Gerät zur Pulswellenanalyse ist der Mobil-O-Graph. Mit der ARC-Solver-Software werden oszillometrisch gemessene Oberarm-pulscurven über 24 Stunden analysiert und gleichzeitig eine 24-Stunden-Blutdruckmessung durchgeführt (Baulmann et al., 2010).

In den letzten Jahren konnte die gute prognostische Aussagekraft der Pulswellenanalyse belegt werden. Sie gilt als anerkannte Methode zur Erkennung von Gefäßalterung, Erkrankungen des Gefäßsystems sowie einer erhöhten linksventrikulären Nachlast (Wassertheurer et al., 2010).

2.3.6.2 Zentraler und peripher Blutdruck

Wie schon seit vielen Jahren bekannt, stellt der Bluthochdruck eine führende Ursache für erhöhte Mortalität und Morbidität weltweit dar. Daher ist die Messung des arteriellen Blutdrucks im klinischen Alltag fest verankert. Des Weiteren ist allgemein bekannt,

dass eine Senkung des Bluthochdrucks zu einer Verminderung des kardiovaskulären Risikos führt. Aufgrund der besseren Praktikabilität erfolgt die Messung des Blutdrucks in der Regel am Oberarm über der A. brachialis. Hierbei erfolgt die Messung des peripheren Blutdrucks. In den letzten Jahren hat jedoch der zentrale, oder auch aortal genannte, Blutdruck immer mehr an Bedeutung erlangt. So konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter zentraler Blutdruck besser mit dem Risiko für künftige kardiovaskuläre Ereignisse korreliert als der brachiale Blutdruck. Ein Grund hierfür ist insbesondere die nähere Lage zu lebenswichtigen Organen wie dem Herzen, der Niere sowie den hirnersorgenden Arterien. Zudem wird der zentrale Blutdruck mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Karotisstenosen sowie einer linksventrikulären Hypertrophie im Gegensatz zum peripheren Blutdruck in Verbindung gebracht (McEniery et al., 2014).

Die Pulswellenkurve verändert sich kontinuierlich von der Aorta nach peripher. Während der diastolische Blutdruck und der mittlere arterielle Blutdruck relativ konstant sind, lässt sich ein bis zu 40 mmHg höherer systolischer Blutdruck in der A. brachialis als in der Aorta messen. Die Zunahme des systolischen Blutdrucks und des Pulsdruckes von zentral nach peripher bezeichnet man als Pulsdruckamplifikation. Ursächlich hierfür sind einerseits die Zunahme der Gefäßsteifigkeit von zentral nach peripher, sowie andererseits die Pulswellenreflektion (McEniery et al., 2014).

2.3.6.3 Augmentation – positive und negative Augmentation

Wie bereits in den vorhergehenden Abschnitten beschrieben, gehen Orte der Impedanzänderung, wie Gefäßaufzweigungen oder Übergänge von kleinen Arterien zu Arteriolen mit einer Reflexion der Pulswelle einher (McEniery et al., 2014).

Dies führt zu einer Erhöhung des aortalen Blutdrucks. Dieses Phänomen bezeichnet man als Augmentation. Es kann zwischen negativer und positiver Augmentation unterschieden werden. Die Abbildungen 5. und 6. zeigen den schematischen Verlauf der jeweiligen Pulswellenkurven (Nurnberger et al., 2004).

Je früher die reflektierende Pulswelle auf die primäre Pulswelle fällt, desto höher wird der zweite Gipfel (P2) der Pulscurve. Der zweite Gipfel der Pulscurve stellt die Überlagerung aus primärer und reflektierter Pulswelle dar (Nurnberger et al., 2004)

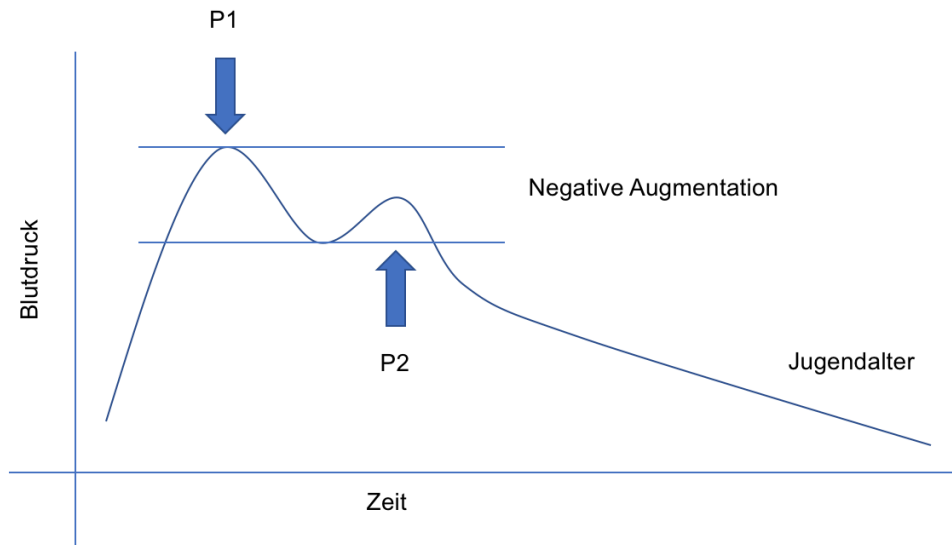


Abbildung 5. negative Augmentation (modifiziert nach Nurnberger et al. (Nurnberger et al., 2004))

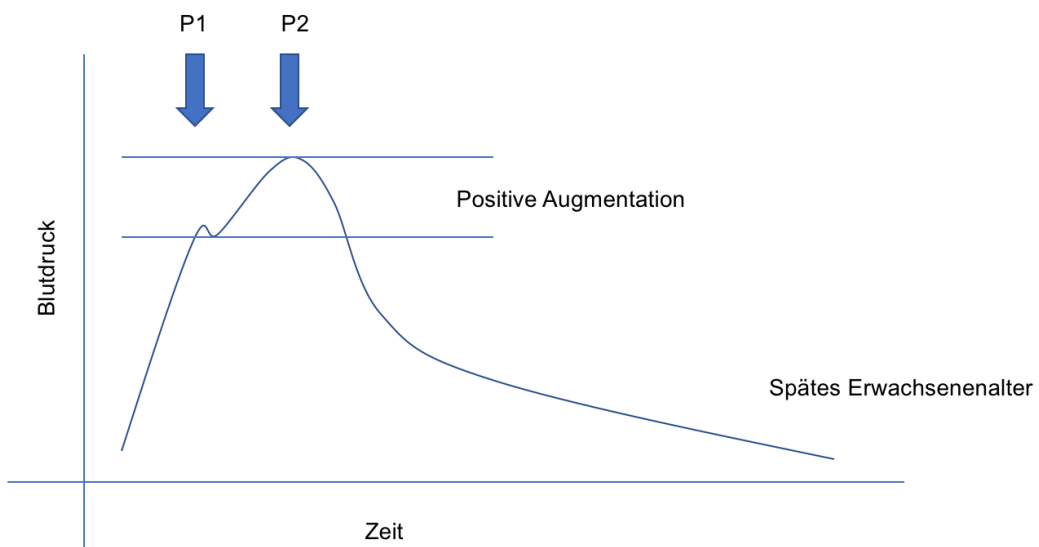


Abbildung 6. positive Augmentation (modifiziert nach Nurnberger et al. (Nurnberger et al., 2004))

Die reflektierte Welle wandert mit der Pulswellengeschwindigkeit von peripher nach zentral. Bei jungen gesunden Erwachsenen erreicht die reflektierte Druckwelle die aufsteigende Aorta während der Diastole. Dadurch kommt es zu einer Erhöhung des diastolischen Blutdrucks. Dies bewirkt eine verbesserte Koronarperfusion (Weber, 2010). In der Pulscurve stellt sich der zweite Gipfel (P2) niedriger als der erste Gipfel (P1) dar. Man spricht hier auch von negativer Augmentation (Nurnberger et al., 2004). Bei älteren Erwachsenen ist bei zunehmender Gefäßsteifigkeit die Pulswellengeschwindigkeit häufig erhöht. Konsekutiv erreicht die reflektierte Pulswelle die

ascendierende Aorta schon in der Systole. Dadurch kommt es zu einer Zunahme des systolischen Blutdrucks und folglich auch der kardialen Nachlast. Der diastolische Blutdruck wird jedoch niedriger (Weber, 2010). In der Pulscurve zeigt sich diese Beobachtung in Form einer Erhöhung des zweiten Gipfels (P2). Es kommt folglich zur positiven Augmentation (Nurnberger et al., 2004).

2.3.6.4 Augmentationsindex und Augmentationsdruck

Wie bereits erwähnt, eignen sich der Augmentationsindex sowie der Augmentationsdruck zur Beschreibung des Zeitpunktes und des Ausmaßes der Pulswellenreflexion. Das Erreichen der reflektierten Pulswelle zu einem früheren Zeitpunkt, bereits während der Systole aufgrund der zunehmenden Pulswellengeschwindigkeit im Alter, führt zu einer Erhöhung des systolischen Blutdrucks und des Pulsdrucks. Dieses Phänomen der Augmentation spiegelt sich auch optisch in der Druckkurve wider, welche in Abbildung 7. dargestellt wird.

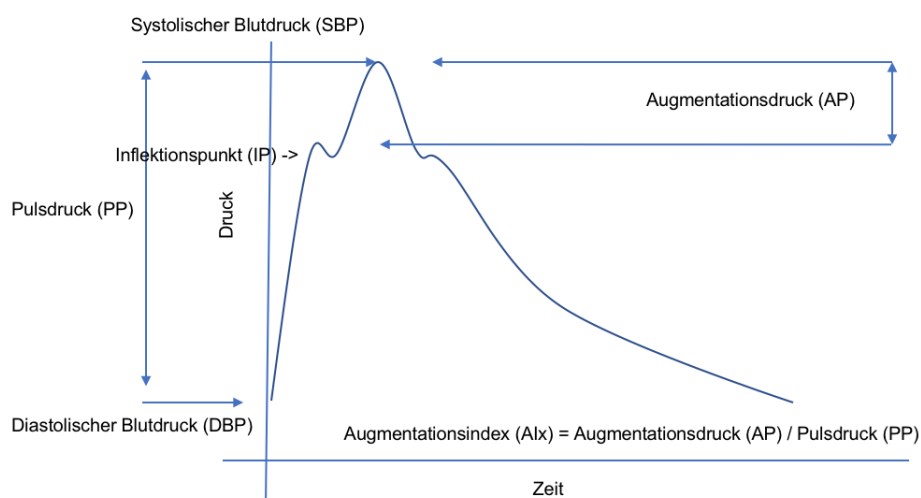


Abbildung 7. Darstellung der Pulswellenkurve (modifiziert nach Weber et al. (Weber et al., 2008))

Der Zeitpunkt des Eintreffens der reflektierten Druckwelle wird durch den Inflektionspunkt beschrieben. Nach dem Inflektionspunkt kommt es in der Druckkurve zu einem Anstieg des Druckes in der Aorta bis zu einem bestimmten Druckmaximum (systolischer Blutdruck). Diesen Druckanstieg nennt man Augmentationsdruck. Als Augmentationsindex bezeichnet man den Anteil des Augmentationsdrucks am Pulsdruck, welcher sich aus der Differenz aus systolischem und diastolischem Blutdruck bildet (Weber et al., 2008).

Die wichtigsten Einflussgrößen des Augmentationsindex sind Alter, Körpergröße, Geschlecht, Herzfrequenz sowie der Blutdruck. Die einzelnen Einflussgrößen führen einerseits zu einer Zunahme (Alter, Blutdruck), sowie andererseits zu einer Abnahme des Augmentationsindex (Größe, Herzfrequenz) und sollen im Folgenden näher erörtert werden. Mit zunehmendem Alter kommt es zu einem Anstieg des Augmentationsindex. Dies lässt sich dadurch erklären, dass mit steigendem Alter auch die Gefäßsteifigkeit zunimmt (Nurnberger et al., 2004).

Über dies konnte gezeigt werden, dass die reflektierte Pulswelle bei größeren Menschen bereits in die Systole einfällt. Dies führt zu einer leichten Erhöhung des aortalen Blutdrucks. Eine weitere Einflussgröße, welche auch in engem Zusammenhang mit der Körpergröße steht, ist das Geschlecht. So zeigte sich, dass insbesondere Frauen durchschnittlich einen höheren Augmentationsindex haben als Männer. Dieses Phänomen lässt sich in erster Linie durch die durchschnittlich kleinere Körpergröße erklären (Nurnberger et al., 2004).

Die Herzfrequenz stellt zudem eine wichtige Einflussgröße des Augmentationsindex dar. Kommt es zu einem Anstieg der Herzfrequenz, führt dies zu einer Abnahme des Augmentationsindex (McGrath et al., 2001). Der Grund für diesen inversen Zusammenhang ist, dass es mit zunehmender Herzfrequenz zu einer Verkürzung der Dauer der Systole kommt. Dies führt dazu, dass die reflektierte Pulswelle bereits in der Diastole einfällt (Wilkinson et al., 2000). In der Regel erfolgt die Standardisierung der Werte des Augmentationsindex. Hierfür werden die Werte auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute umgerechnet.

Weiterhin wird der Augmentationsindex entscheidend vom diastolischen Blutdruck beeinflusst. Er stellt die wichtigste Einflussgröße des Augmentationsindex dar (Nurnberger et al., 2003). Der diastolische Blutdruck stellt die kontinuierliche Komponente des Blutdrucks dar. Er ist folglich für die kontinuierliche Druckbelastung in den Arterien verantwortlich (Nurnberger et al., 2004).

2.3.6.5 Pulswellengeschwindigkeit

Als Pulswellengeschwindigkeit bezeichnet man die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Druckwelle. Diese ist wesentlich höher als die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes. Sie hängt von der Elastizität der Gefäßwände und vom Radius des Gefäßes ab. Je steifer das Gefäß und je kleiner der Radius sind, desto höher ist die Pulswellengeschwindigkeit. Die durchschnittliche Pulswellengeschwindigkeit eines gesunden Menschen liegt in der Aorta bei etwa 3-5 m/s und in den großen Beinarterien (z.B. A. iliaca,

A. femoralis) bei etwa 5-10 m/s (Huppelsberg & Walter, 2013; Speckmann et al., 2008). Die Pulswellengeschwindigkeit beschreibt die regionale arterielle Dehnbarkeit oder auch ihr Gegenteil die arterielle Gefäßsteifigkeit (Weber et al., 2008). In den letzten Jahren konnte bereits mehrfach gezeigt werden, dass es sich bei der Pulswellengeschwindigkeit um einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor für Herzinfarkte, Schlaganfälle sowie für die kardiovaskuläre Mortalität handelt (Weber et al., 2008). Durch arteriosklerotische Veränderungen in den Gefäßwänden kommt es zu einer zunehmenden Steifigkeit der arteriellen Gefäße und auch zu einer Zunahme des Wellenwiderstandes im Alter. Dadurch kommt es zu einer Erhöhung der Pulswellengeschwindigkeit. Werte über 12 m/s gelten als deutlich erhöht und weisen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse auf (Weber, 2010). Insbesondere die Messung der karotis-femorale (cf-) Pulswellengeschwindigkeit ist klinisch am Bedeutsamsten. Grund hierfür ist die anatomische Nähe der Aorta zum Herzen, da eine erhöhte Steifigkeit der Aorta sich unmittelbar auf das Herzen auswirkt (Weber et al., 2008). Zusammengefasst stellt die Pulswellengeschwindigkeit ein direktes Maß für die im Alter zunehmende arterielle Gefäßsteifigkeit dar.

2.3.6.6 Zusammenhang zwischen kardiovaskulärem Risiko, Endorganschäden und Pulswellenparametern

In den letzten Jahren konnte ebenfalls gezeigt werden, dass ein erhöhter zentraler systolischer Blutdruck sowie ein erhöhter Augmentationsindex unabhängige Vorhersageparameter für die Mortalität bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen (London et al., 2001; Safar et al., 2002) sowie bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankung sind (Jankowski et al., 2008; Nishijima et al., 2001; Weber et al., 2004). Über dies konnte beobachtet werden, dass der zentrale systolische Blutdruck und der zentrale Pulsdruck besser mit einer linksventrikulären Hypertrophie sowie einer zunehmenden Plaquebildung in der A. carotis assoziiert sind als periphere Blutdrücke (de Luca et al., 2004; Roman et al., 2007; Wang et al., 2009). Diese Beobachtung konnte auch im Rahmen einer Metaanalyse und vielen weiteren Studien bestätigt werden (Vlachopoulos et al., 2010).

Auch der akute Schlaganfall ist ursächlich durch atherosklerotische Veränderungen der Gefäße bedingt. So wurden auch zentrale Blutdruckparameter bei Patienten mit akutem Schlaganfall untersucht. Es wurde beschrieben, dass ein erhöhter Pulsdruck während der akuten Phase eines Schlaganfalls ein unabhängiger Prädiktor für ein

schlechteres frühfunktionelles Outcome sowie eine höhere 30 Tages Mortalität nach einem akuten Schlaganfall ist (Grabska et al., 2009). Weiterhin geht eine niedrige Pulswellengeschwindigkeit mit einem besseren frühfunktionellen Outcome nach einem Schlaganfall einher (Gasecki, Rojek, Kwarciany, Kubach, et al., 2012).

2.4 Arterielle Hypertonie

2.4.1 Definition und Epidemiologie

Die arterielle Hypertonie beschreibt einen pathologisch veränderten Blutdruck. Sie liegt nach den Leitlinien der European Society of Hypertension und der European Society of Cardiology vor, wenn die systolischen Blutdruckwerte über 140 mmHg und/oder die diastolischen Blutdruckwerte größer 90 mmHg liegen (Herold, 2018; Williams et al., 2018).

Man kann die arterielle Hypertonie in 7 Kategorien einteilen:

Tabelle 2. Einteilung Blutdruck modifiziert nach Herold (Herold, 2018)

	Systolischer Blutdruck (mmHg)	Diastolischer Blutdruck (mmHg)
Optimal	< 120 und	< 80
Normal	120 – 129 und/oder	80 - 84
Hoch-normal	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
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140 und	< 90

Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie im europäischen Raum liegt bei mehr als 30%. Mit zunehmendem Alter nimmt die Prävalenz der arteriellen Hypertonie insbesondere in den Industrienationen zu. Die arterielle Hypertonie wird maßgeblich von Körpergewicht, soziökonomischen Status und vom Geschlecht beeinflusst (Herold, 2018; Williams et al., 2018).

2.4.2 Medikamentöse Therapie der arteriellen Hypertonie – Wirkung der einzelnen Medikamente auf den zentralen Blutdruck

Die Therapie der arteriellen Hypertonie erfolgt in Abhängigkeit des kardiovaskulären Risikoprofils. Das Behandlungsschema der arteriellen Hypertonie unterlag nach der Europäischen Hypertonie Leitlinie von 2018 einer entscheidenden Neuerung. So wird entgegen den älteren Leitlinien bereits zu Therapiebeginn eine 2-fach-Kombination statt einer Monotherapie empfohlen. In einem zweiten Schritt wird die Therapie zu einer 3-fach-Kombination erweitert. Bei weiterhin noch nicht adäquat eingestelltem

Blutdruck sollte zusätzlich zur 3-fach Kombination ein kaliumsparendes Diuretikum wie Spironolacton oder ein anderes Diuretikum eingesetzt werden. Zur medikamentösen Therapie werden ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-blocker, Kalziumantagonisten, Diuretika sowie Betablocker verwendet. Um die Tablettenlast der Patienten zu reduzieren, sollten die 2- und 3-fach-Kombinationen als Fixkombinationen verschrieben werden (Williams et al., 2018). Abbildung 8. zeigt eine Übersicht möglicher Kombinationsmöglichkeiten (Williams et al., 2018).

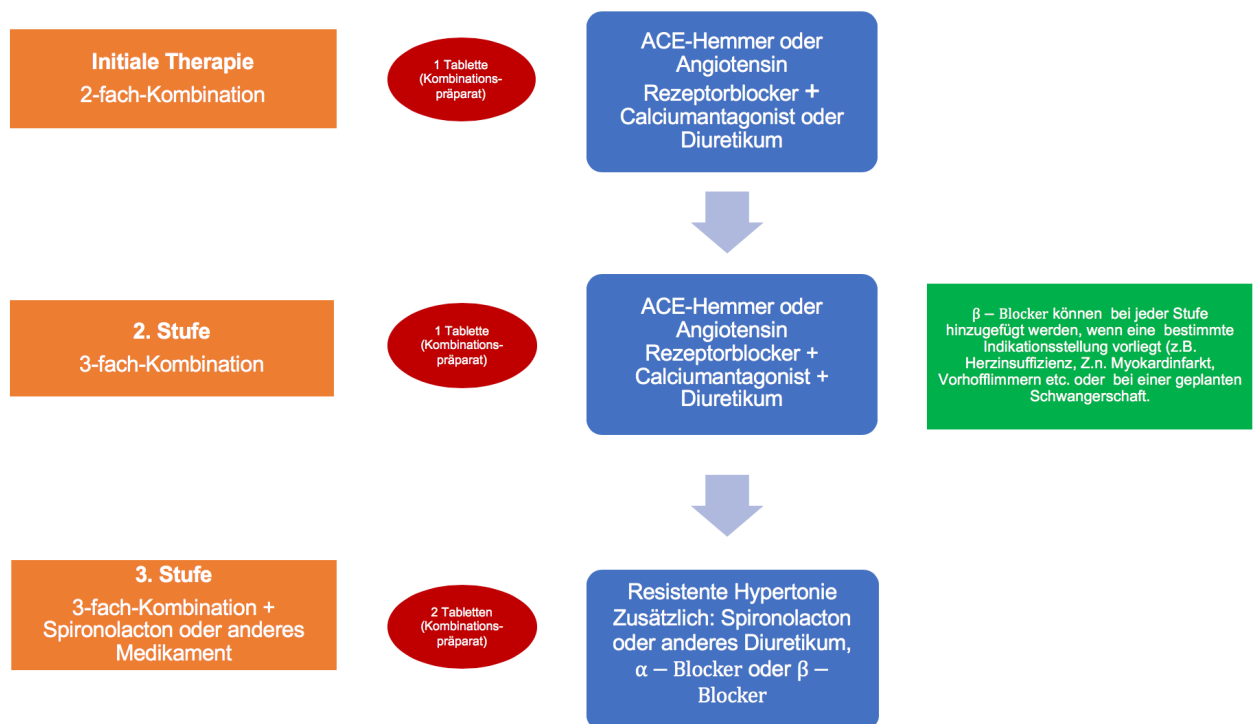


Abbildung 8. Kombinationsmöglichkeiten der Antihypertensiva nach der Europäischen Hypertonie Leitlinie 2018 (Williams et al., 2018)

In der HOPE-Studie (Vergleich Ramipril versus Placebo) und auch in der LIFE-Studie (Vergleich Losartan versus Atenolol) konnte gezeigt werden, dass Ramipril bzw. Losartan einen besseren klinischen Benefit haben. Erklärt wurde diese Beobachtung durch die Reduktion der Pulswellenreflexion und die damit verbundene stärkere Senkung des zentralen Blutdrucks als in der Atenolol-Gruppe. Die ASCOT-Studie (Vergleich Amlodipin + Perindopril versus Atenolol + Thiazid) zeigte über dies, dass die Einnahme von Kalziumantagonisten sowie ACE-Hemmer zu einer Senkung des zentralen Blutdrucks führt und konsekutiv mit einer besseren Prognose verbunden ist (Weber et al., 2008).

2.4.3 Definition von Normwerten für den zentralen systolischen und diastolischen Blutdruck

Die nachfolgend angeführte Tabelle zeigt die Referenzwerte für den zentralen systolischen Blutdruck. Wie auch beim peripheren Blutdruck kann der zentrale systolische Blutdruck in 7 Kategorien angegeben werden (Herbert et al., 2014).

Tabelle 3. Referenzwerte für den zentralen Blutdruck (Herbert et al., 2014)

	Zentraler systolischer Blutdruck (mmHg)	Diastolischer Blutdruck (mmHg)
Optimal	< 108 und	< 80
Normal	108 – 123 und/oder	80 - 84
Hoch-normal	123 – 133 und/oder	85 - 89
Hypertonie Grad I	133 – 143 und/oder	90 - 99
Hypertonie Grad II	143 – 161 und/oder	100 - 109
Hypertonie Grad III	161- 183 und/oder	> 110
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 147 und	< 90

Für den zentralen diastolischen Blutdruck existieren noch keine Grenzwerte. Für die folgende Dissertationsarbeit erfolgte eine Einteilung der zentralen diastolischen Blutdrücke in Anpassung der Studien Sulmulyan et al.(Smulyan et al., 2003) und Pauca et al. (Pauca et al., 2001).

3. Zielsetzung

Wie bereits mehrfach erwähnt, spielt der akute Schlaganfall eine wesentliche Rolle in unserer Gesellschaft. Gerade deshalb wird der Prävention eine besondere Wichtigkeit zugesprochen. Rechtzeitig Risikofaktoren und gefährliche Krankheitsverläufe zu erkennen, ist von entscheidender Bedeutung. So ist das Ziel dieser Dissertationsarbeit, „neue“ Vorhersageparameter zu identifizieren, anhand derer Patienten besser versorgt werden können. Mit Hilfe dieser Dissertationsarbeit soll untersucht werden, ob zentrale Blutdruckparameter wie die Pulswellengeschwindigkeit, der zentrale Pulsdruck und der zentrale systolische und diastolische Blutdruck einen Einfluss auf das frühfunktionelle Outcome nach einem akuten Schlaganfall haben.

4. Material und Methoden

4.1 Studie

4.1.1 Allgemeiner Studienablauf

Bei der Studie handelte es sich um eine monozentrische, prospektive, nicht interventionelle Kohortenstudie. Das Studienprotokoll wurde der Ethikkommission der Technischen Universität München vorgelegt und genehmigt. Das Projekt ist unter der Projektnummer 320/13 registriert. Die Studie fand an der Klinik und Poliklinik für Neurologie sowie an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Abteilung Nephrologie des Klinikums rechts der Isar in München statt. An der Durchführung der Studie war Agathe Wertz als Doktorandin mitbeteiligt.

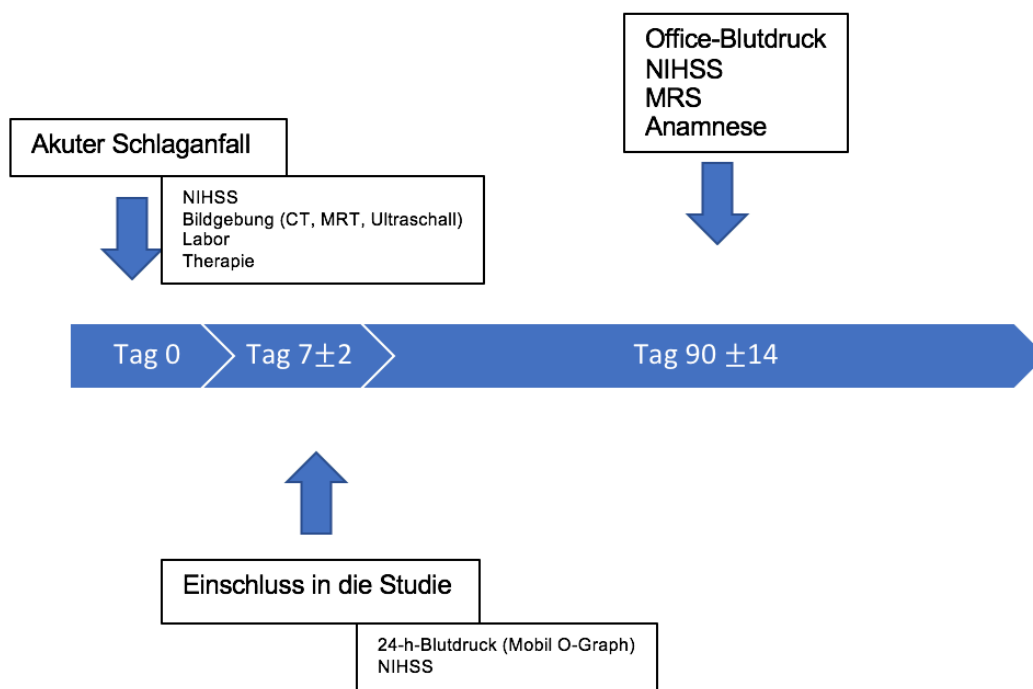


Abbildung 9. Studienablauf modifiziert nach Studienprotokoll (Studienprotokoll Anhang 8.5.1)

Die ursprünglich geplante Fallzahl lag bei 250 Patienten. Die Patienten wurden vom 14.01.2014 bis 15.07.2015 in die Studie eingeschlossen. Als Tag 0 wurde der Tag der akuten fokalen neurologischen Symptomatik definiert. Am Tag 0 wurde der NIHSS Stroke erhoben sowie eine Bildgebung vom Kopf wie MRT oder CT gemacht. Des Weiteren

wurde ein Aufnahmelabor abgenommen, bei dem Werte wie kleines Blutbild, Elektrolyte, Lipidstatus, Gerinnung, Entzündungswerte und Schilddrüsenhormonstatus bestimmt wurden. Zudem wurde festgehalten, ob die Patienten einer i.v.-Lyse Therapie oder einer mechanischen Rekanalisation unterzogen wurden. Die Dokumentation der erhobenen Daten erfolgte anhand eines vorher angefertigten Formulars (siehe Anhang 8.5.2 Patientenblatt).

Am Tag 7 ± 2 fand der Einschluss in die Studie statt. Anhand der unten aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Patienten für die Studie ausgewählt. Die Patienten wurden zuerst über den Hintergrund der Studie aufgeklärt und über den Ablauf informiert. Anschließend unterzeichneten sie selbstständig die Einverständniserklärung. Im Anschluss daran fand eine kurze Anamnese mit Erfassung der Baseline-Daten wie zum Beispiel kardiovaskulärer Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II, Dyslipoproteinämie etc. sowie Vorerkrankungen und Familienanamnese statt. Nach Erhebung der Basisdaten unterzog sich jeder Patient einer neurologischen Untersuchung. Mit Hilfe des NIHSS wurde der aktuelle Stand der neurologischen Beeinträchtigung bewertet und der daraus gebildete Grad der Beeinträchtigung als NIHSS Baseline definiert. Im Anschluss daran wurden die Blutdruckmanschette an den Oberarm des Patienten angelegt, die 24-Stunden Blutdruckmessung und die Pulswellenanalyse gestartet. Nach 24 Stunden wurde der Mobil-O-Graph entfernt. Über eine Bluetooth-Verbindung wurde der Mobil-O-Graph mit dem Computer gekoppelt und die Daten in der HMS Client-Software gespeichert.

90 Tage ± 14 Tage nach Beginn der fokal neurologischen Symptomatik fand ein kurzes telefonisches Interview statt. Der Patient wurde nach seinem aktuellen Befinden und nach dessen neurologischen Symptomatik befragt. Anhand der Angaben des Patienten wurde der Grad der neurologischen Beeinträchtigung mit Hilfe der modifizierten Rankin Skala bewertet (Studienprotokoll Anhang 8.5.1).

4.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Bei Zutreffen der Einschlusskriterien und Nichtvorliegen von Ausschlusskriterien erfolgte der Einschluss in die Studie. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in der Tabelle 4. zusammengefasst.

Tabelle 4. Ein- und Ausschlusskriterien (Studienprotokoll Anhang 8.5.1)

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter > 18 Jahren	Keine vollständige 24-Blutdruckmessung möglich
beide Geschlechter	Vorbestehende Funktionseinschränkung (MRS > 2)
Unterschriebene Einverständiserklärung	Präexistierendes dementielles Syndrom
Aufnahme auf die Stroke Unit aufgrund: <ul style="list-style-type: none">• Cerebraler Ischämie oder• Hypertensiver Blutung mit loco typica (z.B. Stammganglienblutung)	Neurologische Symptomatik bzw. Hirnblutung anderer Genese: <ul style="list-style-type: none">• Subarachnoidalblutung• Subduralblutung• Epiduralblutung• Gefäßanomalien• Intrazerebrale Raumforderung
Zeitlich definierter Symptombeginn	

4.1.3 Studienziele

Primäres Ziel der Studie war es, das funktionelle Outcome 90 Tage nach akutem Schlaganfall zu erheben. Als Maß für die neurologische Beeinträchtigung wurde die modifizierte Rankin Skale (MRS) verwendet. Es sollte ein Vergleich der Gruppe mit gutem spätem Outcome mit der Gruppe mit einem schlechten spätem Outcome stattfinden. Das Hauptaugenmerk sollte auf Unterschiede zwischen zentralen und brachialen Blutdruckwerten gelegt werden. Ein weiteres Studienziel war, die Vorhersagekraft des zentralen Blutdrucks gegenüber dem brachialen Blutdruck für das späte funktionelle Outcome zu untersuchen. Ein wesentliches Studienziel war auch den Einfluss der zentralen Blutdruckparameter auf das frühfunktionelle Outcome innerhalb einer Woche nach Auftreten des vaskulären Ereignisses zu verifizieren. Zudem sollte auch hier die Vorhersagekraft des zentralen Blutdrucks gegenüber dem brachialen Blutdruck auf das frühfunktionelle Outcome untersucht werden (Studienprotokoll Anhang 8.5.1).

4.1.4 Definition des Outcomes

Das Outcome nach einem Schlaganfall beschreibt den klinischen Zustand eines Patienten mit Einbeziehung von sensorischen, motorischen sowie intellektuellen Fähigkeiten.

Als spätes funktionelles Outcome wurde das Outcome 90 Tage nach dem akuten Schlaganfall definiert. Ein gutes spätes Outcome lag bei einem MRS ≤ 1 vor.

Das frühfunktionelle Outcome wurde als das Outcome 7 ± 2 Tage nach dem akuten Schlaganfallereignis definiert. Es wurde aus der Differenz des NIHSS zum Zeitpunkt des Schlaganfalls (NIHSS Stroke) und zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (NIHSS Baseline) gebildet. Ein gutes frühfunktionelles Outcome wurde als eine Verbesserung des NIHSS um > 4 Punkte (Differenz des NIHSS Stroke und NIHSS Baseline) oder als neurologische Wiederherstellung bestimmt. Als neurologische Wiederherstellung wurde ein NIHSS Baseline ≤ 1 bezeichnet (Studienprotokoll Anhang 8.5.1).

4.2 Erhebung der Baseline-Daten

Nach dem Einschluss der Patienten in die Studie wurde eine ausführliche Anamnese des Patienten zur Erhebung folgender Daten durchgeführt: Geburtsdatum, Alter des Patienten, Geschlecht, Gewicht und Größe des Patienten, kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Übergewicht, Dyslipoproteinämie, Nikotinabusus sowie Familienanamnese, Vorerkrankungen wie Schlaganfall, Karotistenose, Koronare Herzerkrankung, Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit, chronische Nierenerkrankung und Vormedikation.

Mit Hilfe des NIHSS erfolgte eine neurologische Untersuchung und Erhebung des NIHSS zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung. Auf den ausführlichen Ablauf der klinisch neurologischen Untersuchung wird im nächsten Abschnitt eingegangen.

Des Weiteren wurden Datum des Schlaganfalls, der NIHSS zum Zeitpunkt des Schlaganfalls und die Ätiologie des Schlaganfalls erfasst. Zudem wurden Laborparameter wie Natrium, Kalium, Kreatinin, Harnstoff, Glucose, CRP, TSH, Cholesterin, LDL, HDL, Triglyceride, INR, aPTT, Hämoglobinwert, Leukozyten und Thrombozyten aus den Routineuntersuchungen nach Durchsicht der Patientenakten im Patientendokumentationssystem SAP des Klinikums rechts der Isar erfasst.

Die erhobenen Daten wurden in eine Excel Tabelle übertragen und gespeichert, sowie auf einen eigens für die Studie entworfenen Erhebungsbogen (Patientenblatt Anhang 8.5.2) schriftlich festgehalten.

4.3 Klinisch neurologische Untersuchung

Die klinisch neurologische Untersuchung und Erhebung des NIHSS Baseline erfolgte anhand des in Abbildung 1. dargestellten Untersuchungsablaufs. Jeder in die Studie eingeschlossene Patient wurde dieser Untersuchung unterzogen. Es wurden zunächst die Bewusstseinslage sowie die Orientierung des Patienten überprüft. Anschließend wurden Fähigkeiten wie die Befolgung von Aufforderungen sowie die Occulomotorik und das Gesichtsfeld des Patienten untersucht. Mit den weiteren dargestellten Untersuchungsabschnitten verschaffte man sich einen Überblick über die Grob- und Feinmotorik sowie über die Sensorik und Sensibilität des Patienten. Jeder Patient wurde mit Hilfe des NIHSS bewertet. Es konnten Punkte je nach Ausmaß des neurologischen Defizits zwischen 0 und 42 erreicht werden.

4.4 Erhebung zentraler und peripherer Blutdruckparameter

4.4.1 Mobil-O-Graph

Die Pulswellenanalyse und 24 Stunden-Blutdruckmessung wurden mit dem nicht-invasiven Mobil-O-Graph (Mobil-O-Graph der Fa. I.E.M., Stolberg, Deutschland 2009) durchgeführt. Mit Hilfe dieses Gerätes können Rückschlüsse auf die arterielle Gefäßsteifigkeit gezogen werden und bereits frühe makrovaskuläre Veränderungen erkannt werden. Es handelt sich dabei um ein etabliertes Messverfahren zur Beschreibung der arteriellen Gefäßsteifigkeit und zur 24-Stunden-Blutdruckanalyse (Wei et al., 2010). Der Mobil-O-Graph erfüllt die Anforderungen der British Hypertension Society und auch die Kriterien der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie und ist für den klinischen Gebrauch zugelassen (Wassertheurer et al., 2010) (Franssen & Imholz, 2010). Über dies ist es das erste automatisierte Blutdruckgerät, welches über oszillometrische Messungen des brachialen Blutdrucks einen Rückschluss auf den zentralen Blutdruck mit einer einzigen Messung zulässt. Dadurch lässt sich die Messung des zentralen Blutdrucks in der klinischen Routine deutlich einfacher integrieren (Weiss et al., 2012). Im Gegensatz zu anderen nicht-invasiven Methoden können Rückschlüsse auf den zentralen Blutdruck gezogen werden ohne zusätzliche Messungen des Augeninnendrucks durchführen zu müssen. Zudem wurde der Mobil-O-Graph gegen den SphygmoCor als nicht-invasive Messmethode validiert (Weiss et al., 2012).

Der Mobil-O-Graph basiert auf der ARCSolver Methode. Mit dieser Methode kann der zentrale systolische Blutdruck sowie der Augmentationsindex auf Basis einer oszillometrischen Blutdruckmessung gemeinsam mit dem brachial gemessenen Blutdruck bestimmt werden. Die Methode wurde vom Austrian Institute of Technology in Wien entwickelt. Die Aufzeichnung erfolgt über diastolische Drucklevel für etwa 10 s mittels einer konventionellen Blutdruckmessung und eines Drucksensors (MPX5050, Freescale Inc., Tempe, AZ, USA). Der Drucksensor ist mit einem 12bit A/D Wandler verbunden. Nach der Digitalisierung des Signals wird das Signal in einem speziellen Algorithmus verarbeitet. Zunächst werden die Pulswellen auf ihre Plausibilität anhand von Bestimmung der Position des Minimums sowie der zugehörigen Wellenlänge getestet. In einem zweiten Schritt werden alle einzelnen Pulswellen miteinander verglichen und auf Artefakte untersucht. Anschließend wird die aortale Pulswelle mit Hilfe einer speziellen Transferfunktion generiert (Weiss et al., 2012).

Die HMS CS Software ermöglicht die Verwaltung der Patientendaten sowie die Auswertung der erhobenen Parameter (Weiss et al., 2012).

Der Messbereich des Mobil-O-Graphen liegt bei systolischen Blutdruckwerten zwischen 70-260 mmHg, zwischen 45-180 mmHg bei diastolischen Blutdruckwerten und zwischen 40-240/min bei der Herzfrequenz (Wei et al., 2010).

4.4.2 Durchführung der Pulswellenanalyse mit Hilfe des Mobil-O-Graphen

Nach Einschluss in die Studie, Erhebung der Baseline Daten und Erhebung des NIHSS wurde die Messung der Pulswellenparameter mittels des Mobil-O-Graphen begonnen. Um die richtige Größe der Blutdruckmanschette zu wählen, wurde der Oberarmumfang gemessen. Die Blutdruckmanschette war in den Größen XS (14-20 cm), S (20-24 cm), M (24-32 cm), L (32-38 cm) sowie XL (38-55cm) verfügbar. Anschließend wurde die Blutdruckmanschette an den Oberarm des Patienten über der A. brachialis angelegt und der Mobil-O-Graph wurde eingeschaltet.

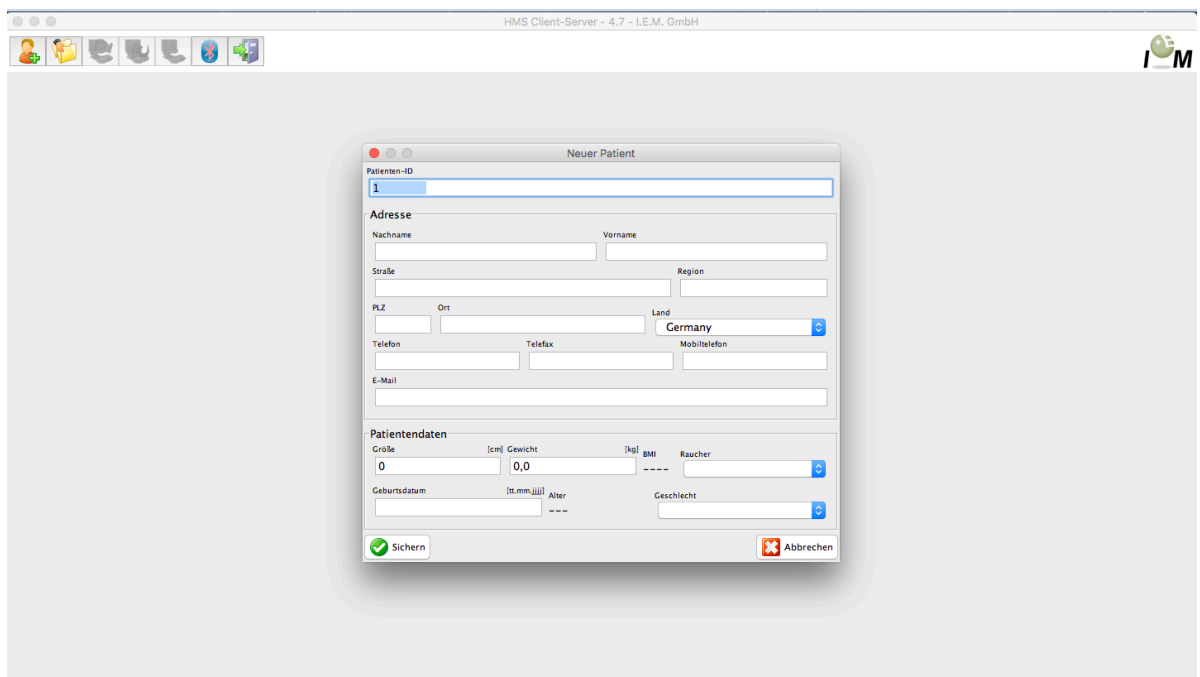
The image shows a screenshot of a web-based data entry form titled 'Neuer Patient' (New Patient) within the HMS Client-Server software. The form is displayed in a browser window with the title 'HMS Client-Server - 4.7 - I.E.M. GmbH'. The form fields are organized into sections: 'Patienten-ID' (Patient ID) with the value '1'; 'Adresse' (Address) with fields for Nachname (Surname), Vorname (First Name), Straße (Street), Region, PLZ (Postal Code), Ort (Location), and Land (Country, set to 'Germany'); 'Telefon' (Phone) with fields for Telefon, Telefax, and Mobiltelefon; 'E-Mail'; 'Patientendaten' (Patient Data) with fields for Größe (Height), Gewicht (Weight), BMI, Raucher (Smoker), Geburtsdatum (Date of Birth), Alter (Age), and Geschlecht (Gender). At the bottom of the form are two buttons: 'Sichern' (Save) and 'Abbrechen' (Cancel).

Bild 1. Maske HMS Client-Server Software (Version 4.7.1, I.E.M. GmbH, Stolberg, 2012)

Am Computer wurde die HMS Client-Server Software (Version 4.7.1, I.E.M. GmbH, Stolberg, 2012) gestartet und Patientendaten, wie Name, Vorname, Geburtsdatum, Adresse, Geschlecht, Größe, Gewicht sowie der Raucherstatus erfasst. Für jeden Patienten wurde eine individuelle Patienten-ID vergeben. Das Bild 1. zeigt die Maske zur Erhebung der Patientendaten.

Über eine Bluetooth-Verbindung wurde der Mobil-O-Graph mit der HMS Client-Server Software gekoppelt. Die Messung wurde anschließend begonnen.

Die Zeitintervalle der Messungen wurden so eingestellt, dass tagsüber alle 15 Minuten und nachts alle 30 Minuten die Blutdruckwerte sowie die Pulswellenanalyse erfasst wurden. Nach 24 Stunden wurde der Mobil-O-Graph abgenommen und die Daten durch eine erneute Kopplung über eine Bluetooth-Verbindung auf die HMS Client-Server Software übertragen.

4.4.3 Verarbeitung der Daten der Pulswellenanalyse

An Hand der HMS Client-Server Software erfolgte eine Auswertung der gemessenen Blutdruckwerte. Die erhobenen Blutdruckwerte wurden auf ihre Plausibilität überprüft und Artefakte aus der Auswertung herausgenommen. Hierbei wurden nur Blutdruckwerte herausgenommen, bei welchen die diastolischen und systolischen Werte unglaublich nah beieinander lagen. Im Bild 2. ist die Messung des Blutdrucks eines Patienten über 24 Stunden dargestellt.

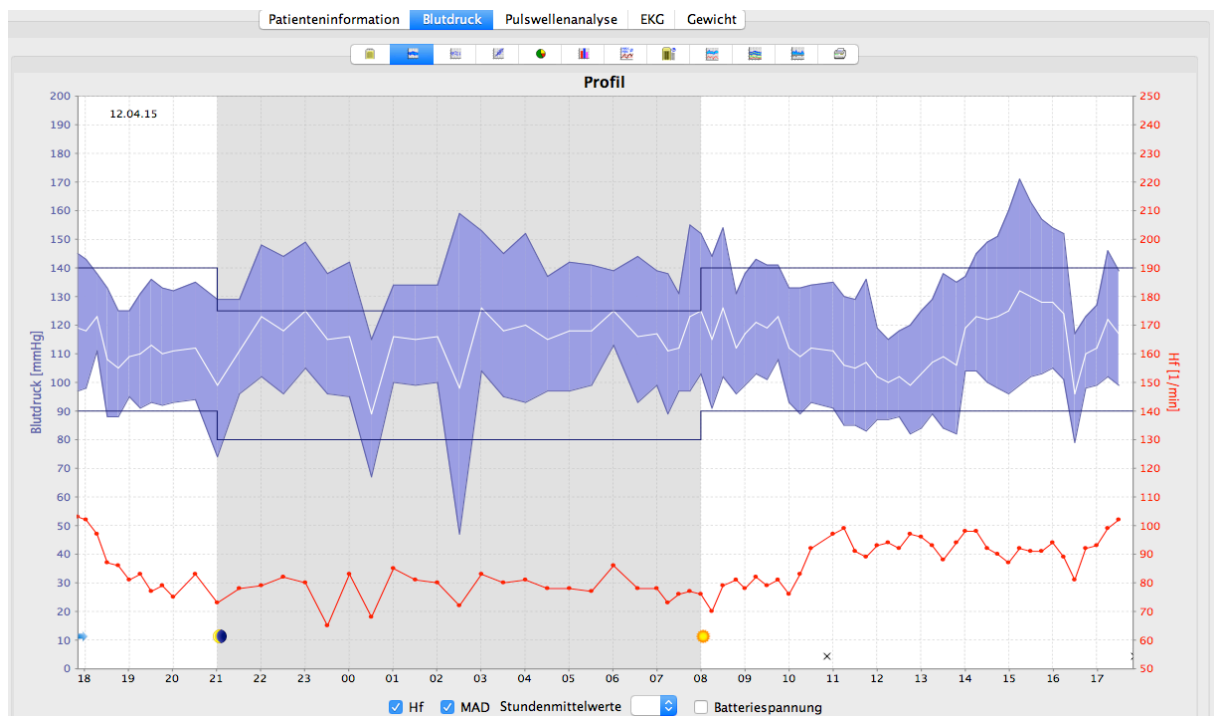


Bild 2. 24-Stunden-Blutdruckmessung HMS Client-Server Software (Version 4.7.1, I.E.M. GmbH, Stolberg, 2012)

Das Bild 3. gibt einen Einblick über die Darstellung der gemessenen Pulswelle.

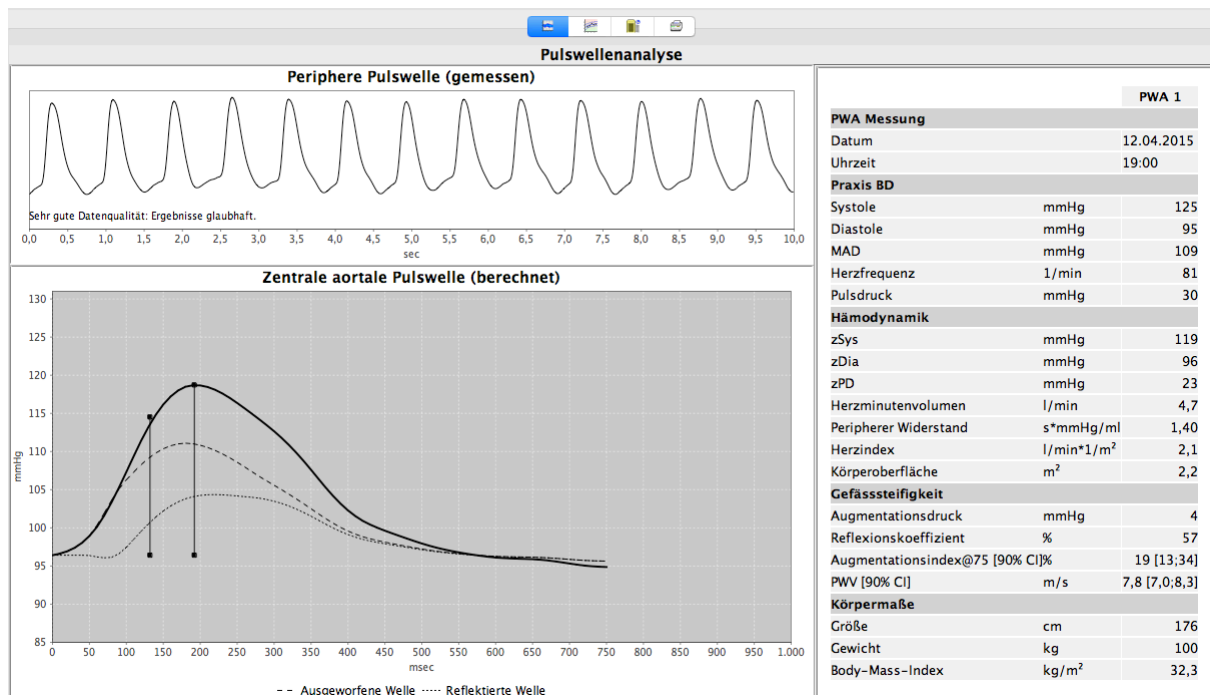


Bild 3. Pulswellenanalyse HMS Client-Server Software (Version 4.7.1, I.E.M. GmbH, Stolberg, 2012)

Nach Bearbeitung der Daten wurden die Daten aus dem HMS Client-Server-Programm in eine Excel-Tabelle übertragen.

Folgende Parameter wurden für die Analyse ausgewählt:

- peripherer systolischer Blutdruck
- peripherer diastolischer Blutdruck
- peripherer Mitteldruck
- peripherer Pulsdruck
- Herzfrequenz
- zentraler systolischer Blutdruck
- zentraler diastolischer Blutdruck
- zentraler Mitteldruck
- zentraler Pulsdruck
- Augmentationsdruck
- Augmentationsindex
- Augmentationsindex auf die Herzfrequenz von 75/min umgerechnet
- Reflexionskoeffizient
- peripherer Widerstand
- Herzindex

- Pulswellengeschwindigkeit
- P1 (erstes Maximum der Pulswelle)
- P2 (zweites Maximum der Pulswelle)

Anschließend wurden aus den oben genannten Parametern für jeden einzelnen Parameter ein über 24-Stunden gemittelter Mittelwert berechnet und die Daten in eine gemeinsame Excel-Tabelle überführt.

4.5 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft, Cooperation, Redmond, USA) gesammelt und aufbereitet. Anschließend erfolgte die Übertragung der Daten in SPSS für Windows Version 23 und 25 (SPSS, IBM Cooperation, USA) und die Auswertung.

Die Daten wurden mit Hilfe des Kolgomorow-Smirnov-Tests auf Vorliegen der Normalverteilung getestet. Die Angabe von normalverteilten Variablen erfolgte zusammen mit ihrer Standardabweichung. Nicht normalverteilte Variablen wurden mit ihrer 25.- und 75.- Perzentile angegeben. Die deskriptive Statistik wurde für kategoriale Parameter mit dem Chi-Quadrat-Test zur Angabe von Häufigkeiten und für metrische Variablen mit Angabe von Mittelwert und Standardabweichung oder 95% Konfidenzintervall durchgeführt. Für ordinale Parameter erfolgte die Beschreibung der deskriptiven Statistik mittels des Mann-Whitney U Tests.

Zudem erfolgte eine univariate Vergleichsanalyse mit Hilfe des T-Tests für unabhängige Stichproben zur Beschreibung der Unterschiede der Mittelwerte der metrischen Daten. Zur Beschreibung des Zusammenhangs der Parameter erfolgte eine Korrelationsanalyse, univariate sowie multivariate Regressionsanalyse (binär logistisch).

Als Signifikanzniveau für alle statistischen Berechnungen wurde $p < 0,05$ definiert. P-Werte, welche größer als 0,05 waren, wurden als statistisch nicht signifikant und p-Werte, welche kleiner als 0,05 waren, als statistisch signifikant angesehen.

5. Ergebnisse

5.1 Deskriptive Statistik

5.1.1 Beschreibung des Studienkollektivs

Es erfüllten ca. 200 Patienten die Kriterien zum Einschluss in die Studie. Davon konnten 100 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. 13 Patienten brachen die Studie vor Beendigung der vollständigen Erhebung der Daten ab. Bei 87 Patienten konnte die 24-Stunden-Blutdruck-Messung und die weitere Datenerhebung vollständig durchgeführt werden. Nur diese Patienten wurden bei den Berechnungen berücksichtigt. Von den 87 eingeschlossenen Patienten konnte bei 84 Patienten das frühfunktionelle Outcome untersucht werden und bei 77 Patienten eine Follow-Up Untersuchung erfolgen.

Von den 87 Patienten waren 34 (39,1%) weiblich und 53 (60,9%) männlich. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug $66,4 \pm 14,5$ Jahre, das Gewicht $75,3 \pm 12,4$ kg, die Körpergröße $1,71 \pm 0,1$ m und der BMI $25,8 \pm 3,8$ kg/ m².

Der durchschnittliche periphere systolische Blutdruck (n = 87) lag bei $133,3 \pm 17,5$ mmHg und der durchschnittliche periphere diastolische Blutdruck (n = 87) bei $80,9 \pm 12,2$ mmHg. Der periphere Pulsdruck wurde durchschnittlich bei $52,4 \pm 11,4$ mmHg gemessen. Die durchschnittliche Herzfrequenz (n = 87) betrug $69,9 \pm 13,9$ /min (Tabelle 5.).

Tabelle 5. Deskriptive Statistik und periphere Blutdruckparameter

Parameter	n	Mittelwert \pm SD	Minimum	Maximum
Alter (Jahre)	87	$66,4 \pm 14,5$	36	93
Gewicht (kg)	87	$75,3 \pm 12,4$	47	105
Größe (m)	87	$1,71 \pm 0,1$	1,53	1,89
BMI (kg/m ²)	87	$25,8 \pm 3,8$	16,7	35,9
Systolischer Blutdruck (mmHg)	87	$133,3 \pm 17,5$	99,2	174,7
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	87	$80,9 \pm 12,2$	52,2	124,8
Peripherer Pulsdruck (mmHg)	87	$52,4 \pm 11,4$	27,5	79,0
Arterieller Mitteldruck (mmHg)	87	$104,9 \pm 13,7$	73,8	147,6
Herzfrequenz (Schläge/min)	87	$69,9 \pm 13,9$	45,2	118,4

(n = Anzahl der Patienten, SD = Standardabweichung)

5.1.2 Pulswellenparameter zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung

Die Mittelwerte betragen für den zentralen systolischen Blutdruck $121,6 \pm 15,8$ mmHg, den zentralen diastolischen Blutdruck $82,4 \pm 12,4$ mmHg, den zentralen Pulsdruck $39,2 \pm 8,8$ mmHg, den Augmentationsdruck $13,4 \pm 5,9$ mmHg, den Augmentationsindex $30,9 \pm 8,6$ sowie für die Pulswellengeschwindigkeit $9,9 \pm 2,5$ m/s (Tabelle 6.).

Tabelle 6. Pulswellenparameter

Parameter	n	Mittelwert \pm SD	Minimum	Maximum
Zentraler systolischer Blutdruck (mmHg)	87	$121,6 \pm 15,8$	91,0	164,9
Zentraler diastolischer Blutdruck (mmHg)	87	$82,4 \pm 12,4$	52,9	126,5
Zentraler Pulsdruck (mmHg)	87	$39,2 \pm 8,8$	20,3	59,6
Alx@75	87	$28,7 \pm 7,2$	10,8	47,3
Alx	87	$30,9 \pm 8,6$	15,9	48,8
Augmentationsdruck (mmHg)	87	$13,4 \pm 5,9$	4,7	28,4
Pulswellengeschwindigkeit (m/s)	87	$9,9 \pm 2,5$	5,0	15,4

(n = Anzahl der Patienten, SD = Standardabweichung)

5.1.3 Blutparameter zum Zeitpunkt des Schlaganfalls

Zum Zeitpunkt des Schlaganfalls wurde bei den Patienten Blut abgenommen. Der durchschnittliche Cholesterinspiegel lag bei Aufnahme bei $173,8 \pm 40,9$ mg/dl. Die Mittelwerte für LDL-Cholesterin betragen $109 \pm 38,6$ mg/dl, für das HDL-Cholesterin $50,6 \pm 14,2$ mg/dl sowie für die Triglyceride $120,3 \pm 51,7$ mg/dl. Der durchschnittliche Glucosespiegel wurde bei $123,2 \pm 42,0$ mg/dl, bei $4,2 \pm 27,7$ m/l für das C-reaktive Protein und bei $1,1 \pm 1,5$ mg/dl für das Kreatinin gemessen (Tabelle 7.).

Tabelle 7. Blutparameter zum Zeitpunkt des Schlaganfalls

Blutwerte	n	Mittelwert \pm SD	Minimum	Maximum
Na (mmol/l)	86	$139,2 \pm 3,2$	131	147
K (mmol/l)	86	$4,4 \pm 0,4$	3,4	5,6
Krea (mg/dl)	86	$1,1 \pm 1,5$	0,5	14,9
HAST (mg/dl)	84	$15,4 \pm 8,8$	5	78
Glucose (mg/dl)	82	$123,2 \pm 42,0$	52	309
CRP (mg/l)	86	$4,2 \pm 27,7$	0	257
TSH (μ U/ml)	85	$1,7 \pm 1,5$	0,2	12,1
Cholesterin (mg/dl)	74	$173,8 \pm 40,9$	103	307
LDL-Cholesterin (mg/dl)	74	$109,6 \pm 38,6$	42	228
HDL-Cholesterin (mg/dl)	74	$50,6 \pm 14,2$	19	88
Triglyceride (mg/dl)	74	$120,3 \pm 51,7$	32	288
INR	86	$1,2 \pm 0,2$	0,9	2,4
aPTT (s)	86	$31,3 \pm 7,5$	21	73
Leukozyten (G/l)	86	$11,4 \pm 25,8$	2,9	246
Hämoglobin (g/dl)	86	$13,5 \pm 2,1$	7	22
Thrombozyten (G/l)	86	$218,0 \pm 74,2$	7	483

(n= Anzahl der Patienten, SD= Standardabweichung)

5.1.4 Kardiovaskuläres Risikoprofil

Hinsichtlich des kardiovaskulären Risikoprofils der Patienten, welche in die Studie eingeschlossen wurden, lässt sich sagen, dass bei 63,2 % der Patienten eine arterielle Hypertonie, bei 20,7% ein Diabetes mellitus Typ II, bei 41 Patienten eine Übergewichtigkeit sowie bei 36 Patienten eine Dyslipoproteinämie bekannt war.

Tabelle 8. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen

Parameter	n	Häufigkeit (%)
Arterielle Hypertonie	87	55 (63,2)
Diabetes mellitus Typ II	87	18 (20,7)
Übergewicht	87	41 (47,1)
Dyslipoproteinämie	87	36 (41,4)
Schlaganfall	87	18 (20,7)
Myokardinfarkt	87	7 (8,0)
Koronare Herzerkrankung	87	23 (26,4)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	87	6 (6,9)
Carotisstenose	86	23 (26,4)
Positive Familienanamnese	87	35 (40,2)
Chronische Nierenerkrankung	87	2 (2,3)
Nikotinabusus	87	22 (25,3)

(n= Anzahl der Patienten)

25,3 % der Patienten gaben an zu rauchen. 40,2 % der Patienten berichteten über eine positive Familienanamnese. 8 % der Patienten erwähnten, bereits in der Vorgeschichte einen Myokardinfarkt gehabt zu haben und 23 Patienten berichteten, dass bei ihnen eine koronare Herzerkrankung bekannt sei. 18 Patienten hatten bereits einen akuten Schlaganfall in der Vorgeschichte erlitten (Tabelle 8.).

5.1.5 Genese des Schlaganfalls

In Bezug auf die Ätiologie des Schlaganfalls im Studienkollektiv kann gesagt werden, dass bei fast der Hälfte der Patienten (48,3%) ein kardioembolisches Ereignis zu einem Schlaganfall führte.

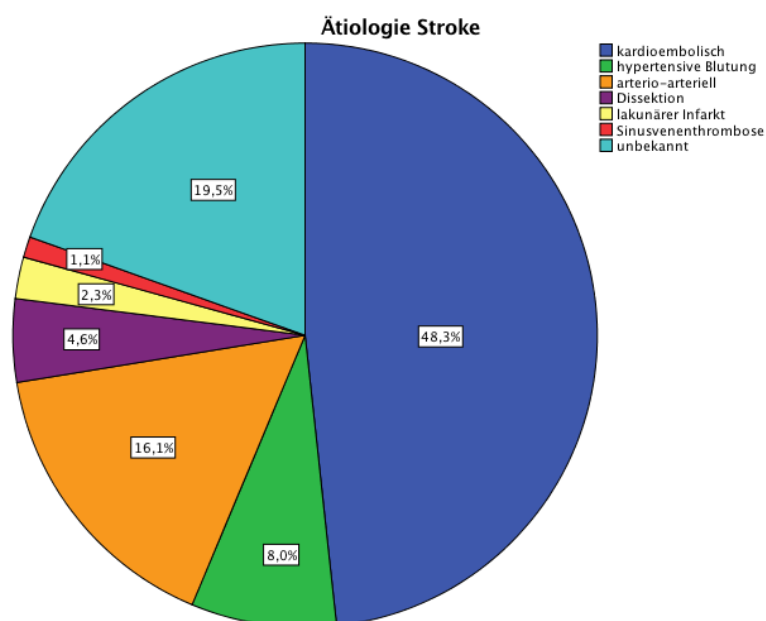


Abbildung 10. Ätiologie des Schlaganfalls

Zweithäufigste Ursache für einen akuten Schlaganfall waren mit 16,1% arterio-arterielle Ursachen wie beispielsweise eine hochgradige Karotisstenose. Bei 8% der Studienteilnehmer lag eine hypertensive Blutung vor. Seltenerere Ursachen in unserem Studienkollektiv waren Dissektionen (4,6%), lakunäre Infarkte (2,3%) sowie Sinusvenenthrombosen (1,1%). Bei ca. 19,5 % der Patienten konnte keine Ursache für das akute ischämische Ereignis gefunden werden (Abbildung 10.).

5.1.6 Verteilung NIHSS zum Zeitpunkt des Schlaganfalls und zur Baseline – Untersuchung

Im Mittel lag der NIHSS zum Zeitpunkt des Schlaganfalls bei 5 Punkten und zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung bei 2 Punkten (Abbildung 11.).

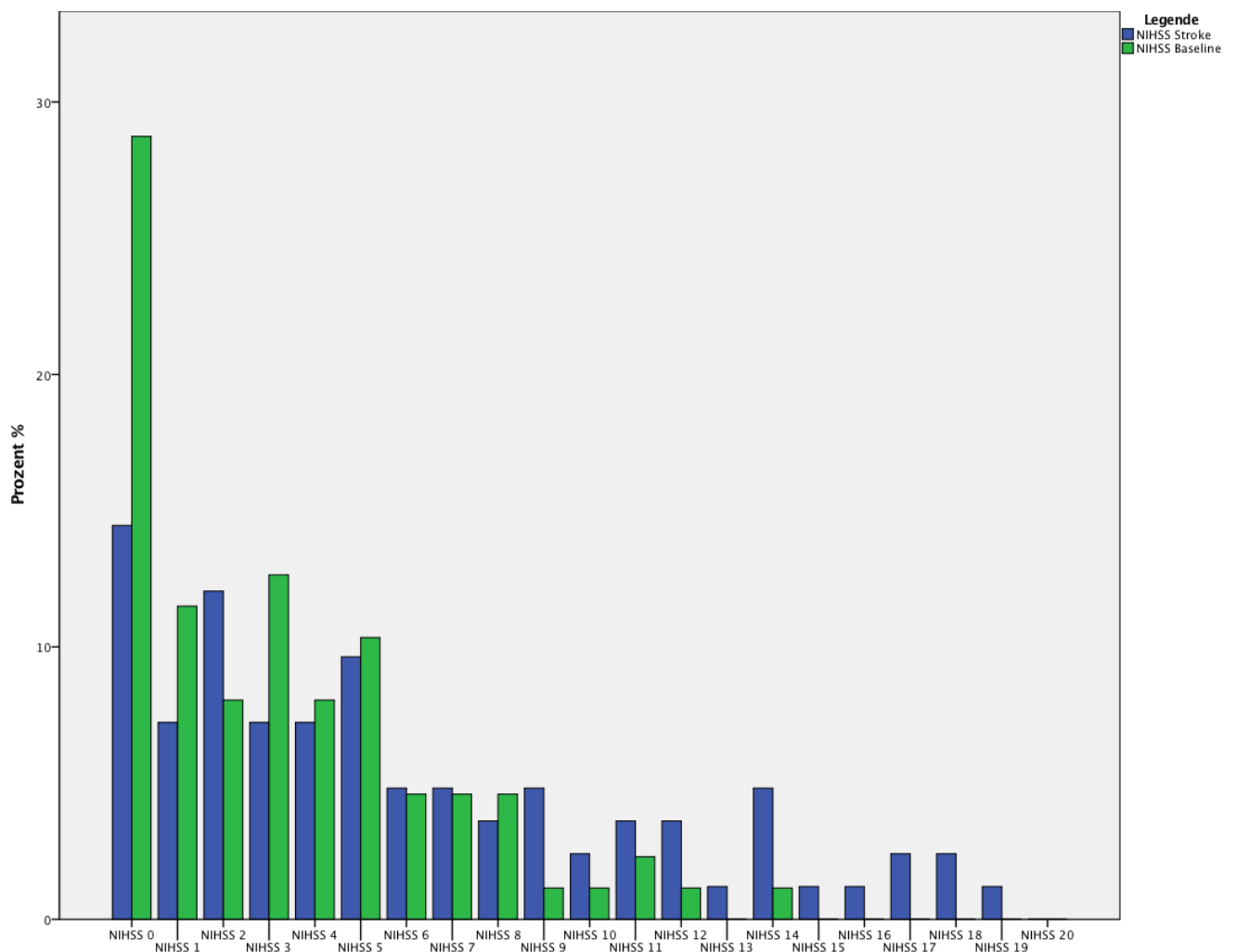


Abbildung 11. NIHSS zum Zeitpunkt des Schlaganfalls und zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung

5.1.7 Therapie des akuten Schlaganfalls

Bei 30% der Patienten wurde eine i.v.-Lyse Therapie durchgeführt. Bei etwa 22% erfolgte eine mechanische Rekanalisation.

5.1.8 Verteilung gutes frühfunktionelles Outcome versus schlechtes frühfunktionelles Outcome

Etwa 60% der Patienten, welche an der Studie teilnahmen, wiesen ein gutes frühfunktionelles Outcome, definiert als NIHSS-Verbesserung >4 Pkt., oder eine neurologische Wiederherstellung auf, während etwa 40% der Patienten ein schlechtes frühfunktionelles Outcome nach einem Schlaganfall aufwiesen (Abbildung 12.).

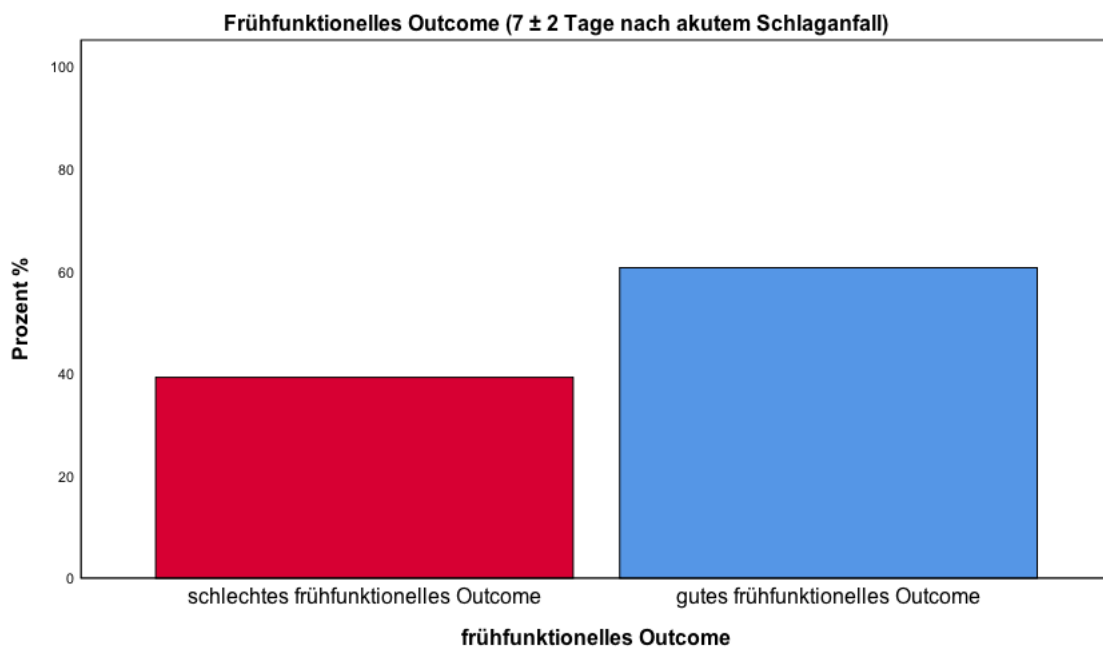


Abbildung 12. Gutes frühfunktionelles Outcome oder neurologische Wiederherstellung

5.2 Unterschiede in den Gruppen mit gutem frühfunktionellen Outcome versus schlechtes frühfunktionelles Outcome

5.2.1 Vergleich der Gruppen mit gutem frühfunktionellen Outcome hinsichtlich der Basisparameter

Mit Hilfe des T-Tests für unabhängige Stichproben erfolgte der Vergleich der Patienten mit gutem frühfunktionellem Outcome mit Patienten mit schlechtem frühfunktionellen Outcome hinsichtlich der Basisparameter. Patienten mit einem gutem frühfunktionellen Outcome waren durchschnittlich jünger als Patienten mit schlechten frühfunktionellen Outcome ($p = 0,041$). Zudem konnte festgestellt werden, dass Patienten mit einem guten frühfunktionellen Outcome seltener an Diabetes mellitus litten, als Patienten mit einem schlechten frühfunktionellen Outcome.

Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich des Geschlechtes, des BMIs oder der kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Raucherstatus oder Familienanamnese (Tabelle 9.).

Tabelle 9. Vergleich der Gruppen mit gutem frühfunktionellen Outcome hinsichtlich der Basisparameter

	Gutes frühfunktionelles Outcome (n = 51)	Schlechtes frühfunktionelles Outcome (n= 33)	p-Wert
Kardiovaskuläres Risikoprofil			
Alter, y	64,1 ± 14,9	70,6 ± 13,3	0,041
Geschlecht, n (%)	w = 20, m =31	m=19, w=14	0,77
BMI, kg/m2	25,3 ± 3,4	26,6 ± 4,3	0,134
Arterielle Hypertonie, n (%)	29 (57)	24 (73)	0,141
Diabetes mellitus, n (%)	6 (2)	11 (33)	0,016
Dyslipidämie, n (%)	22 (43)	12 (36)	0,537
Myokardinfarkt, n (%)	4 (8)	2 (6)	0,754
Schlaganfall, n (%)	10 (20)	8 (24)	0,613
CKD, n (%)	1 (2)	1 (3)	0,754
KHK, n (%)	11(22)	11 (33)	0,231
pAVK, n (%)	6 (12)	0 (0)	0,041
Carotisstenose, n (%)	12 (24)	10 (30)	0,524
positive Familienanamnese, n (%)	22 (43)	12 (36)	0,537
Raucherstatus, n (%)	9 (18)	12 (36)	0,053
Labor			
Glucose, mg/dl	116,3 ± 30,7	125,6 ± 36,6	0,241
Gesamtcholesterin, mg/dl	173, 9 ± 44,4	174,1 ± 35,6	0,992
LDL Cholesterin, mg/dl	108,5 ± 40,8	111,5 ± 35,9	0,745
Triglyceride, ml/dl	117,3 ± 54,6	126,8 ± 48,2	0,44
Kreatinin, mg/dl	1,2 ± 1,9	0,9 ± 0,3	0,374
CRP, mg/dl	6,1 ± 36,3	1,2 ± 2,4	0,341
Medikamente bei Aufnahme			
Aspirin, n (%)	14 (27)	6 (18)	0,33
Lipidsenker, n(%)	14 (27)	7 (21)	0,519
Blutdrucksenker, n (%)	29 (57)	23 (70)	0,237
Antikoagulation, n (%)	14 (27)	8 (24)	0,744
Therapie			
i.v.Lyse	17 (34)	8 (24)	0,343
mechanische Rekanalisation	13 (26)	5 (15)	0,241

(T-Test für unabhängige Stichproben; n= Anzahl der Teilnehmer; SD = Standardabweichung, Chi-Quadrat-Test für Häufigkeiten)

5.2.2 Vergleich der Gruppen hinsichtlich NIHSS zum Zeitpunkt des Schlaganfalls und zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung

Im Mittel lag der NIHSS zum Zeitpunkt des Schlaganfalls in der Gruppe mit gutem frühfunktionellen Outcome bei 3 und in der Gruppe mit schlechtem frühfunktionellen Outcome bei 5. Hier unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant.

Tabelle 10. Vergleich der Gruppen hinsichtlich des NIHSS Stroke und Baseline

NIHSS	Gutes frühfunktionelles Outcome (n= 51) (Median)	Schlechtes frühfunktionelles Outcome (n=33) (Median)	p-Wert
NIHSS Stroke	3	5	0,585
NIHSS Baseline	1	4	< 0,001

(Mann-Whitney-U-Test; n= Anzahl der Teilnehmer)

Der Median zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung war in der Gruppe mit gutem frühfunktionellen Outcome bei 1, während er in der Gruppe mit schlechtem frühfunktionellen Outcome bei 4 war. Der Unterschied der Gruppen erwies sich als signifikant ($p < 0,001$) (Tabelle 10.).

5.2.3 Vergleich der Gruppen mit gutem frühfunktionellen Outcome hinsichtlich der Pulswellenparameter

Der durchschnittliche periphere systolische Blutdruck in der Gruppe der Patienten mit gutem frühfunktionellem Outcome befand sich bei $130,6 \pm 17,5$ mmHg, der mittlere arterielle Blutdruck bei $103 \pm 13,6$ mmHg und der periphere diastolische Blutdruck bei $79,6 \pm 11,9$ mmHg. Der durchschnittliche periphere systolische Blutdruck in der Gruppe mit schlechtem frühfunktionellen Outcome lag bei $136,2 \pm 16,3$ mmHg, der mittlere arterielle Blutdruck bei $106 \pm 12,2$ mmHg, der periphere diastolische Blutdruck bei $81,5 \pm 10,3$ mmHg. Die Gruppen unterschieden sich in Bezug auf die peripheren Blutdruckparameter nicht signifikant. Jedoch wiesen Patienten mit gutem frühfunktionellen Outcome tendenziell niedrigere periphere Blutdruckparameter als Patienten mit schlechtem frühfunktionellen Outcome auf.

Tabelle 11. Vergleich der Gruppen mit gutem frühfunktionellen Outcome hinsichtlich der zentralen und peripheren Blutdruckparameter

Blutdruckparameter	Gutes frühfunktionelles Outcome (n= 51) (Mittelwert ± SD)	Schlechtes frühfunktionelles Outcome (n=33) (Mittelwert ± SD)	p-Wert
pSBD, mmHg	130,6 ± 17,5	136,2 ± 16,3	0,143
MAD, mmHg	103,0 ± 13,6	106,5 ± 12,2	0,218
pDBD, mmHg	79,6 ± 11,9	81,5 ± 10,3	0,45
pPD, mmHg	51,0 ± 11,2	54,7 ± 11,0	0,139
HF, /min	67,2 ± 13,7	74,0 ± 13,8	0,031
zSBD, mmHg	119,1 ± 16,1	124,2 ± 13,9	0,126
zDBD, mmHg	81,1 ± 12,2	83,1 ± 10,4	0,408
zPD, mmHg	38,0 ± 8,7	41,1 ± 8,6	0,12
Alx@75	28,0 ± 7,5	30,0 ± 6,5	0,19
Alx	31,5 ± 8,6	30,2 ± 8,7	0,496
PWV, m/s	9,4 ± 2,6	10,7 ± 2,4	0,027

(T-Test für unabhängige Stichproben; n = Anzahl der Teilnehmer; SD = Standardabweichung)

Der durchschnittliche zentrale systolische Blutdruck in der Gruppe der Patienten mit gutem frühfunktionellem Outcome war bei $119,1 \pm 16,1$ mmHg, in der Gruppe mit schlechtem frühfunktionellen Outcome bei $124,2 \pm 13,9$ mmHg. Der zentrale diastolische Blutdruck ließ sich durchschnittlich mit $81 \pm 12,2$ mmHg bei Patienten mit gutem frühfunktionellem Outcome messen. In der Gruppe mit schlechtem frühfunktionellen Outcome befand sich der durchschnittliche zentrale diastolische Blutdruck bei $83,1 \pm 10,4$ mmHg. Auch war der Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der zentralen Blutdruckparameter nicht signifikant, zeigte dennoch eine Tendenz: Patienten mit gutem frühfunktionellen Outcome wiesen durchschnittlich niedrigere Werte auf.

Signifikant unterschieden sich die beiden Gruppen hingegen bezüglich der Pulswellengeschwindigkeit. So hatten Patienten mit einem guten frühfunktionellen Outcome eine signifikant niedrigere Pulswellengeschwindigkeit als Patienten mit schlechtem frühfunktionellem Outcome ($p = 0,027$). Durchschnittlich betrug die Pulswellengeschwindigkeit in der Gruppe mit gutem frühfunktionellen Outcome $9,4 \pm 2,6$ m/s, in der Gruppe mit schlechtem frühfunktionellen Outcome $10,7 \pm 2,4$ m/s (Tabelle 11.).

5.2.4 T-Test für unabhängige Stichproben in Untergruppen

5.2.4.1 Vergleich der Gruppen hinsichtlich Blutdruckparameter in der Untergruppe „Ausschluss NIHSS=0“ zum Zeitpunkt des Schlaganfalls

Es erfolgte eine Subgruppenanalyse nach Ausschluss aller Patienten, die zum Zeitpunkt des Schlaganfalls einen NIHSS von 0 aufwiesen. Bezüglich der Baseline-Parameter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 12.).

Tabelle 12. Baseline-Parameter für die Untergruppe „Ausschluss NIHSS 0“

	Gutes frühfunktionelles Outcome (n = 38)	Schlechtes frühfunktionelles Outcome (n= 33)	p-Wert
Kardiovaskuläres Risikoprofil			
Alter, y	68 ± 14	71 ± 13	0,425
Geschlecht, männlich, n (%)	24 (63)	19 (58)	0,631
BMI, kg/m²	25,44 ± 3,28	26,61 ± 4,31	0,208
Arterielle Hypertonie, n (%)	25 (66)	24 (73)	0,528
Diabetes mellitus, n (%)	5 (13)	11 (33)	0,042
Dyslipidämie, n (%)	18 (47)	12 (36)	0,349
Myokardinfarkt, n (%)	4 (11)	2 (6)	0,5
Schlaganfall, n (%)	8 (21)	8 (24)	0,748
CKD, n (%)	0 (0)	1 (3)	0,28
KHK, n (%)	9 (24)	11 (33)	0,367
pAVK, n (%)	3 (8)	0 (0)	0,099
Carotisstenose, n (%)	12 (32)	10 (30)	0,908
positive Familienanamnese, n (%)	16 (42)	12 (36)	0,621
Raucherstatus, n (%)	7 (18)	12 (36)	0,089
Labor			
Glucose, mg/dl	119,7 ± 25,6	125,6 ± 36,6	0,445
Gesamtcholesterin, mg/dl	179,7 ± 45,8	174,1 ± 35,6	0,585
LDL Cholesterin, mg/dl	113,8 ± 42,4	111,5 ± 35,9	0,815
Triglyceride, ml/dl	120,7 ± 59,7	126,8 ± 48,2	0,656
Kreatinin, mg/dl	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,3	0,755
CRP, mg/dl	1,0 ± 2,0	1,2 ± 2,4	0,734
Medikamente bei Aufnahme			
Aspirin, n (%)	12 (32)	6 (18)	0,196
Lipidsenker, n(%)	10 (26)	7 (21)	0,615
Blutdrucksenker, n (%)	24 (63)	23 (70)	0,561
Antikoagulation, n (%)	12 (32)	8 (24)	0,493
Therapie			
i.v.Lyse	17 (45)	8 (24)	0,071
mechanische Rekanalisation	13 (34)	5 (15)	0,066

(T-Test für unabhängige Stichproben; n= Anzahl der Teilnehmer; SD = Standardabweichung, Chi-Quadrat-Test für Häufigkeiten)

Verglich man die Gruppen hinsichtlich des frühfunktionellen Outcomes mit Ausschluss der Patienten, welche bereits zum Zeitpunkt des Schlaganfalls einen NIHSS von 0 hatten, fiel auf, dass die durchschnittlichen Werte für die peripheren Blutdruckwerte sowie für die zentralen Blutdruckwerte in der Gruppe mit gutem frühfunktionellen Outcome niedriger als die Werte in der Gruppe mit schlechtem frühfunktionellen Outcome waren. Es handelte sich dennoch nicht um einen signifikanten Unterschied (Tabelle 13.).

Tabelle 13. Vergleich der Blutdruckparameter in Bezug auf das frühfunktionelle Outcome mit „Ausschluss NIHSS=0“ zum Zeitpunkt des Schlaganfalls

Blutdruckparameter	Gutes frühfunktionelles Outcome (n= 38)	Schlechtes frühfunktionelles Outcome (n=33)	p-Wert
pSBD, mmHg	133,9 ± 17,2	136,2 ± 16,3	0,564
MAD, mmHg	104,5 ± 13,5	106,5 ± 12,2	0,516
pDBD, mmHg	79,7 ± 11,9	81,5 ± 10,3	0,511
pPD, mmHg	54,1 ± 10,8	54,7 ± 11,0	0,827
HF, /min	66,3 ±11,9	74,0 ± 13,8	0,015
zSBD, mmHg	121,5 ± 16,0	124,2 ± 13,9	0,451
zDBD, mmHg	81,1 ± 12,0	83,1 ± 10,4	0,455
zPD, mmHg	40,4 ±8,3	41,1 ± 8,6	0,731
Alx@75	28,5 ± 7,3	30,0 ± 6,5	0,372
Alx	32,7 ±8,2	30,2 ± 8,7	0,231
PWV, m/s	10,1 ± 0,4	10,7 ± 2,4	0,327

(T-Test für unabhängige Stichproben, n = Anzahl der Teilnehmer; Angabe in Mittelwert ± Standardabweichung)

5.2.4.2 Vergleich der Untergruppe „Ausschluss kardioembolischer Ursachen“

Es erfolgte eine Subgruppenanalyse bei welcher alle Schlaganfälle aufgrund kardioembolischer Genese ausgeschlossen wurden. In der Untergruppe „Ausschluss kardioembolischer Ursachen“ unterschieden sich die Studienteilnehmer hinsichtlich der Baseline Parameter nur signifikant im Alter. So war die Gruppe mit gutem frühfunktionellen Outcome durchschnittlich 58 ± 14 Jahre alt, während die Gruppe mit schlechtem frühfunktionellen Outcome ein durchschnittlich höheres Alter mit 69 ± 14 Jahren aufwies ($p = 0,02$) (Tabelle 14.).

Tabelle 14. Vergleich der Baseline-Paramater in der Untergruppe „Ausschluss kardio-embolischer Ursachen“

	Gutes frühfunktio- nelles Outcome (n = 27)	Schlechtes frühfunktio- nelles Outcome (n= 16)	p-Wert
Kardiovaskuläres Risikoprofil			
Alter, y	58 ± 14	69 ± 14	0,020
Geschlecht, n (%)	w = 12, m = 15	m= 9, w= 7	0,965
BMI, kg/m ²	25,0 ± 3,4	25,9 ± 3,4	0,393
Arterielle Hypertonie, n (%)	13 (48)	11 (69)	0,189
Diabetes mellitus, n (%)	4 (15)	5 (31)	0,2
Dyslipidämie, n (%)	10 (37)	6 (38)	0,976
Myokardinfarkt, n (%)	2 (7,4)	0 (0)	0,265
Schlaganfall, n (%)	6 (22)	3 (19)	0,787
CKD, n (%)	1 (4)	1 (6)	0,702
KHK, n (%)	3(11)	2 (13)	0,891
pAVK, n (%)	3 (11)	0 (0)	0,167
Carotisstenose, n (%)	8 (31)	3 (19)	0,390
positive Familienanamnese, n (%)	16 (59)	5 (31)	0,076
Raucherstatus, n (%)	8 (30)	5 (31)	0,076
Labor			
Glucose, mg/dl	117,5 ± 33,2	122,3 ± 33,1	0,656
Gesamtcholesterin, mg/dl	167,4 ± 36,4	184,2 ± 35,1	0,166
LDL Cholesterin, mg/dl	101,4 ± 34,4	119,1 ± 39,1	0,162
Triglyceride, ml/dl	124,8 ± 62,0	130,33 ± 43,6	0,748
Kreatinin, mg/dl	1,4 ± 2,8	0,9 ± 0,2	0,434
CRP, mg/dl	10,8 ± 50,3	0,9 ± 1,7	0,323
Medikamente bei Aufnahme			
Aspirin, n (%)	4 (15)	3 (19)	0,735
Lipidsenker, n(%)	6 (22)	3 (19)	0,787
Blutdrucksenker, n (%)	11 (41)	10 (63)	0,163
Antikoagulation, n (%)	4 (15)	2 (13)	0,832
Therapie			
i.v.Lyse	17 (34)	8 (24)	0,343
mechanische Rekanalisation	13 (26)	5 (15)	0,241

(T-Test für unabhängige Stichproben; n= Anzahl der Teilnehmer; SD = Standardabweichung, Chi-Quadrat-Test für Häufigkeiten)

Die Tabelle 15. zeigt die Blutdruckparameter der Subgruppenanalyse nach „Ausschluss der kardioembolischen Genese“. 27 Patienten erreichten ein gutes frühfunktionelles Outcome, während bei 16 Patienten ein schlechtes frühfunktionelles Outcome vorlag.

Tabelle 15. Vergleich der Blutdruckparameter hinsichtlich des frühfunktionellen Outcomes mit „Ausschluss der kardioembolischen Genese“

Blutdruckparameter	Gutes frühfunktionelles Outcome (n= 27)	Schlechtes frühfunktionelles Outcome (n=16)	p-Wert
pSBD, mmHg	125,6 ± 16,2	139,5 ± 17,8	0,015
MAD, mmHg	100,2 ± 14,1	110,6 ± 13,0	0,019
pDBD, mmHg	78,7 ± 13,2	86,1 ± 10,3	0,048
pPD, mmHg	46,8 ± 8,1	53,4 ± 11,8	0,059
HF, /min	67,9 ± 15,5	75,8 ± 15,3	0,115
zSBD, mmHg	114,8 ± 15,5	127,1 ± 14,9	0,015
zDBD, mmHg	80,1 ± 13,6	87,7 ± 10,5	0,048
zPD, mmHg	34,7 ± 5,9	39,4 ± 8,8	0,07
Alx@75	28,1 ± 8,2	30,9 ± 7,0	0,236
Alx	31,0 ± 8,1	30,3 ± 10,6	0,82
PWV, m/s	8,3 ± 2,0	10,6 ± 2,7	0,009

(T-Test für unabhängige Stichproben, n = Anzahl der Teilnehmer; Angabe in Mittelwert ± Standardabweichung)

In der Gruppe der Patienten mit gutem frühfunktionellen Outcome lag der durchschnittliche periphere systolische Blutdruck bei 125,6 ± 16,2 mmHg, der durchschnittliche arterielle Mitteldruck bei 100,2 ± 14,1 mmHg und der durchschnittliche periphere diastolische Blutdruck bei 78,7 ± 13,2 mmHg.

Patienten mit schlechtem frühfunktionellen Outcome hatten durchschnittlich einen peripheren systolischen Blutdruck von 139,5 ± 17,8 mmHg, einen mittleren arteriellen Blutdruck von 110,6 ± 13,0 mmHg und einen peripheren diastolischen Blutdruck von 86,1 ± 10,3 mmHg. Die Mittelwerte für den peripheren systolischen Blutdruck (p = 0,015), den mittleren arteriellen Blutdruck (p= 0,019) und den peripheren diastolischen Blutdruck (p = 0,048) waren signifikant niedrigerer in der Gruppe mit gutem frühfunktionellen Outcome als in der Gruppe mit schlechtem frühfunktionellen Outcome. Nicht signifikant unterschieden sich die beiden Gruppen hinsichtlich der Herzfrequenz und des peripheren Pulsdrucks.

Des Weiteren führt die Tabelle 15. die mittleren zentralen systolischen, diastolischen Blutdrücke, den zentralen Pulsdruck sowie die Pulswellengeschwindigkeit auf. Auch hier gab es signifikante Unterschiede. Patienten mit einem guten frühfunktionellen

Outcome hatten durchschnittlich einen signifikant niedrigeren zentralen systolischen ($p = 0,015$) und zentralen diastolischen ($p = 0,048$) Blutdruck. Patienten mit einem schlechten frühfunktionellen Outcome wiesen eine signifikant höhere Pulswellengeschwindigkeit auf ($p = 0,009$).

5.2.4.3 Vergleich der Gruppen unter Berücksichtigung des Risikofaktors: Rauchen

Die Tabelle 16. zeigt die durchschnittlichen Blutdruckwerte, aufgeteilt in die Untergruppen Raucher versus Nichtraucher. Nichtraucher wiesen eine signifikant niedrigere durchschnittliche Pulswellengeschwindigkeit als Raucher auf. Ansonsten unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant hinsichtlich ihrer Blutdruckparameter.

Tabelle 16. Vergleich der Blutdruckparameter zwischen Rauchern und Nichtrauchern

	Raucher (n =22)	Nicht-Raucher (n = 65)	p-Wert
pSBD, mmHg	134,7 ± 17,2	129,1 ± 17,9	0,206
MAD, mmHg	106,0 ± 13,5	101,5 ± 14,2	0,194
pDBD, mmHg	81,8 ± 12,1	78,1 ± 12,2	0,23
pPD, mmHg	52,9 ± 11,8	51,0 ± 10,2	0,46
Hf, /min	70,2 ± 12,2	69,0 ± 18,3	0,792
zSBD, mmHg	123,0 ± 16,0	117,5 ± 15,0	0,147
zDBD, mmHg	83,4 ± 12,3	79,3 ± 12,4	0,183
zPD, mmHg	39,6 ± 9,1	38,2 ± 7,9	0,492
Alx@75 Mittelwert	28,5 ± 7,0	29,4 ± 7,7	0,628
Augmentationsdruck, mmHg	13,5 ± 6,1	13,2 ± 5,7	0,851
Alx Mittelwert	30,8 ± 8,6	31,7 ± 8,9	0,683
PWV, m/s	10,2 ± 2,6	9,0 ± 2,3	0,038

(T-Test für unabhängige Stichproben, Aufteilung in Raucher und Nicht-Raucher; n= Anzahl der Teilnehmer, Angabe in Mittelwert ± Standardabweichung)

Vergleich man die Untergruppe Nichtraucher hinsichtlich der Blutdruckparameter in Bezug auf das Outcome, so zeigte sich ebenfalls nur bei der Pulswellengeschwindigkeit ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Nichtraucher mit einem guten frühfunktionellen Outcome hatten eine signifikant niedrigere Pulswellengeschwindigkeit als Nichtraucher mit einem schlechtem frühfunktionellen Outcome ($p=0,036$) (Tabelle 17.).

Tabelle 17. Durchschnittliche Blutdruckparameter von Nicht-Rauchern im Vergleich zum frühfunktionellen Outcome

	Gutes frühfunktionelles Outcome (n= 42)	Schlechtes frühfunktionelles Outcome (n=21)	p-Wert
pSBD, mmHg	133,1 ± 16,8	136,5 ± 16,7	0,448
MAD, mmHg	104,6 ± 12,9	106,8 ± 12,0	0,499
pDBD, mmHg	80,5 ± 11,3	81,8 ± 10,1	0,653
pPD, mmHg	52,6 ± 11,5	54,7 ± 12,4	0,51
HF, /min	67,1 ± 12,1	76,1 ± 10,7	0,004
zSBD, mmHg	121,2 ± 15,8	124,8 ± 14,5	0,368
zDBD, mmHg	82,1 ± 11,6	83,6 ± 10,2	0,607
zPD, mmHg	39,1 ± 9,0	41,2 ± 9,6	0,4
AIx@75	28,0 ± 7,4	30,1 ± 6,2	0,244
AIx	31,9 ± 8,9	29,1 ± 7,9	0,207
PWV, m/s	9,8 ± 2,6	11,2 ± 2,3	0,036

(T-Test für unabhängige Stichproben in der Untergruppe Nicht-Raucher, n= Anzahl der Teilnehmer, Angabe in Mittelwert ± Standardabweichung)

Eine ähnliche Beobachtung zeigte sich auch in der Untergruppe der Raucher. Die durchschnittliche Pulswellengeschwindigkeit von Rauchern mit schlechtem frühfunktionellen Outcome lag bei $9,8 \pm 2,5$ m/s und war somit signifikant höher als bei Rauchern mit gutem frühfunktionellen Outcome ($P = 0,027$) (Tabelle 18.). Raucher mit einem guten frühfunktionellen Outcome hatten einen signifikant niedrigeren peripheren systolischen Blutdruck ($p = 0,036$), einen signifikant niedrigeren peripheren Pulsdruck ($p = 0,003$), einen signifikant niedrigeren zentralen systolischen Blutdruck ($p = 0,042$) sowie signifikant niedrigeren zentralen Pulsdruck ($p = 0,011$) als Raucher mit einem schlechtem frühfunktionellen Outcome.

Tabelle 18. Durchschnittliche Blutdruckparameter von Rauchern im Vergleich zum frühfunktionellen Outcome

	Gutes frühfunktionelles Outcome (n= 42)	Schlechtes frühfunktionelles Outcome (n=21)	p-Wert
pSBD, mmHg	119,1 ± 16,5	135,6 ± 16,4	0,036
MAD, mmHg	95,4 ± 14,9	106,0 ± 13,1	0,110
pDBD, mmHg	75,4 ± 14,0	80,90 ± 11,0	0,345
pPD, mmHg	43,70 ± 6,1	54,7 ± 8,4	0,003
HF, /min	68,1 ± 20,7	70,4 ± 17,9	0,788
zSBD, mmHg	109,3 ± 14,8	123,1 ± 13,2	0,042
zDBD, mmHg	76,2 ± 14,3	82,3 ± 11,0	0,302
zPD, mmHg	33,1 ± 5,4	40,8 ± 7,1	0,011
AIx@75	28,0 ± 8,8	30,0 ± 7,4	0,587
AIx	29,8 ± 7,1	32,3 ± 10,0	0,527
PWV, m/s	7,7 ± 1,5	9,8 ± 2,5	0,027

(T-Test für unabhängige Stichproben in der Untergruppe Raucher; n= Anzahl der Teilnehmer, Angabe in Mittelwert ± Standardabweichung)

5.3 Korrelation zwischen Pulswellenparametern, Blutparametern und frühfunktionellem Outcome nach einem akuten Schlaganfall

5.3.1 Korrelationsanalyse für das gesamte Studienkollektiv

Bei der Auswertung wiesen 33 Patienten ein schlechtes frühfunktionelles Outcome auf. Davon bestand bei 18 Patienten mit schlechtem frühfunktionellem Outcome ein zentraler Bluthochdruck. 51 Patienten wiesen ein gutes frühfunktionelles Outcome auf. Davon lag bei 32 Patienten kein zentraler Bluthochdruck vor (Tabelle 19.).

Tabelle 19. Korrelation zwischen zentralen systolischen Bluthochdruck und frühfunktionellem Outcome

	Kein zentraler systolischer Bluthochdruck	Zentraler systolischer Bluthochdruck	Gesamt
Schlechtes frühfunktionelles Outcome	15	18	33
Gutes frühfunktionelles Outcome	32	19	51
Gesamt	47	37	84

		Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl.	Phi	0,170	0,119
Nominalmaß	Cramer-V	0,170	0,119
	Kontingenzkoeffizient	0,168	0,119
Anzahl der gültigen Fälle		84	

(zentraler systolischer Bluthochdruck definiert als > 123 mmHg)

Zwischen dem zentralen Bluthochdruck und dem schlechten frühfunktionellen Outcome zeigte sich keine signifikante Korrelation.

Tabelle 20. Korrelation zwischen optimalem zentralen systolischem Blutdruck und frühfunktionellem Outcome

	Optimaler zentraler systolischer Blutdruck	normaler bis hoher zentraler systolischer Bluthochdruck	Gesamt
Schlechtes frühfunktionelles Outcome	5	28	33
Gutes frühfunktionelles Outcome	14	37	51
Gesamt	19	65	84

	Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl.	Phi	0,144
Nominalmaß	Cramer-V	0,144
	Kontingenzkoeffizient	0,142
Anzahl der gültigen Fälle	84	

(optimaler zentraler Blutdruck definiert als RR < 115/85 mmHg, hoher bis erhöhter zentraler Bluthochdruck definiert als RR ≥ 115/85 mmHg)

33 Patienten hatten ein schlechtes frühfunktionelles Outcome. Davon bestand bei 28 Patienten mit schlechtem frühfunktionellem Outcome ein normaler bis hoher zentraler Blutdruck. 51 Patienten wiesen ein gutes frühfunktionelles Outcome auf. Davon lag bei 37 Patienten ein normaler bis hoher zentraler Blutdruck vor (Tabelle 20.). Zwischen einem optimalen zentralen Blutdruck und einem guten frühfunktionellen Outcome ließ sich keine signifikante Korrelation erkennen.

Tabelle 21. Korrelation nach Spearman-Rho für das gesamte Studienkollektiv

N = 87		NIHSS Ba-seline	zDBD	zSBD	pSBD	pDBD
NIHSS Ba-seline	r	1,000	0,125	0,206	0,191	0,111
	p	.	0,250	0,056	0,077	0,305
zDBD	r	0,125	1,000	0,814**	0,771**	0,994**
	p	0,250	.	0,000	0,000	0,000
zSBD	r	0,206	0,814**	1,000	0,980**	0,795**
	p	0,056	0,000	.	0,000	0,000
pSBD	r	0,191	0,771**	0,980**	1,000	0,753**
	p	0,077	0,000	0,000	.	0,000
pDBD	r	0,111	0,994**	0,795**	0,753**	1,000
	p	0,305	0,000	0,000	0,000	.

(r= Korrelationskoeffizient, p= Signifikanzniveau, ** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig))

Es zeigt sich keine Korrelation zwischen den peripheren und zentralen diastolischen und systolischen Blutdruckparametern und dem NIHSS zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (Tabelle 21.).

5.3.2 Korrelationsanalyse für die Untergruppe „Ausschluss kardioembolische Genese“

Bei der Korrelationsanalyse für die Untergruppe „Ausschluss kardioembolische Genese“ fand sich für die peripheren und zentralen Blutdruckparameter eine schwache Korrelation mit dem NIHSS zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (Tabelle 22.).

Tabelle 22. Korrelation nach Spearman-Rho in der Untergruppe

N = 45		NIHSS Ba- seline	zDBD	zSBD	pSBD	pDBD
NIHSS Ba- seline	r	1,000	0,302*	0,341*	0,354*	0,297*
	p	.	0,043	0,022	0,017	0,048
zDBD	r	0,302*	1,000	0,896**	0,850**	0,992**
	p	0,043	.	0,000	0,000	0,000
zSBD	r	0,341*	0,896**	1,000	0,980**	0,874**
	p	0,022	0,000	.	0,000	0,000
pSBD	r	0,354*	0,850**	0,980**	1,000	0,829**
	p	0,017	0,000	0,000	.	0,000
pDBD	r	0,297*	0,992**	0,874**	0,829**	1,000
	p	0,048	0,000	0,000	0,000	.

(r= Korrelationskoeffizient, p= Signifikanzniveau, * Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig))

5.4. Univariate Analyse von Einflussfaktoren für das frühfunktionelle Outcome nach einem Schlaganfall

5.4.1 Univariate Analyse für das gesamte Studienkollektiv

Mit Hilfe der univariaten Analyse konnte gezeigt werden, dass die Pulswellengeschwindigkeit, die Herzfrequenz sowie der NIHSS zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung einen prädiktiven Wert für das frühfunktionelle Outcome haben (Tabelle 23.).

Tabelle 23. Univariate Analyse von Einflussfaktoren für das Outcome nach einem akuten Schlaganfall

Parameter	R ²	p-Wert
PWV	0,057	0,029
PWV > 10,09 m/s	0,089	0,006
Herzfrequenz	0,056	0,031
NIHSS Baseline	0,180	< 0,001

Zentrale Blutdruckparameter wie der zentrale systolische Blutdruck, der diastolische zentrale Blutdruck, der Pulsdruck, der Augmentationsindex sowie periphere Blutdruckparameter wie der periphere systolische und diastolische Blutdruck waren nicht signifikant mit einer guten Prognose assoziiert.

Wie bereits angeführt, unterschieden sich die Gruppen hinsichtlich der Pulswellengeschwindigkeit signifikant ($p = 0,027$). Um den prädiktiven Wert der Pulswellengeschwindigkeit besser beschreiben zu können, erfolgte eine ROC Kurven Analyse.

Mittels dieser Kurve konnte gezeigt werden, dass der prädiktive Wert der Pulswellengeschwindigkeit bei einem Wert von $\geq 10,09$ m/s (Spezifität 60,8%, Sensitivität 69,7) anstieg.

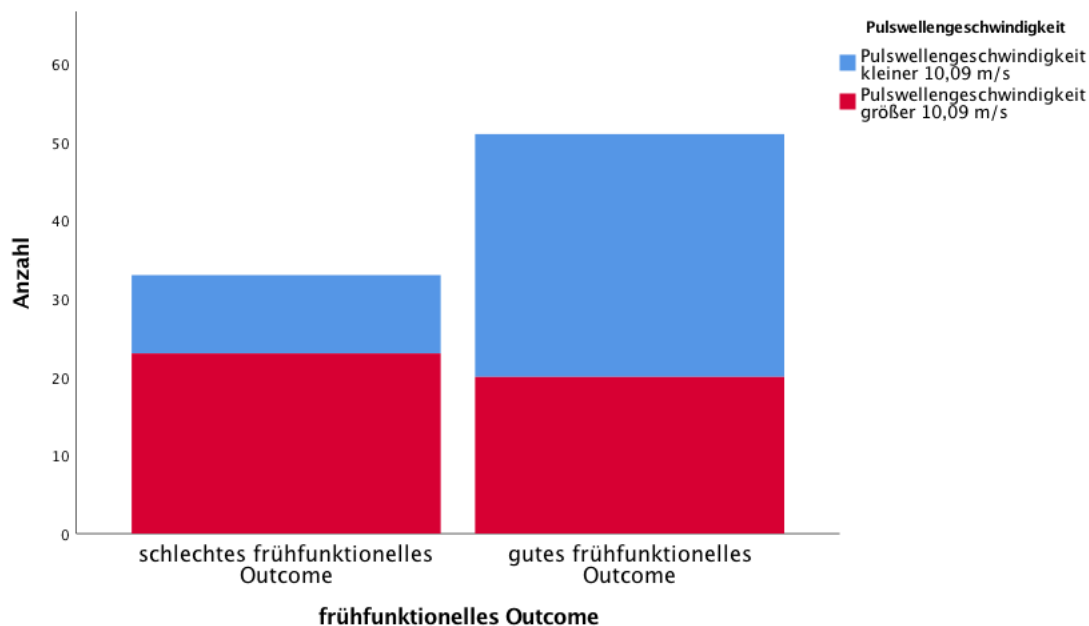


Abbildung 13. Pulswellengeschwindigkeit und frühfunktionelles Outcome

Eine niedrigere Pulswellengeschwindigkeit ($< 10,09$ m/s) war signifikant mit einem guten frühfunktionellen Outcome verbunden (Abbildung 13.).

5.4.2 Univariate für die Untergruppe „Ausschluss kardioembolische Genese“

In Kollektiv „Ausschluss kardioembolischer Genese“ als Ursache für den akuten Schlaganfall erfolgte auch eine univariate Analyse. Sie deutete darauf hin, dass die Pulswellengeschwindigkeit, der periphere systolische Blutdruck sowie der zentrale systolische Blutdruck sowie der NIHSS zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung einen positiven prädiktiven Wert für das frühfunktionelle Outcome haben könnten (Tabelle 24.). Zentrale Blutdruckparameter wie der zentrale diastolische Blutdruck, der Pulsdruck, der Augmentationsindex sowie periphere Blutdruckparameter wie der periphere diastolische Blutdruck waren nicht signifikant mit einer guten Prognose assoziiert.

Tabelle 24. Univariate Analyse für Einflussfaktoren auf das frühfunktionelle Outcome in der Untergruppe „Ausschluss kardioembolischer Genese“

Parameter	R ²	p-Wert
pSBD	0,145	0,012
pDBD	0,082	0,062
zSBD	0,136	0,015
zDBD	0,082	0,063
PWV	0,188	0,004
NIHSS Baseline	0,200	0,003

5.5 Multivariate Analyse: Binäre logistische Regressionsanalyse

5.5.1 Binäre logistische Regressionsanalyse für das gesamte Studienkollektiv

5.5.1.1 Binäre logistische Regressionsanalyse für die Herzfrequenz

Wie die Tabelle 25. beschreibt, war die Wahrscheinlichkeit ein gutes frühfunktionelles Outcome zu erreichen, signifikant von der Herzfrequenz abhängig. Alter und Geschlecht wiesen einen zufälligen Zusammenhang auf. Die Tabellen 26. und 27. unterstreichen diese Beobachtung.

Tabelle 25. Binäre Regressionsanalyse für Alter, Geschlecht und Herzfrequenz

Parameter	Regressionskoeffizient B	Wald	Signifikanz	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
					unterer Wert	oberer Wert
Alter	-0,034	3,795	0,089	0,051	0,967	1,000
Geschlecht	-0,320	0,400	0,527	1,377	0,511	3,708
Hf	-0,038	4,471	0,034	0,963	0,929	0,997

Tabelle 26. Binäre Regressionsanalyse für Alter, Geschlecht, Herzfrequenz und Pulswellengeschwindigkeit

Parameter	Regressionskoeffizient B	Wald	Signifikanz	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
					unterer Wert	oberer Wert
Alter	0,046	0,434	0,510	1,047	0,913	1,202
Geschlecht	-0,327	0,418	0,518	1,387	0,514	3,743
Hf	-0,041	4,812	0,028	0,960	0,926	0,996
PWV	-0,465	1,369	0,242	0,628	0,288	1,369

Tabelle 27. Binäre Regressionsanalyse für Pulswellengeschwindigkeit, zentraler systolischer Blutdruck und Herzfrequenz

Parameter	Regressionskoeffizient B	Wald	Signifikanz	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
					unterer Wert	oberer Wert
PWV	-0,190	2,891	0,089	0,827	0,665	1,029
zSBD	-0,04	0,042	0,837	0,996	0,960	1,033
Hf	-0,036	4,171	0,041	0,965	0,932	0,999

Während Alter, Geschlecht, Pulswellengeschwindigkeit sowie der zentrale systolische Blutdruck mit hoher Wahrscheinlichkeit einen zufälligen Einfluss auf das Vorliegen eines guten frühfunktionellen Outcomes hatten, nahm die Wahrscheinlichkeit für ein

gutes frühfunktionelles Outcome zu, je niedriger die Herzfrequenz war. In der Abbildung 14. wird diese Beobachtung graphisch dargestellt.

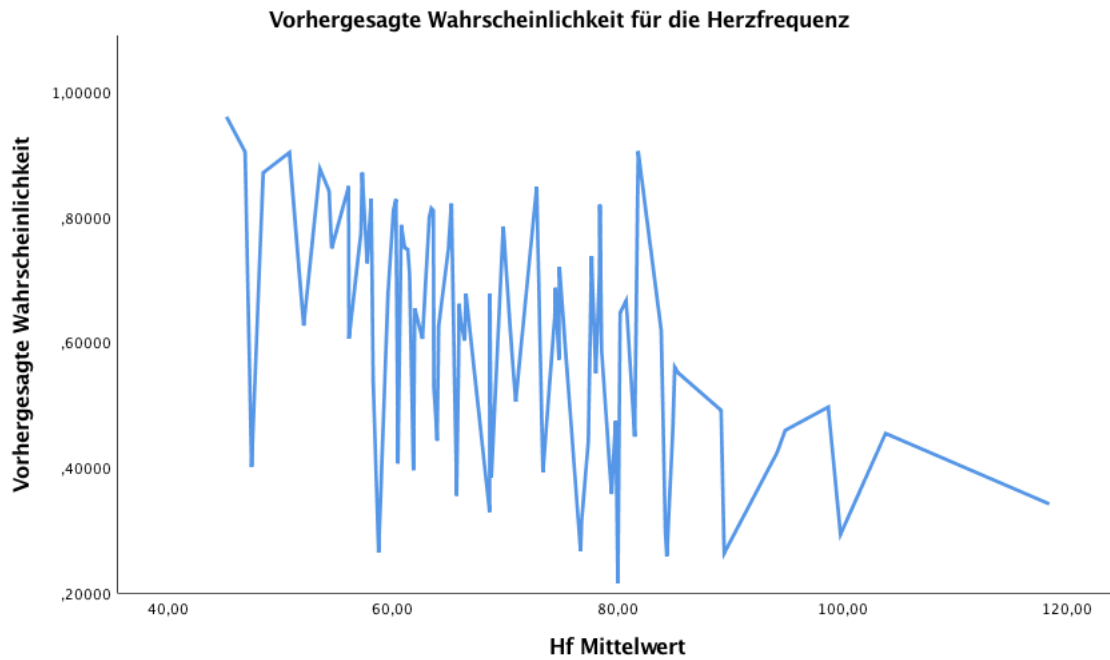


Abbildung 14. Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für die Herzfrequenz

5.5.1.2 Binäre logistische Regressionsanalyse für die Pulswellengeschwindigkeit

Das Alter und die Pulswellengeschwindigkeit hatten mit hoher Wahrscheinlichkeit einen zufälligen Einfluss auf das frühfunktionelle Outcome nach einem akuten Schlaganfall bei der Durchführung der Analyse im gesamten Studienkollektiv. Dies ist in der Tabelle 28. dargestellt.

Tabelle 28. Prädiktiver Wert der Pulswellengeschwindigkeit für das frühfunktionelle Outcome, Modell 1

Parameter	Regressionskoeffizient B	Wald	Signifikanz	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
					unterer Wert	oberer Wert
Alter	0,015	0,264	0,604	1,016	0,957	1,077
PWV>10,09 m/s	-1,651	3,453	0,063	0,192	0,034	1,095

Nach Hinzufügen des NIHSS Baseline in die Regressionsanalyse zeigte sich, dass der NIHSS Baseline weiterhin ein signifikanter prädiktiver Wert für das frühfunktionelle Outcome war, während Alter und Pulswellengeschwindigkeit keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome aufwiesen (Tabelle 29., Modell 2).

Tabelle 29. Prädiktiver Wert der Pulswellengeschwindigkeit für das frühfunktionelle Outcome, Modell 2

Parameter	Regressionskoeffizient B	Wald	Signifikanz	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
					unterer Wert	oberer Wert
Alter	0,008	0,053	0,818	1,008	0,943	1,077
PWV>10,09 m/s	-1,580	2,526	0,112	0,206	0,029	1,446
NIHSS Baseline	-0,322	11,776	0,001	0,725	0,603	0,871

Nach Hinzunahme der Herzfrequenz in das Regressionsmodell, blieb der NIHSS Baseline weiterhin signifikant als prädiktiver Faktor für das frühfunktionelle Outcome bestehen. Des Weiteren wurden auch die Pulswellengeschwindigkeit und die Herzfrequenz signifikant. Sodass zu sagen ist, dass Pulswellengeschwindigkeit, Herzfrequenz sowie der NIHSS mit hoher Wahrscheinlichkeit einen Einfluss auf das frühfunktionelle Outcome haben, während das Alter mit hoher Wahrscheinlichkeit einen zufälligen Einfluss auf das frühfunktionelle Outcome hat (Tabelle 30., Modell 3).

Tabelle 30. Prädiktiver Wert der Pulswellengeschwindigkeit für das frühfunktionelle Outcome, Modell 3

Parameter	Regressionskoeffizient B	Wald	Signifikanz	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
					unterer Wert	oberer Wert
Alter	0,030	0,646	0,422	1,031	0,957	1,110
PWS>10,09 m/s	-2,262	4,083	0,043	0,104	0,012	0,934
NIHSS Baseline	-0,321	11,5589	0,001	0,726	0,603	0,873
Hf	-0,047	4,894	0,027	0,954	0,915	0,995

Die nachfolgende Abbildung 15. verdeutlicht, dass die Wahrscheinlichkeit für ein gutes frühfunktionelles Outcome höher ist, je niedriger der NIHSS zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung ist.

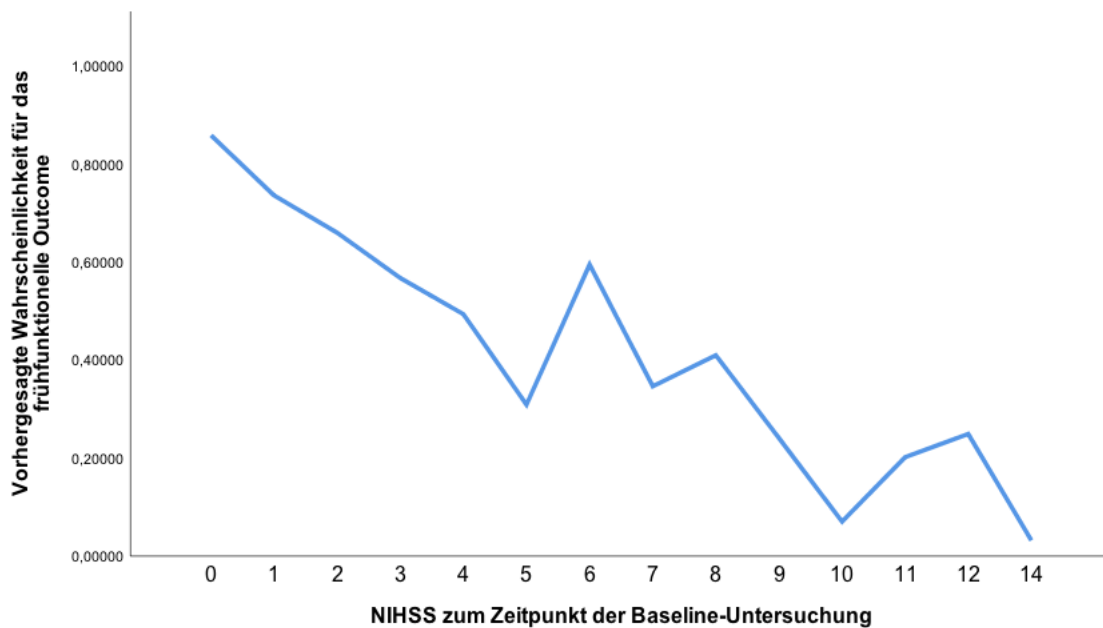


Abbildung 15. vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für das frühfunktionelle Outcome in Abhängigkeit des NIHSS

5.5.1.3 Binäre logistische Regressionsanalyse für die zentralen Blutdruckparameter

Mit hoher Wahrscheinlichkeit war der Einfluss des zentralen systolischen und zentralen diastolischen Blutdrucks in Bezug auf das frühfunktionelle Outcome zufällig (Tabelle 31.).

Tabelle 31. Binäre logistische Regressionsanalyse für zentralen systolischen und diastolischen Blutdruck

Parameter	Regressionskoeffizient B	Wald	Signifikanz	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
					unterer Wert	oberer Wert
Alter	0,027	1,908	0,167	0,73	0,927	1,011
zSBD	-0,015	0,210	0,647	0,986	0,926	1,049
zDBD	0,002	0,002	0,967	1,002	0,926	1,083

5.5.2 Binäre logistische Regressionsanalyse in den Untergruppen

5.5.2.1 Untergruppe „Ausschluss kardioembolische Genese“

Die Tabelle 32. stellt die binäre logistische Regressionsanalyse in der Untergruppe „Ausschluss kardioembolische Ursache“ dar. Unabhängig vom Alter, wies die Pulswellengeschwindigkeit mit hoher Wahrscheinlichkeit einen Einfluss auf das frühfunktionelle Outcome nach einem akuten Schlaganfall auf.

Tabelle 32. Prädiktiver Wert der Pulswellengeschwindigkeit für das frühfunktionelle Outcome, Modell 1

Parameter	Regressionskoeffizient B	Wald	Signifikanz	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
					unterer Wert	oberer Wert
Alter	0,138	2,042	0,153	1,148	0,950	1,387
PWV	-1,183	4,082	0,043	0,306	0,097	0,965

Nach Hinzunahme des NIHSS zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (Tabelle 33., Modell 2) und des zentralen systolischen Blutdrucks (Tabelle 34., Modell 3) in das Regressionsmodell zeigte sich dieser Effekt nicht mehr signifikant. Lediglich der NIHSS zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung erwies sich als stabil.

Tabelle 33. Prädiktive Wert der Pulswellengeschwindigkeit für das frühfunktionelle Outcome, Modell 2

Parameter	Regressionskoeffizient B	Wald	Signifikanz	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
					unterer Wert	oberer Wert
Alter	0,070	0,424	0,515	1,072	0,869 0,128	1,322
PWV	-0,789	1,494	0,222	0,454	0,128	1,610
NIHSS Baseline	-0,306	4,406	0,036	0,737	0,554	0,980

Tabelle 34. Prädiktive Wert der Pulswellengeschwindigkeit für das frühfunktionelle Outcome, Modell 3

Parameter	Regressionskoeffizient B	Wald	Signifikanz	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
					unterer Wert	oberer Wert
Alter	0,015	0,264	0,604	1,016	0,957	1,077
PWV	-1,651	3,453	0,063	0,192	0,034	1,095
zSBP	-0,013	0,078	0,779	0,987	0,898	1,084
NIHSS Baseline	-0,310	4,426	0,035	0,734	0,550	0,979

6. Diskussion

Der akute Schlaganfall hat eine erhebliche Auswirkung auf das alltägliche Leben vieler betroffener Menschen. Schwere körperliche Behinderungen führen auch zu Einschränkungen des Berufs und des sozialen Lebens. Dies hat oft seelische Belastungen zur Folge. Wichtige bereits weltweit anerkannte Risikofaktoren des Schlaganfalls sind kardiovaskuläre Risikofaktoren wie die arterielle Hypertonie und die Pulswellengeschwindigkeit. Einblicke in den Gefäßzustand von Erwachsenen liefern Geräte wie der Mobil-O-Graph. Mit Hilfe dieser Methode kann eine nicht invasive Pulswellenanalyse sowie eine 24-Stunden-Blutdruckmessung durchgeführt werden. Mittels dieses Geräts erfolgte über einen Zeitraum von etwa einem Jahr im Rahmen der Studie „Zentrale Blutdruckparameter als Prädiktoren für das klinische und funktionelle Outcome nach akutem Schlaganfall“ der Abteilung Nephrologie des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München eine Untersuchung der Pulswellenparameter und der zentralen Blutdruckparameter bei Patienten nach einem überlebten Schlaganfall.

Die wesentliche Frage dieser Dissertationsarbeit war zu prüfen, inwieweit der zentrale Pulswellenparameter einen Einfluss auf das frühfunktionelle Outcome nach einem akuten Schlaganfall hat. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem zentralen systolischen und diastolischen Blutdruck konnte nicht nachgewiesen werden: So zeigten Patienten mit einem guten frühfunktionellen Outcome tendenziell, jedoch nicht signifikant, niedrigere zentrale systolische und diastolische Blutdruckwerte ($p = 0,126$, $p = 0,408$). Auch bei weiteren Pulswellenparametern wie dem Augmentationsdruck, Augmentationsindex oder dem zentralen Pulsdruck konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gezeigt werden. Auch hier wurde jedoch eine Tendenz zu niedrigeren Werten in den Gruppen mit gutem frühfunktionellen Outcome beobachtet. Signifikant unterschieden sich die Gruppen in Bezug auf die Pulswellengeschwindigkeit. So zeigte die Gruppe mit gutem frühfunktionellen Outcome signifikant niedrigere durchschnittliche Werte für die Pulswellengeschwindigkeit als die Gruppe mit schlechtem frühfunktionellen Outcome ($9,4 \pm 2,6$ m/s versus $10,7 \pm 2,4$ m/s, $p = 0,027$). In einer univariaten Analyse konnte bestätigt werden, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Pulswellengeschwindigkeit und einem guten frühfunktionellen Outcome besteht ($R^2 = 0,057$, $p = 0,029$). Für die zentralen und peripheren

Blutdruckparameter konnte hier kein signifikanter Zusammenhang dargestellt werden. Dass die Pulswellengeschwindigkeit ein unabhängiger prognostischer Parameter, insbesondere für das frühfunktionelle Outcome ist, konnte bereits in einer Studie durch Gasecki et al. gezeigt werden. Im Rahmen einer prospektiven Studie erfolgte bei 134 Patienten eine Pulswellenanalyse mit Hilfe des SphygmoCor. Anhand einer multiplen Regressionsanalyse wurde die zentrale Pulswellengeschwindigkeit als unabhängiger prognostischer für ein gutes frühfunktionelles Outcome unabhängig von anderen Risikofaktoren eines akuten Schlaganfall beschrieben (Gasecki, Rojek, Kwarciany, Kowalczyk, et al., 2012). Dieser Sachverhalt konnte im Rahmen der vorliegenden Dissertationsarbeit nicht bestätigt werden, da die Pulswellengeschwindigkeit in einer binären logistischen Regressionsanalyse nach Berücksichtigung des Alters nicht mehr signifikant mit dem frühfunktionellen Outcome assoziiert war. Dieses Ergebnis lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass sich initial die Gruppen mit gutem frühfunktionellen Outcome und schlechtem frühfunktionellen Outcome hinsichtlich des Alters signifikant unterschieden ($p = 0,041$). So wiesen die Patienten mit gutem frühfunktionellen Outcome ein deutlich niedrigeres Alter als Patienten mit schlechtem frühfunktionellen Outcome auf. Signifikante Unterschiede zeigten sich auch bei kardiovaskulären Risikofaktoren wie dem Diabetes mellitus ($p=0,016$). Die arterielle Gefäßsteifigkeit ist eng verknüpft mit dem Alter, der arteriellen Hypertonie und weiteren Risikofaktoren, wie beispielsweise dem Nikotinabusus oder dem Diabetes mellitus. So kommt es im Alter sowie bei zunehmendem Einfluss von kardiovaskulären Risikofaktoren zu einer Zunahme der Gefäßsteifigkeit und konsekutiv zu einer Zunahme der Pulswellengeschwindigkeit (Laurent et al., 2006). Eine mögliche Ursache, dass sich die Pulswellengeschwindigkeit im vorliegenden Studienkollektiv nicht als unabhängiger prognostischer Parameter für das frühfunktionelle Outcome bestätigte, könnte darin begründet sein, dass sich die Gruppen bereits zu Beginn hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren (Alter, Diabetes mellitus) zu sehr unterschieden.

Die arterielle Gefäßsteifigkeit ist, wie bereits erwähnt, mit dem Alter und dem Blutdruck assoziiert (Laurent et al., 2006; Nilsson et al., 2009; Scuteri et al., 2011). Die Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit führt einerseits zu einem Anstieg der Pulswellengeschwindigkeit (Laurent et al., 2006) und andererseits auch zu einem Anstieg des systolischen Blutdrucks und zu einem Abfall des diastolischen Blutdrucks mit einer konsekutiven Erhöhung des Pulsdrucks (Nichols et al., 2011). Der Anstieg des systolischen Blutdrucks geht zunächst mit Veränderungen und Schäden in den zentralen

Blutgefäßen und später in den peripheren Blutgefäßen einher (McEniery et al., 2005). Über dies ist der zentrale Blutdruck besser mit Endorganschäden wie Veränderungen in den großen Gefäßen wie der A. carotis interna (Boutouyrie et al., 1999) und dem Gehirn (Ochi et al., 2010) assoziiert als der periphere Blutdruck. Zudem wiesen Studien darauf hin, dass sowohl das Vorliegen von weißen Läsionen des Gehirns (Ochi et al., 2010) als auch Erkrankungen der großen zerebralen Gefäße (Choo et al., 2014) mit einer erhöhten Gefäßsteifigkeit assoziiert sind. Insbesondere das Vorliegen von weißen Läsionen im Gehirn geht wiederum mit einem schlechten Outcome nach einem Schlaganfall einher (Grips et al., 2005; Held et al., 2012). In Zusammenschau dieser Ergebnisse liegt die Vermutung nahe, dass eine erhöhte Gefäßsteifigkeit zu einer Durchblutungsstörung des Gehirns und zum Auftreten von fokalen neurologischen Defiziten führen kann und so mit einem schlechteren frühfunktionellen Outcome assoziiert ist. Dennoch konnte dieser Zusammenhang in der vorliegenden Dissertationsarbeit nicht bestätigt werden. Eine mögliche zusätzliche Ursache könnte in der zu geringen Fallzahl der Studie begründet sein.

Im Folgenden soll nun näher auf die Zusammenhänge des zentralen und peripheren Blutdrucks sowie Pulsdrucks und des frühfunktionellen Outcomes nach einem akuten Schlaganfall eingegangen werden. Ju, Z., et al zeigte in einer prospektiven Studie, dass ein erhöhter peripherer Pulsdruck zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie mit einem schlechten Outcome bei Vorliegen einer hypertensiven Blutung, jedoch nicht bei einem akuten Schlaganfall sowie einer Subarachnoidalblutung, verbunden ist. Ziel der Studie war den Zusammenhang zwischen dem peripheren Pulsdruck und dem frühfunktionellen Outcome zu untersuchen. Die Patienten wurde innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Krankenhausaufnahme eingeschlossen (Ju et al., 2009).

In einer weiteren Studie wurde darauf hingewiesen, dass ein erhöhter peripherer Pulsdruck ein unabhängiger Prädiktor für ein schlechtes frühfunktionelles Outcome ist (Grabska et al., 2009). Diese Annahme bestätigte auch eine weitere kürzlich durchgeführte Studie. So führt ein erhöhter Pulsdruck während der frühen Phase des Schlaganfalls zu einem schlechten späten (> 3 Monate) Outcome nach einem akuten Schlaganfall (Tien et al., 2016). Einen kontroversen Zusammenhang zwischen dem peripheren Pulsdruck und dem späten Outcome nach einem akuten Schlaganfall zeigten Tang, S.C., et al. in der Taiwan Stroke Register Studie. Ein verminderter peripherer Pulsdruck zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ging mit einem schlechten späten

Outcome einher. Diese widersprüchlichen Daten können darin begründet sein, dass einerseits ein erniedrigter Pulsdruck zu einer verminderten Auswurfsleistung des Herzens und konsekutiv zu einer Minderdurchblutung des Gehirns führt. Andererseits ist ein erhöhter Pulsdruck eng mit einer erhöhten arteriellen Gefäßsteifigkeit verknüpft, welche wiederum mit einem schlechten frühfunktionellen und späten Outcome nach einem akuten Schlaganfall assoziiert ist (Tang et al., 2017). In unserer Studie ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des peripheren ($p = 0,139$) und zentralen Pulsdrucks ($p = 0,12$) in Bezug auf das frühfunktionelle Outcome bei Betrachtung des gesamten Studienkollektivs. Dennoch wies die Gruppe mit gutem frühfunktionellen Outcome tendenziell durchschnittlich niedrigere periphere sowie zentrale Pulsdrücke auf. Zudem zeigte sich, dass der zentrale Pulsdruck deutlich niedriger als der periphere Pulsdruck in der Gruppe mit gutem frühfunktionellen Outcome war. Lediglich in der Untergruppe „Raucher“ waren signifikante Unterschiede bei den Pulsdrücken sichtbar. So waren die durchschnittlichen zentralen ($p = 0,011$) und peripheren ($p = 0,003$) Pulsdrücke signifikant niedriger in der Gruppe mit gutem frühfunktionellen Outcome.

Ein besonderes Augenmerk wurde auch auf die peripheren und zentralen Blutdruckparameter gelegt. In der Gruppe mit gutem frühfunktionellen Outcome zeigten sich durchschnittlich niedrigere periphere sowie zentrale systolische und diastolische Blutdruckwerte. Der Unterschied war dennoch nicht signifikant. Auch hier ergaben sich nur signifikante Unterschiede in der Untergruppe „Raucher“. So wiesen Raucher mit einem guten frühfunktionellen Outcome signifikant niedrigere zentrale ($p = 0,042$) und periphere ($p = 0,036$) systolische Blutdruckwerte auf. In einer kürzlich durchgeführten Studie wurde die Erkenntnis gewonnen, dass ein hoher diastolischer Blutdruck mit einer hohen Krankenhausmortalität nach einem akuten Schlaganfall assoziiert ist. Zudem erkannte man, dass weder der systolische periphere Blutdruck noch der diastolische periphere Blutdruck einen Einfluss auf das Outcome nach einem Schlaganfall hat (Tziomalos et al., 2015). Auch gab es keinen Hinweis darauf, dass eine Korrelation zwischen dem peripheren systolischen und diastolischen Blutdruck und dem NIHSS zum Zeitpunkt des Schlaganfalls besteht (Tziomalos et al., 2015). Kvistad et al. wies hingegen daraufhin, dass ein erhöhter Blutdruck mit einem milden Schlaganfall, definiert als NIHSS < 8 , einhergeht. Dennoch konnte nicht bestätigt werden, dass ein erhöhter Blutdruck mit einem guten Outcome verbunden ist. Eine mögliche Erklärung für diesen Effekt war der protektive Einfluss des erhöhten Blutdrucks auf die

Hirndurchblutung zum Zeitpunkt des Schlaganfalls (Kvistad et al., 2013). In unserer Studienpopulation korrelierten weder der periphere systolische noch der periphere diastolische Blutdruck mit dem NIHSS zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung bei Betrachtung des gesamten Studienkollektivs. Häufigste Ursache für einen akuten Schlaganfall innerhalb des Studienkollektivs war das Vorhofflimmern als kardioembolische Genese mit 48,3%. Vorhofflimmern ist durch die Thrombenbildung im linken Vorhofs und der Gefahr der Embolisation die häufigste Ursache für einen akuten Schlaganfall. Auch ist das Vorhofflimmern eng mit Risikofaktoren der Arteriosklerose assoziiert (Violi et al., 2014). Um den Effekt des Vorhofflimmerns auszublenden, erfolgte die Bildung der Untergruppe „Ausschluss kardioembolischer Ursachen“ in der vorliegenden Dissertationsarbeit. Innerhalb dieser Untergruppen zeigten sich signifikante Unterschiede: So zeigte die Gruppe mit gutem frühfunktionellen Outcome durchschnittlich signifikant niedrigere periphere systolische, mittlere arterielle und diastolische Blutdruckwerte ($p= 0,015$, $p= 0,019$, $p= 0,048$). Auch waren die durchschnittlichen Blutdruckwerte für den zentralen systolischen ($p= 0,015$) und den zentralen diastolischen ($p= 0,048$) Blutdruck signifikant niedriger in der Gruppe mit gutem frühfunktionellen Outcome. Um den Einfluss dieser Parameter auf das frühfunktionelle Outcome innerhalb der Untergruppe weiter zu untersuchen, erfolgte eine Korrelationsanalyse sowie eine univariate und multivariate Analyse. Es ergab sich eine schwache Korrelation für den peripheren diastolischen ($r= 0,297$, $p= 0,048$) und systolischen Blutdruck ($r= 0,354$, $p= 0,017$) mit dem NIHSS zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung. Auch konnte ein schwacher Zusammenhang zwischen dem zentralen diastolischen ($r= 0,302$, $p= 0,043$) und dem zentralen systolischen Blutdruck ($r= 0,341$, $p= 0,022$) gezeigt werden. In einer univariaten Analyse fand sich ebenfalls, dass insbesondere der periphere systolische ($R^2 = 0,145$, $p = 0,012$) und zentrale systolische ($R^2= 0,136$, $p= 0,015$) Blutdruck einen positiven prädiktiven Wert für das frühfunktionelle Outcome haben. Nach Adjustierung nach Alter und Pulswellengeschwindigkeit konnte der Zusammenhang zwischen zentralen und peripheren systolischen Blutdruck nicht mehr bestätigt werden. Die signifikanten Unterschiede im Alter zwischen den Gruppen sowie die geringe Studienteilnehmerzahl ($N = 45$) könnten Ursachen dafür sein. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse liegt daher dennoch die Vermutung nahe, dass der zentrale systolische und periphere systolische Blutdruck insbesondere bei Patienten ohne Vorliegen von Vorhofflimmern einen Einfluss auf das frühfunktionelle Outcome zu haben scheint. So kann vermutet werden, dass ein niedriger zentraler und peripherer

systolischer Blutdruck mit einem guten frühfunktionellen Outcome in Verbindung steht. Neuere Studien mit einer größeren Fallzahl könnten diesen Sachverhalt in der Zukunft klären.

Ein weiterer Aspekt in dieser Dissertationsarbeit war es den Einfluss der Herzfrequenz auf das frühfunktionelle Outcome nach einem akuten Schlaganfall zu untersuchen. In der Gruppe mit schlechtem frühfunktionellen Outcome lag die durchschnittliche Herzfrequenz bei $74,0 \text{ /min} \pm 13,8 \text{ /min}$. Konsekutiv war die Herzfrequenz in der Gruppe mit gutem frühfunktionellen Outcome signifikant niedriger ($p= 0,0031$). Dass ein signifikanter Einfluss der Herzfrequenz auf das frühfunktionelle Outcome besteht, konnte auch in einer univariaten Analyse bestätigt werden ($R^2= 0,056$, $p= 0,056$). Mit Hilfe einer multivariaten logistischen Regressionanalyse konnte gezeigt werden, dass die Herzfrequenz ein unabhängiger Vorhersagewert für das frühfunktionelle Outcome ist. Nach Adjustierung nach Alter, Geschlecht, Pulswellengeschwindigkeit sowie zentralem Blutdruck blieb der signifikante Einfluss der Herzfrequenz auf das frühfunktionelle Outcome bestehen. So geht eine niedrigere Herzfrequenz zum Zeitpunkt des Schlaganfalls mit einem guten frühfunktionellen Outcome einher. Kürzlich durchgeführte Studien weisen darauf hin, dass eine hohe Herzfrequenz mit einem erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall assoziiert ist (O'Neal et al., 2015). Der akute Schlaganfall kann mit einer Dysfunktion des autonomen Nervensystems einhergehen. Die genauen pathophysiologischen Mechanismen hierfür sind noch nicht geklärt. Man weiß dennoch, dass es nach einem akuten Schlaganfall zu einer verstärkten Aktivität des Sympathikus und einer verminderten Aktivität des Parasympathikus kommen kann (Korpelainen et al., 1999). Diese Dysfunktion des autonomen Nervensystems führt wiederum zu Schwankungen der Herzfrequenz und des Blutdrucks und ist mit einem erhöhten Risiko für Herzrhythmusstörungen und einer erhöhten Sterblichkeit verbunden. Die Variabilität der Herzfrequenz und die Sensitivität der Barorezeptoren stellen die zentralen Schnittstellen des autonomen Nervensystems dar (Yperzeele et al., 2015). Die Variabilität der Herzfrequenz spiegelt das Gleichgewicht zwischen dem Sympathikotonus und Parasympathikotonus wider und beschreibt dessen Effekt auf den Sinusknoten (Hilz et al., 2011), während der Baroreflex wichtig für kurzfristige Regulationen des kardiovaskulären Systems ist und entscheidend für die Kompensation von kurzfristigen Schwankungen des Blutdrucks ist (Sykora et al., 2010). Zentrale Läsionen im Gehirn, wie durch einen akuten Schlaganfall verursacht, scheinen die Sensitivität der

Barorezeptoren herabzusetzen und zu einer Verschiebung des Gleichgewichts hin zum Sympathikus zu führen. Diese Verschiebung führt wiederum zu Blutdruckschwankungen und Herzfrequenzanstiegen, welche mit einer Verschlechterung der cerebralen Durchblutung einhergehen können (Benarroch, 2008). Auch Chen et al. setzte sich mit dem Einfluss der Variabilität der Herzfrequenz auf das frühfunktionelle Outcome nach einem akuten Schlaganfall auseinander. Die Herzfrequenz korreliert signifikant mit dem frühfunktionellen Outcome bei Patienten, bei welchem eine makroangiopathische Ursache für den Schlaganfall zu Grunde lag (Chen et al., 2012).

Mögliche Einschränkungen der Studie und dieser Dissertationsarbeit könnten die niedrige Studienteilnehmerzahl sein. Zu Beginn der Studie waren 250 Studienteilnehmer geplant. Aufgrund von Problemen beim Einschluss der Studienteilnehmer konnte diese Fallzahl nicht eingehalten werden. Es wurden nur 87 Patienten eingeschlossen. Insgesamt wurden um die 200 Patienten gefragt, ob sie an der Studie teilnehmen möchten. Mehr als die Hälfte der gefragten Patienten verweigerte eine Teilnahme an der Studie. Als Gründe hierfür gaben die Patienten die hohe emotionale Belastung aufgrund des stattgefundenen Schlaganfalls sowie die momentane körperliche Erschöpfung an. Eine zusätzliche Teilnahme an der Studie führe zu einem weiteren emotionalen Stress.

Ein weiterer Grund für die ablehnende Haltung zur Teilnahme war die bereits durchgeführte Monitorüberwachung auf den speziell für Schlaganfallpatienten eingerichteten Stroke Units. Ein weiterer Aspekt, der zu Schwierigkeiten beim Einschluss von Studienteilnehmer führte, ist, dass insbesondere bei Patienten, die einen größeren Infarkt erlitten, meist eine stärker ausgeprägte Aphasie oder auch eine Parese oder Plegie der dominanten Hemisphäre vorlag. Dies führte dazu, dass diese Patienten körperlich, aber auch intellektuell, nicht in der Lage waren eine Einverständniserklärung zu unterzeichnen und somit nicht in die Studie eingeschlossen wurden. Konsekutiv wurden viele Patienten in die Studie eingeschlossen, welche bereits initial nur einen milden Schlaganfall (NIHSS < 1) hatten. Eine Ausweitung der Einschlusskriterien hätte mit einer größeren Studienteilnehmerzahl einhergehen können und ein breiteres besser repräsentativeres Studienkollektiv ergeben.

Bessere Untersuchungsbedingungen wie die Kombination der Monitorüberwachung mit der Pulswellenanalyse hätten ebenfalls zu einer größeren Teilnehmeranzahl führen können. Auch gab eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse Hinweise, dass die

Ergebnisse einer ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung besser mit der Prognose nach einem akuten Schlaganfall assoziiert sind, als übliche Blutdruckmessungen zum Zeitpunkt des Schlaganfalls (Kakaletsis et al., 2015).

7. Zusammenfassung

7.1 Zusammenfassung

Die hohe Sterblichkeit und die Anzahl an pflegebedürftigen Patienten nach einem überlebten Schlaganfall verdeutlicht die Relevanz der Prävention und der Entwicklung von neuen prognostischen Parametern, um Patienten mit einem hohen Risiko für einen ungünstigen Krankheitsverlauf zu identifizieren. Die Höhe des arteriellen Blutdrucks hängt maßgeblich von der Herzaktion und der Gefäßfunktion ab. Die Gefäßfunktion sowie die arterielle Gefäßsteifigkeit lassen sich mit der Pulswellengeschwindigkeit und weiteren Pulswellenparametern beschreiben. In der Vergangenheit wiesen neuere Studien auf einen Zusammenhang zwischen dem zentralen Blutdruck, dem zentralen Pulsdruck und möglichen Endorganschäden hin. Ein erhöhter Pulsdruck über lange Zeit führt zu einer erhöhten Gefäßsteifigkeit. Diese wiederum hat einen Einfluss auf die Mikrozirkulation und betrifft besonders Organe mit einem hohen Blutfluss wie die Niere und das Gehirn.

Primäres Ziel dieser Dissertationsarbeit war es, den Einfluss der zentralen Pulswellenparameter, wie dem zentralen Blutdruck, auf das frühfunktionelle Outcome nach einem akuten Schlaganfall zu untersuchen und möglicherweise neue Prädiktoren für das frühfunktionelle Outcome zu identifizieren.

Im Rahmen einer prospektiven Studie wurden Patienten mit einem akuten Schlaganfall am Tag 7 ± 2 nach dem Ereignis eingeschlossen und erhielten eine Baseline-Untersuchung. Die Schwere des neurologischen Defizits wurde mit Hilfe des National Institute of Health stroke scale (NIHSS) zum Zeitpunkt des Schlaganfalls und der späteren Baseline-Untersuchung beschrieben. Ein gutes frühfunktionelles Outcome wurde als eine Verbesserung des NIHSS um mehr als vier Punkte oder als neurologische Wiederherstellung mit einem NIHSS zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung von kleiner gleich eins definiert. Im Rahmen der Baseline-Untersuchung erfolgte die Durchführung einer 24-Stunden-Blutdruckmessung sowie einer Pulswellenanalyse mittels des nicht invasiven Mobil-O-Graphen.

Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem guten frühfunktionellen Outcome eine signifikant niedrigere Pulswellengeschwindigkeit ($p= 0,027$) haben als Patienten mit einem schlechten frühfunktionellen Outcome. Zudem wies die Tendenz zu niedrigeren zentralen systolischen und diastolischen Blutdruckwerten auf einen positiven

Einfluss auf das frühfunktionelle Outcome hin. In den Untergruppen „Ausschluss kardioembolische Genese“ und „Raucher“ waren der zentrale systolische und diastolische Blutdruck signifikant niedriger. Auch eine univariate Analyse deutete auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem zentralen systolischen Blutdruck und dem frühfunktionellen Outcome hin. Nach Adjustierung nach Alter, Pulswellengeschwindigkeit sowie zentralem diastolischem Blutdruck war der Einfluss des zentralen systolischen Blutdrucks auf das frühfunktionelle Outcome nicht mehr signifikant. Des Weiteren stellte sich heraus, dass die Herzfrequenz einen bedeutenden Einfluss auf das frühfunktionelle Outcome hat. Eine niedrigere Herzfrequenz war signifikant mit einem guten frühfunktionellen Outcome verbunden.

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass sowohl die Pulswellengeschwindigkeit als auch zentrale Blutdruckparameter wie der zentrale Pulsdruck und der zentrale systolische und diastolische Blutdruck einen Einfluss auf das frühfunktionelle Outcome haben. Mit Hilfe eines größeren Studienkollektivs hätte sich dieser Effekt als signifikant erweisen können.

7.2 Summary

High mortality and the rate of patients depending on care after survived stroke illustrate the importance of prevention and the importance of the development of predictors to identify patients with an extremely high risk for an adverse progress of disease. The level of the arterial blood pressure depends on the function of heart as well as on the function of vessels. Furthermore, the function of vessel depends on the elastic character of the large arteries and can be described by the pulse wave velocity. New studies show that there is a better correlation between the central (= aortic) blood pressure, the central (= aortic) pulse pressure and possible damages of end organs. An increased pulse pressure owing to an elevated stiffness of vessels has influence on the microcirculation and leads to damages of organs with high blood flow, such as kidney and brain. Latest studies hint at a connection between central pulse wave parameters and the early functional outcome after an ischemic attack.

In a prospective study we enrolled patients with acute ischemic stroke and objectified the functional outcome on basis of the National Institute of Health stroke scale (NIHSS) 7 ± 2 days after stroke onset. We defined a good early outcome as an improvement of the NIHSS of 4 points or as a completely neurological recovery defined as NIHSS baseline ≤ 1. We conducted a 24-h-blood pressure measurement as well as a pulse wave analysis with the Mobil-O-Graph.

In univariate analysis we could show that patients with a good early outcome after stroke had a significantly lower PWS ($p=0,027$) than patients with a bad early outcome. Besides, the trend to lower central systolic and diastolic blood pressure values indicates a positive influence on early outcome. In sub-groups “exclusion of cardioembolic genesis” and “smokers” central systolic and diastolic blood pressure were significantly lower and associated with a good early outcome. Univariate analysis hint also at a significant correlation between good early outcome and central systolic blood pressure. Nevertheless, after adjusting age, pulse wave velocity and central diastolic blood pressure in a multiple logistic regression model there was no significant influence of the systolic blood pressure on early functional outcome. Moreover, heart rate seems to be a significant predictor for early outcome after stroke. Consequently, low heart rate is associated with a good early outcome.

In conclusion there are a lot of hints that pulse wave parameters have a positive influence on early outcome. A larger cohort might have demonstrated a significant prediction by several indices of central hemodynamics and peripheral blood pressure

components as well. In the future it would be interesting to further investigate this relationship with a larger cohort.

8. Anhang

8.1 Literaturverzeichnis

Adams, H. P., Jr., Bendixen, B. H., Kappelle, L. J., Biller, J., Love, B. B., Gordon, D. L., & Marsh, E. E., 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.

Aho, K., Harmsen, P., Hatano, S., Marquardsen, J., Smirnov, V. E., & Strasser, T., (1980), *Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. Bull World Health Organ*, 58(1), 113-130.

Arastéh, K., Baenkler, H.-W., Bieber, C., Brandt, R., Chatterjee, T., Dill, T., Ditting, T., Eich, W., Ernst, S., Fritze, D., Fießl, H. S., Hahn, J.-M., Hamm, C. W., Harenberg, J., Hengstmann, J. H., Herzog, W., Hofmann, T., Holstege, A., Huck, K., Kähler, J., Keller, M., Klingmüller, D., Köster, R., Kowol, S., Kuck, K.-H., Löwe, B., Loßnitzer, N., Matzdorff, A., Müller-Tasch, T., Nienaber, C., Nikendei, C., Pausch, J., Petzsch, M., Rösch, W., Sauer, N., Schäfer, J., Scherbaum, H., Schlehofer, B., Schmidt, M., Schneider, H., Schuchert, A., Schwab, M., Schweikert, H.-U., Stern, H., Stocker, H., Teschner, A., Träder, C., Usadel, K.-H., Veelken, R., Voll, R., Wahl, P., Wißner, E., Zastrow, A., Zeuzem, S., Ziegler, R., & Zipfe, S., (2013). *Duale Reihe: Innere Medizin*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 3. Auflage.

Baulmann, J., Herzberg, C.-P., & Störk, T., (2013), *Die Renaissance von Pulswellengeschwindigkeit, Augmentation und zentralem Aortendruck als Determinanten des kardiovaskulären Risikos. Med Welt*, 64(1), 30-33.

Baulmann, J., Weber, T., & Mortensen, K., (2010), *Messmethoden der Arteriellen Gefäßsteifigkeit. Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2010*, 14(2), 18-24.

Benarroch, E. E., (2008), *The arterial baroreflex: functional organization and involvement in neurologic disease. Neurology*, 71(21), 1733-1738. doi:10.1212/01.wnl.0000335246.93495.92

Böcker, W., Denk, H., Heitz, P. U., Höfler, G., Kreipe, H., & Moch, H., (2012). *Pathologie*. München: Elsevier GmbH, Urban und Fischer Verlag, 5. Auflage.

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

Boutouyrie, P., Bussy, C., Lacolley, P., Girerd, X., Laloux, B., & Laurent, S., (1999), *Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large-artery remodeling. Circulation*, 100(13), 1387-1393.

Brott, T., Adams, H. P., Jr., Olinger, C. P., Marler, J. R., Barsan, W. G., Biller, J., Spilker, J., Holleran, R., Eberle, R., Hertzberg, V., & et al., (1989), *Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke*, 20(7), 864-870.

- Candelise, L., Gattinoni, M., Bersano, A., Micieli, G., Sterzi, R., & Morabito, A., (2007), *Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. Lancet*, 369(9558), 299-305. doi:10.1016/s0140-6736(07)60152-4
- Chen, P. L., Kuo, T. B., & Yang, C. C., (2012), *Parasympathetic activity correlates with early outcome in patients with large artery atherosclerotic stroke. J Neurol Sci*, 314(1-2), 57-61. doi:10.1016/j.jns.2011.10.034
- Choo, J., Shin, C., Barinas-Mitchell, E., Masaki, K., Willcox, B. J., Seto, T. B., Ueshima, H., Lee, S., Miura, K., Venkitachalam, L., Mackey, R. H., Evans, R. W., Kuller, L. H., Sutton-Tyrrell, K., & Sekikawa, A., (2014), *Regional pulse wave velocities and their cardiovascular risk factors among healthy middle-aged men: a cross-sectional population-based study. BMC Cardiovasc Disord*, 14, 5. doi:10.1186/1471-2261-14-5
- de Luca, N., Asmar, R. G., London, G. M., O'Rourke, M. F., & Safar, M. E., (2004), *Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. J Hypertens*, 22(8), 1623-1630.
- Diederichs, C., Muhlenbruch, K., Lincke, H. O., Heuschmann, P. U., Ritter, M. A., & Berger, K., (2011), *Predictors of dependency on nursing care after stroke: results from the Dortmund and Munster stroke registry. Dtsch Arztebl Int*, 108(36), 592-599. doi:10.3238/arztebl.2011.0592
- Eschenfelder, C. C., Zeller, J. A., & Stingele, R., (2006), *Schlaganfall - Ursachen und Klassifikation. Hämataseologie*, 26(4), 298-308. doi:10.1055/s-0037-1616975
- Franssen, P. M., & Imholz, B. P., (2010), *Evaluation of the Mobil-O-Graph new generation ABPM device using the ESH criteria. Blood Press Monit*, 15(4), 229-231.
- Franz, I.-W., (2002), *Wie lässt sich das kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit Hypertonie einschätzen? Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension* 2002, 6 (4), 17-21.
- Gasecki, D., Rojek, A., Kwarciany, M., Kowalczyk, K., Boutouyrie, P., Nyka, W., Laurent, S., & Narkiewicz, K., (2012), *Pulse wave velocity is associated with early clinical outcome after ischemic stroke. Atherosclerosis*, 225(2), 348-352. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.024
- Gasecki, D., Rojek, A., Kwarciany, M., Kubach, M., Boutouyrie, P., Nyka, W., Laurent, S., & Narkiewicz, K., (2012), *Aortic stiffness predicts functional outcome in patients after ischemic stroke. Stroke*, 43(2), 543-544. doi:10.1161/strokeaha.111.633487
- Grabska, K., Niewada, M., Sarzynska-Dlugosz, I., Kaminski, B., & Czlonkowska, A., (2009), *Pulse pressure--independent predictor of poor early outcome and mortality following ischemic stroke. Cerebrovasc Dis*, 27(2), 187-192. doi:10.1159/000185611
- Grips, E., Sedlaczek, O., Bazner, H., Fritzing, M., Daffertshofer, M., & Hennerici, M., (2005), *Supratentorial age-related white matter changes predict outcome in cerebellar stroke. Stroke*, 36(9), 1988-1993. doi:10.1161/01.STR.0000177869.02361.dc

Held, V., Szabo, K., Bazner, H., & Hennerici, M. G., (2012), *Chronic small vessel disease affects clinical outcome in patients with acute striatocapsular stroke. Cerebrovasc Dis*, 33(1), 86-91. doi:10.1159/000333431

Herbert, A., Cruickshank, J. K., Laurent, S., & Boutouyrie, P., (2014), *Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. Eur Heart J*, 35(44), 3122-3133. doi:10.1093/eurheartj/ehu293

Herold, G., (2018). *Innere Medizin*. Köln: Herold, Gerd, Ausgabe 2019.

Heuschmann, P. U., Busse, O., Wagner, M., Endres, M., Villringer, A., Röther, J., Kolominsky-Rabas, P. L., & Berger, K., (2010), *Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland: Frequenz und Care of Stroke in Germany. Aktuelle Neurologie*, 37(7), 333-340. doi:10.1055/s-0030-1248611

Hilz, M. J., Moeller, S., Akhundova, A., Marthol, H., Pauli, E., De Fina, P., & Schwab, S., (2011), *High NIHSS values predict impairment of cardiovascular autonomic control. Stroke*, 42(6), 1528-1533. doi:10.1161/strokeaha.110.607721

Huppelsberg, J., & Walter, K., (2013). *Kurzlehrbuch Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 4. Auflage.

Jankowski, P., Kawecka-Jaszcz, K., Czarnecka, D., Brzozowska-Kiszka, M., Styczkiewicz, K., Loster, M., Kloch-Badelek, M., Wilinski, J., Curylo, A. M., & Dudek, D., (2008), *Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients. Hypertension*, 51(4), 848-855. doi:10.1161/hypertensionaha.107.101725

Ju, Z., Zhang, H., Tong, W., Xu, T., Zhang, Y., Wang, N., & Zhang, Y., (2009), *Relationship between admission pulse pressure and clinical outcome during hospitalization among acute stroke patients. Acta Neurol Belg*, 109(1), 18-23.

Kakaletsis, N., Ntaios, G., Milionis, H., Haidich, A. B., Makaritsis, K., Savopoulos, C., Berge, E., & Hatzitolios, A. I., (2015), *Prognostic value of 24-h ABPM in acute ischemic stroke for short-, medium-, and long-term outcome: a systematic review and meta-analysis. Int J Stroke*, 10(7), 1000-1007. doi:10.1111/ijss.12609

Kolominsky-Rabas, P. L., & Heuschmann, P. U., (2002), *Inzidenz, Ätiologie und Langzeitprognose des Schlaganfalls. Fortschritte der Neurologie - Psychiatrie*, 70(12), 657-662. doi:10.1055/s-2002-35857

Kolominsky-Rabas, P. L., Heuschmann, P. U., Marschall, D., Emmert, M., Baltzer, N., Neundorfer, B., Schoffski, O., & Krobot, K. J., (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. doi:10.1161/01.str.0000217450.21310.90

Korpelainen, J. T., Sotaniemi, K. A., & Myllyla, V. V., (1999), *Autonomic nervous system disorders in stroke. Clin Auton Res*, 9(6), 325-333.

Kvistad, C. E., Logallo, N., Oygarden, H., Thomassen, L., Waje-Andreassen, U., & Naess, H., (2013), *Elevated admission blood pressure and stroke severity in acute ischemic stroke: the Bergen NORSTROKE Study. Cerebrovasc Dis, 36(5-6), 351-354.* doi:10.1159/000355685

Laurent, S., Cockcroft, J., Van Bortel, L., Boutouyrie, P., Giannattasio, C., Hayoz, D., Pannier, B., Vlachopoulos, C., Wilkinson, I., & Struijker-Boudier, H., (2006), *Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J, 27(21), 2588-2605.* doi:10.1093/eurheartj/ehl254

London, G. M., Blacher, J., Pannier, B., Guerin, A. P., Marchais, S. J., & Safar, M. E., (2001), *Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. Hypertension, 38(3), 434-438.*

Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., Lim, S., Shibuya, K., Aboyans, V., Abraham, J., Adair, T., Aggarwal, R., Ahn, S. Y., Alvarado, M., Anderson, H. R., Anderson, L. M., Andrews, K. G., Atkinson, C., Baddour, L. M., Barker-Collo, S., Bartels, D. H., Bell, M. L., Benjamin, E. J., Bennett, D., Bhalla, K., Bikbov, B., Bin Abdulhak, A., Birbeck, G., Blyth, F., Bolliger, I., Boufous, S., Bucello, C., Burch, M., Burney, P., Carapetis, J., Chen, H., Chou, D., Chugh, S. S., Coffeng, L. E., Colan, S. D., Colquhoun, S., Colson, K. E., Condon, J., Connor, M. D., Cooper, L. T., Corriere, M., Cortinovis, M., de Vaccaro, K. C., Couser, W., Cowie, B. C., Criqui, M. H., Cross, M., Dabhadkar, K. C., Dahodwala, N., De Leo, D., Degenhardt, L., Delossantos, A., Denenberg, J., Des Jarlais, D. C., Dharmaratne, S. D., Dorsey, E. R., Driscoll, T., Duber, H., Ebel, B., Erwin, P. J., Espindola, P., Ezzati, M., Feigin, V., Flaxman, A. D., Forouzanfar, M. H., Fowkes, F. G., Franklin, R., Fransen, M., Freeman, M. K., Gabriel, S. E., Gakidou, E., Gaspari, F., Gillum, R. F., Gonzalez-Medina, D., Halasa, Y. A., Haring, D., Harrison, J. E., Havmoeller, R., Hay, R. J., Hoen, B., Hotez, P. J., Hoy, D., Jacobsen, K. H., James, S. L., Jasrasaria, R., Jayaraman, S., Johns, N., Karthikeyan, G., Kassebaum, N., Keren, A., Khoo, J. P., Knowlton, L. M., Kobusingye, O., Koranteng, A., Krishnamurthi, R., Lipnick, M., Lipshultz, S. E., Ohno, S. L., Mabweijano, J., MacIntyre, M. F., Mallinger, L., March, L., Marks, G. B., Marks, R., Matsumori, A., Matzopoulos, R., Mayosi, B. M., McAnulty, J. H., McDermott, M. M., McGrath, J., Mensah, G. A., Merriman, T. R., Michaud, C., Miller, M., Miller, T. R., Mock, C., Mocumbi, A. O., Mokdad, A. A., Moran, A., Mulholland, K., Nair, M. N., Naldi, L., Narayan, K. M., Nasser, K., Norman, P., O'Donnell, M., Omer, S. B., Ortblad, K., Osborne, R., Ozgediz, D., Pahari, B., Pandian, J. D., Rivero, A. P., Padilla, R. P., Perez-Ruiz, F., Perico, N., Phillips, D., Pierce, K., Pope, C. A., 3rd, Porrini, E., Pourmalek, F., Raju, M., Ranganathan, D., Rehm, J. T., Rein, D. B., Remuzzi, G., Rivara, F. P., Roberts, T., De Leon, F. R., Rosenfeld, L. C., Rushton, L., Sacco, R. L., Salomon, J. A., Sampson, U., Sanman, E., Schwebel, D. C., Segui-Gomez, M., Shepard, D. S., Singh, D., Singleton, J., Sliwa, K., Smith, E., Steer, A., Taylor, J. A., Thomas, B., Tleyjeh, I. M., Towbin, J. A., Truelsen, T., Undurraga, E. A., Venketasubramanian, N., Vijayakumar, L., Vos, T., Wagner, G. R., Wang, M., Wang, W., Watt, K., Weinstock, M. A., Weintraub, R., Wilkinson, J. D., Woolf, A. D., Wulf, S., Yeh, P. H., Yip, P., Zabetian, A., Zheng, Z. J., Lopez, A. D., Murray, C. J., AlMazroa, M. A., & Memish, Z. A., (2012), *Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet, 380(9859), 2095-2128.* doi:10.1016/s0140-6736(12)61728-0

Masuhr, K. F., Masuhr, F., & Neumann, M., (2013). *Duale Reihe Neurologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 7. Auflage.

McEniery, C. M., Cockcroft, J. R., Roman, M. J., Franklin, S. S., & Wilkinson, I. B., (2014), *Central blood pressure: current evidence and clinical importance*. *Eur Heart J*, 35(26), 1719-1725. doi:10.1093/eurheartj/eh565

McEniery, C. M., Yasmin, Hall, I. R., Qasem, A., Wilkinson, I. B., Cockcroft, J. R., & Investigators, A., (2005), *Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT)*. *J Am Coll Cardiol*, 46(9), 1753-1760. doi:10.1016/j.jacc.2005.07.037

McGrath, B. P., Liang, Y. L., Kotsopoulos, D., & Cameron, J. D., (2001), *Impact of physical and physiological factors on arterial function*. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 28(12), 1104-1107.

Murray, C. J., Vos, T., Lozano, R., Naghavi, M., Flaxman, A. D., Michaud, C., Ezzati, M., Shibuya, K., Salomon, J. A., Abdalla, S., Aboyans, V., Abraham, J., Ackerman, I., Aggarwal, R., Ahn, S. Y., Ali, M. K., Alvarado, M., Anderson, H. R., Anderson, L. M., Andrews, K. G., Atkinson, C., Baddour, L. M., Bahalim, A. N., Barker-Collo, S., Barrero, L. H., Bartels, D. H., Basanez, M. G., Baxter, A., Bell, M. L., Benjamin, E. J., Bennett, D., Bernabe, E., Bhalla, K., Bhandari, B., Bikbov, B., Bin Abdulhak, A., Birbeck, G., Black, J. A., Blencowe, H., Blore, J. D., Blyth, F., Bolliger, I., Bonaventure, A., Boufous, S., Bourne, R., Boussinesq, M., Braithwaite, T., Brayne, C., Bridgett, L., Brooker, S., Brooks, P., Brugha, T. S., Bryan-Hancock, C., Bucello, C., Buchbinder, R., Buckle, G., Budke, C. M., Burch, M., Burney, P., Burstein, R., Calabria, B., Campbell, B., Canter, C. E., Carabin, H., Carapetis, J., Carmona, L., Cella, C., Charlson, F., Chen, H., Cheng, A. T., Chou, D., Chugh, S. S., Coffeng, L. E., Colan, S. D., Colquhoun, S., Colson, K. E., Condon, J., Connor, M. D., Cooper, L. T., Corriere, M., Cortinovis, M., de Vaccaro, K. C., Couser, W., Cowie, B. C., Criqui, M. H., Cross, M., Dabhadkar, K. C., Dahiya, M., Dahodwala, N., Damsere-Derry, J., Danaei, G., Davis, A., De Leo, D., Degenhardt, L., Dellavalle, R., Delossantos, A., Denenberg, J., Derrett, S., Des Jarlais, D. C., Dharmaratne, S. D., Dherani, M., Diaz-Torne, C., Dolk, H., Dorsey, E. R., Driscoll, T., Duber, H., Ebel, B., Edmond, K., Elbaz, A., Ali, S. E., Erskine, H., Erwin, P. J., Espindola, P., Ewoigbokhan, S. E., Farzadfar, F., Feigin, V., Felson, D. T., Ferrari, A., Ferri, C. P., Fevre, E. M., Finucane, M. M., Flaxman, S., Flood, L., Foreman, K., Forouzanfar, M. H., Fowkes, F. G., Fransen, M., Freeman, M. K., Gabbe, B. J., Gabriel, S. E., Gakidou, E., Ganatra, H. A., Garcia, B., Gaspari, F., Gillum, R. F., Gmel, G., Gonzalez-Medina, D., Gosselin, R., Grainger, R., Grant, B., Groeger, J., Guillemin, F., Gunnell, D., Gupta, R., Haagsma, J., Hagan, H., Halasa, Y. A., Hall, W., Haring, D., Haro, J. M., Harrison, J. E., Havmoeller, R., Hay, R. J., Higashi, H., Hill, C., Hoen, B., Hoffman, H., Hotez, P. J., Hoy, D., Huang, J. J., Ibeanusi, S. E., Jacobsen, K. H., James, S. L., Jarvis, D., Jasrasaria, R., Jayaraman, S., Johns, N., Jonas, J. B., Karthikeyan, G., Kassebaum, N., Kawakami, N., Keren, A., Khoo, J. P., King, C. H., Knowlton, L. M., Kobusingye, O., Koranteng, A., Krishnamurthi, R., Laden, F., Lalloo, R., Laslett, L. L., Lathlean, T., Leasher, J. L., Lee, Y. Y., Leigh, J., Levinson, D., Lim, S. S., Limb, E., Lin, J. K., Lipnick, M., Lipshultz, S. E., Liu, W., Loane, M., Ohno, S. L., Lyons, R., Mabweijano, J., MacIntyre, M. F., Malekzadeh, R., Mallinger, L., Manivannan, S., Marcenes, W., March, L., Margolis, D. J., Marks, G. B., Marks, R., Matsumori, A., Matzopoulos, R., Mayosi, B. M., McAnulty, J. H., McDermott, M. M., McGill, N., McGrath, J., Medina-Mora, M. E., Meltzer, M., Mensah, G. A., Merriman, T.

R., Meyer, A. C., Miglioli, V., Miller, M., Miller, T. R., Mitchell, P. B., Mock, C., Mocumbi, A. O., Moffitt, T. E., Mokdad, A. A., Monasta, L., Montico, M., Moradi-Lakeh, M., Moran, A., Morawska, L., Mori, R., Murdoch, M. E., Mwaniki, M. K., Naidoo, K., Nair, M. N., Naldi, L., Narayan, K. M., Nelson, P. K., Nelson, R. G., Nevitt, M. C., Newton, C. R., Nolte, S., Norman, P., Norman, R., O'Donnell, M., O'Hanlon, S., Olives, C., Omer, S. B., Ortblad, K., Osborne, R., Ozgediz, D., Page, A., Pahari, B., Pandian, J. D., Rivero, A. P., Patten, S. B., Pearce, N., Padilla, R. P., Perez-Ruiz, F., Perico, N., Pesudovs, K., Phillips, D., Phillips, M. R., Pierce, K., Pion, S., Polanczyk, G. V., Polinder, S., Pope, C. A., 3rd, Popova, S., Porrini, E., Pourmalek, F., Prince, M., Pullan, R. L., Ramaiah, K. D., Ranganathan, D., Razavi, H., Regan, M., Rehm, J. T., Rein, D. B., Remuzzi, G., Richardson, K., Rivara, F. P., Roberts, T., Robinson, C., De Leon, F. R., Ronfani, L., Room, R., Rosenfeld, L. C., Rushton, L., Sacco, R. L., Saha, S., Sampson, U., Sanchez-Riera, L., Sanman, E., Schwebel, D. C., Scott, J. G., Segui-Gomez, M., Shahraz, S., Shepard, D. S., Shin, H., Shivakoti, R., Singh, D., Singh, G. M., Singh, J. A., Singleton, J., Sleet, D. A., Sliwa, K., Smith, E., Smith, J. L., Stapelberg, N. J., Steer, A., Steiner, T., Stolk, W. A., Stovner, L. J., Sudfeld, C., Syed, S., Tamburlini, G., Tavakkoli, M., Taylor, H. R., Taylor, J. A., Taylor, W. J., Thomas, B., Thomson, W. M., Thurston, G. D., Tleyjeh, I. M., Tonelli, M., Towbin, J. A., Truelsen, T., Tsilimbaris, M. K., Ubeda, C., Undurraga, E. A., van der Werf, M. J., van Os, J., Vavilala, M. S., Venketasubramanian, N., Wang, M., Wang, W., Watt, K., Weatherall, D. J., Weinstock, M. A., Weintraub, R., Weisskopf, M. G., Weissman, M. M., White, R. A., Whiteford, H., Wiebe, N., Wiersma, S. T., Wilkinson, J. D., Williams, H. C., Williams, S. R., Witt, E., Wolfe, F., Woolf, A. D., Wulf, S., Yeh, P. H., Zaidi, A. K., Zheng, Z. J., Zonies, D., Lopez, A. D., AlMazroa, M. A., & Memish, Z. A., (2012), *Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. *Lancet*, 380(9859), 2197-2223. doi:10.1016/s0140-6736(12)61689-4

Nichols, W. W., O'Rourke, M. F., & Vlachopoulos, C., (2011). *McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles*. London, United Kingdom: CRC Press, 6th Edition.

Nilsson, P. M., Boutouyrie, P., & Laurent, S., (2009), *Vascular aging: A tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention*. *Hypertension*, 54(1), 3-10. doi:10.1161/hypertensionaha.109.129114

Nishijima, T., Nakayama, Y., Tsumura, K., Yamashita, N., Yoshimaru, K., Ueda, H., Hayashi, T., & Yoshikawa, J., (2001), *Pulsatility of ascending aortic blood pressure waveform is associated with an increased risk of coronary heart disease*. *Am J Hypertens*, 14(5 Pt 1), 469-473.

Nurnberger, J., Dammer, S., Opazo Saez, A., Philipp, T., & Schafers, R. F., (2003), *Diastolic blood pressure is an important determinant of augmentation index and pulse wave velocity in young, healthy males*. *J Hum Hypertens*, 17(3), 153-158. doi:10.1038/sj.jhh.1001526

Nurnberger, J., Mitchell, A., Wenzel, R. R., Philipp, T., & Schafer, R. F., (2004), *[Pulse wave reflection. Determination, extent of influence, analysis and use options]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 129(3), 97-102. doi:10.1055/s-2004-816293

- O'Neal, W. T., Qureshi, W. T., Judd, S. E., Meschia, J. F., Howard, V. J., Howard, G., & Soliman, E. Z., (2015), *Heart rate and ischemic stroke: the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study*. *Int J Stroke*, 10(8), 1229-1235. doi:10.1111/ijss.12620
- Ochi, N., Kohara, K., Tabara, Y., Nagai, T., Kido, T., Uetani, E., Ochi, M., Igase, M., & Miki, T., (2010), *Association of central systolic blood pressure with intracerebral small vessel disease in Japanese*. *Am J Hypertens*, 23(8), 889-894. doi:10.1038/ajh.2010.60
- Pape, H.-C., Kurtz, A., & Silbernagl, S., (2014). *Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 7. Auflage.
- Pauca, A. L., O'Rourke, M. F., & Kon, N. D., (2001), *Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform*. *Hypertension*, 38(4), 932-937.
- Rankin, J., (1957), *Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis*. *Scott Med J*, 2(5), 200-215. doi:10.1177/003693305700200504
- Roman, M. J., Devereux, R. B., Kizer, J. R., Lee, E. T., Galloway, J. M., Ali, T., Umans, J. G., & Howard, B. V., (2007), *Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study*. *Hypertension*, 50(1), 197-203. doi:10.1161/hypertensionaha.107.089078
- Safar, M. E., Blacher, J., Pannier, B., Guerin, A. P., Marchais, S. J., Guyonvarc'h, P. M., & London, G. M., (2002), *Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease*. *Hypertension*, 39(3), 735-738.
- Scuteri, A., Nilsson, P. M., Tzourio, C., Redon, J., & Laurent, S., (2011), *Microvascular brain damage with aging and hypertension: pathophysiological consideration and clinical implications*. *J Hypertens*, 29(8), 1469-1477. doi:10.1097/HJH.0b013e328347cc17
- Smulyan, H., Siddiqui, D. S., Carlson, R. J., London, G. M., & Safar, M. E., (2003), *Clinical utility of aortic pulses and pressures calculated from applanated radial-artery pulses*. *Hypertension*, 42(2), 150-155. doi:10.1161/01.Hyp.0000084051.34269.A9
- Speckmann, E.-J., Hescheler, J., & Köhling, R., (2008). *Physiologie*. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, 5. Auflage.
- Spilker, J., Kongable, G., Barch, C., Braimah, J., Brattina, P., Daley, S., Donnarumma, R., Rapp, K., & Sailor, S., (1997), *Using the NIH Stroke Scale to assess stroke patients. The NINDS rt-PA Stroke Study Group*. *J Neurosci Nurs*, 29(6), 384-392.
- Spratt, N., Wang, Y., Levi, C., Ng, K., Evans, M., & Fisher, J., (2003), *A prospective study of predictors of prolonged hospital stay and disability after stroke*. *J Clin Neurosci*, 10(6), 665-669.
- Sykora, M., Diedler, J., Poli, S., Rupp, A., Turcani, P., & Steiner, T., (2010), *Blood pressure course in acute stroke relates to baroreflex dysfunction*. *Cerebrovasc Dis*, 30(2), 172-179. doi:10.1159/000317105

Tang, S. C., Yin, J. H., Liu, C. H., Sun, M. H., Lee, J. T., Sun, Y., Hsu, C. S., Sun, M. C., Lin, C. H., Chen, C. H., Lien, L. M., Muo, C. H., Jeng, J. S., & Hsu, C. Y., (2017), *Low Pulse Pressure After Acute Ischemic Stroke is Associated With Unfavorable Outcomes: The Taiwan Stroke Registry. J Am Heart Assoc, 6*(6). doi:10.1161/jaha.116.005113

Tien, Y. T., Chang, M. H., Lee, Y. S., Liaw, Y. F., & Chen, P. L., (2016), *Pulse Blood Pressure Correlates with Late Outcome in Acute Ischemic Stroke without Significant Culprit Artery Stenosis. J Stroke Cerebrovasc Dis, 25*(5), 1229-1234. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.02.008

Tziomalos, K., Giampatzis, V., Bouziana, S. D., Spanou, M., Papadopoulou, M., Kostaki, S., Dourliou, V., Papagianni, M., Savopoulos, C., & Hatzitolios, A. I., (2015), *Elevated diastolic but not systolic blood pressure increases mortality risk in hypertensive but not normotensive patients with acute ischemic stroke. Am J Hypertens, 28*(6), 765-771. doi:10.1093/ajh/hpu234

van Swieten, J. C., Koudstaal, P. J., Visser, M. C., Schouten, H. J., & van Gijn, J., (1988), *Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke, 19*(5), 604-607.

Violi, F., Pastori, D., & Pignatelli, P., (2014), *Mechanisms And Management Of Thrombo-Embolic In Atrial Fibrillation. J Atr Fibrillation, 7*(3), 1112. doi:10.4022/jafib.1112

Vlachopoulos, C., Aznaouridis, K., O'Rourke, M. F., Safar, M. E., Baou, K., & Stefanadis, C., (2010), *Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J, 31*(15), 1865-1871. doi:10.1093/eurheartj/ehq024

Wang, K. L., Cheng, H. M., Chuang, S. Y., Spurgeon, H. A., Ting, C. T., Lakatta, E. G., Yin, F. C., Chou, P., & Chen, C. H., (2009), *Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? J Hypertens, 27*(3), 461-467.

Wassertheurer, S., Kropf, J., Weber, T., van der Giet, M., Baulmann, J., Ammer, M., Hametner, B., Mayer, C. C., Eber, B., & Magometchnigg, D., (2010), *A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method. J Hum Hypertens, 24*(8), 498-504. doi:10.1038/jhh.2010.27

Weber, T., (2010), *Grundlagen: Zentraler Blutdruck, Pulswellenreflexionen, Pulswellengeschwindigkeit. Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2010, 14*(2), 9-13.

Weber, T., Auer, J., O'Rourke, M. F., Kvas, E., Lassnig, E., Berent, R., & Eber, B., (2004), *Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. Circulation, 109*(2), 184-189. doi:10.1161/01.Cir.0000105767.94169.E3

Weber, T., Eber, B., Zweiker, R., Horn, S., Sock, S., Grüner, P., Pichler, M., Mayer, G., Eisserer, G., Magometchnigg, D., & Illyés, M., (2008), *Pulswellengeschwindigkeit,*

zentraler Blutdruck und Augmentationsindex: „Neue“Parameter zur Beschreibung eines Endorganschadens der arteriellen Strombahn bei Hypertonie Pathophysiologie, Methodik prognostische Bedeutung Empfehlungen. *Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension* 2008, 12(1), 7-13.

Wei, W., Tolle, M., Zidek, W., & van der Giet, M., (2010), *Validation of the mobil-O-Graph: 24 h-blood pressure measurement device. Blood Press Monit*, 15(4), 225-228. doi:10.1097/MBP.0b013e328338892f

Weiss, W., Gohlisch, C., Harsch-Gladisch, C., Tolle, M., Zidek, W., & van der Giet, M., (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. doi:10.1097/MBP.0b013e328353ff63

Wilkinson, I. B., MacCallum, H., Flint, L., Cockcroft, J. R., Newbyand, D. E., & Webb, D. J., (2000), *The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. J Hum Hypertens*, 14(4), 271-281.

Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G. Y. H., McManus, R., Narkiewicz, K., Ruschitzka, F., Schmieder, R. E., Shlyakhto, E., Tsioufis, C., Aboyans, V., & Desormais, I., (2018), *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens*, 36(10), 1953-2041. doi:10.1097/hjh.0000000000001940

Yperzeele, L., van Hooff, R. J., Nagels, G., De Smedt, A., De Keyser, J., & Brouns, R., (2015), *Heart rate variability and baroreceptor sensitivity in acute stroke: a systematic review. Int J Stroke*, 10(6), 796-800. doi:10.1111/ijss.12573

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. NIHSS modifiziert nach Brott et al. (Brott et al., 1989).....	10
Abbildung 2. Änderungen des Druckpuls (modifiziert nach Huppelsberg et al. (Huppelsberg & Walter, 2013))	20
Abbildung 3. Änderungen des Strompulses im arteriellen System (modifiziert nach Huppelsberg et al. (Huppelsberg & Walter, 2013))	22
Abbildung 4. Darstellung der Pulswellenkurve (modifiziert nach Weber et al. (Weber et al., 2008)).....	23
Abbildung 5. negative Augmentation (modifiziert nach Nurnberger et al. (Nurnberger et al., 2004)).....	27
Abbildung 6. positive Augmentation (modifiziert nach Nurnberger et al. (Nurnberger et al., 2004)).....	27
Abbildung 7. Darstellung der Pulswellenkurve (modifiziert nach Weber et al. (Weber et al., 2008)).....	28
Abbildung 8. Kombinationsmöglichkeiten der Antihypertensiva nach der Europäischen Hypertonie Leitlinie 2018 (Williams et al., 2018)	33
Abbildung 9. Studienablauf modifiziert nach Studienprotokoll (Studienprotokoll Anhang 8.5.1)	36
Abbildung 10. Ätiologie des Schlaganfalls	52
Abbildung 11. NIHSS zum Zeitpunkt des Schlaganfalls und zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung.....	53
Abbildung 12. Gutes frühfunktionelles Outcome oder neurologische Wiederherstellung	54
Abbildung 13. Pulswellengeschwindigkeit und frühfunktionelles Outcome	71
Abbildung 14. Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für die Herzfrequenz	73
Abbildung 15. vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für das frühfunktionelle Outcome in Abhängigkeit des NIHSS	75

8.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Modified Rankin Scale modiziert nach Bonita et al. (Bonita & Beaglehole, 1988; Rankin, 1957).....	11
Tabelle 2. Einteilung Blutdruck modifiziert nach Herold (Herold, 2018)	32
Tabelle 3. Referenzwerte für den zentralen Blutdruck (Herbert et al., 2014)	34
Tabelle 4. Ein-und Ausschlusskriterien (Studienprotokoll Anhang 8.5.1).....	38
Tabelle 5. Deskriptive Statistik und periphere Blutdruckparameter.....	49
Tabelle 6. Pulswellenparameter.....	50
Tabelle 7. Blutparameter zum Zeitpunkt des Schlaganfalls	51
Tabelle 8. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen.....	52
Tabelle 9. Vergleich der Gruppen mit gutem frühfunktionellen Outcome hinsichtlich der Basisparameter.....	56
Tabelle 10. Vergleich der Gruppen hinsichtlich des NIHSS Stroke und Baseline	57
Tabelle 11. Vergleich der Gruppen mit gutem frühfunktionellen Outcome hinsichtlich der zentralen und peripheren Blutdruckparameter.....	58
Tabelle 12. Baseline-Parameter für die Untergruppe „Ausschluss NIHSS 0“.....	59
Tabelle 13. Vergleich der Blutdruckparameter in Bezug auf das frühfunktionelle Outcome mit „Ausschluss NIHSS=0“ zum Zeitpunkt des Schlaganfalls.....	60
Tabelle 14. Vergleich der Baseline-Paramater in der Untergruppe „Ausschluss kardioembolischer Ursachen“	62
Tabelle 15. Vergleich der Blutdruckparameter hinsichtlich des frühfunktionellen Outcomes mit „Ausschluss der kardioembolischen Genese“	63
Tabelle 16. Vergleich der Blutdruckparameter zwischen Rauchern und Nichtrauchern	64
Tabelle 17. Durchschnittliche Blutdruckparameter von Nicht-Rauchern im Vergleich zum frühfunktionellen Outcome	65
Tabelle 18. Durchschnittliche Blutdruckparameter von Rauchern im Vergleich zum frühfunktionellen Outcome	66
Tabelle 19. Korrelation zwischen zentralen systolischen Bluthochdruck und frühfunktionellem Outcome	67
Tabelle 20. Korrelation zwischen optimalem zentralen systolischen Blutdruck und frühfunktionellem Outcome	68
Tabelle 21. Korrelation nach Spearman-Rho für das gesamte Studienkollektiv.....	68

Tabelle 22. Korrelation nach Spearman-Rho in der Untergruppe	69
Tabelle 23. Univariate Analyse von Einflussfaktoren für das Outcome nach einem akuten Schlaganfall.....	70
Tabelle 24. Univariate Analyse für Einflussfaktoren auf das frühfunktionelle Outcome in der Untergruppe „Ausschluss kardioembolischer Genese“	71
Tabelle 25. Binäre Regressionsanalyse für Alter, Geschlecht und Herzfrequenz	72
Tabelle 26. Binäre Regressionsanalyse für Alter, Geschlecht, Herzfrequenz und Pulswellengeschwindigkeit	72
Tabelle 27. Binäre Regressionsanalyse für Pulswellengeschwindigkeit, zentraler systolischer Blutdruck und Herzfrequenz.....	72
Tabelle 28. Prädiktiver Wert der Pulswellengeschwindigkeit für das frühfunktionelle Outcome, Modell 1.....	74
Tabelle 29. Prädiktiver Wert der Pulswellengeschwindigkeit für das frühfunktionelle Outcome, Modell 2.....	74
Tabelle 30. Prädiktiver Wert der Pulswellengeschwindigkeit für das frühfunktionelle Outcome, Modell 3.....	75
Tabelle 31. Binäre logistische Regressionsanalyse für zentralen systolischen und diastolischen Blutdruck	76
Tabelle 32. Prädiktiver Wert der Pulswellengeschwindigkeit für das frühfunktionelle Outcome, Modell 1.....	77
Tabelle 33. Prädiktive Wert der Pulswellengeschwindigkeit für das frühfunktionelle Outcome, Modell 2.....	77
Tabelle 34. Prädiktive Wert der Pulswellengeschwindigkeit für das frühfunktionelle Outcome, Modell 3.....	77

8.4 Bildverzeichnis

Bild 1. Maske HMS Client-Server Software (Version 4.7.1, I.E.M. GmbH, Stolberg, 2012).....	43
Bild 2. 24-Stunden-Blutdruckmessung HMS Client-Server Software (Version 4.7.1, I.E.M. GmbH, Stolberg, 2012).....	45
Bild 3. Pulswellenanalyse HMS Client-Server Software (Version 4.7.1, I.E.M. GmbH, Stolberg, 2012)	46

8.5 Studienmaterial

8.5.1 Studienprotokoll

Studienprotokoll

Zentrale Blutdruckparameter als Prädiktoren für das klinische und funktionelle Outcome nach akutem Schlaganfall

Version 2.0 (29.10.2013)

I Inhaltsverzeichnis

1. Verantwortung und Zuständigkeiten	3
2. Einleitung.....	3
a. Hintergrund.....	3
b. Rationale	5
c. Zweck der Studie und deren Relevanz	6
3. Ziele der Studie	6
a. Primäre Studienziele.....	6
b. Sekundäre Studienziele	6
4. Studienplan	7
a. Studiendesign	7
b. Anzahl aufzunehmender Patienten	7
c. Studiendauer	7
5. Studienpopulation.....	8
a. Charakterisierung der Studienpopulation	8
b. Einschlusskriterien	8
c. Ausschlusskriterien.....	8
6. Aufnahme in die Studie.....	8
a. Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie	8
b. Modus der Aufnahme in die Studie	9
7. Methode	9
a. Zeitplan der Studie.....	9
b. Untersuchungen	9
i. Baseline.....	9
ii. 90-Tage-Follow-Up	10
c. Flussdiagramm	10
8. Zielkriterien.....	11
a. Primärer Endpunkt.....	11
b. Sekundärer Endpunkt	11
9. Dokumentation der Ergebnisse.....	11
10. Biometrische Planung und Auswertung	11
11. Anhang.....	12
12. Literaturverzeichnis.....	12

Abkürzungsverzeichnis

cDBP	zentraler diastolischer Blutdruck (mmHg)
cPP	zentraler Pulsdruck; Blutdruckamplitude (mmHg)
cSBP	zentraler systolischer Blutdruck (mmHg)
IMSE	Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie, TU München
IMT	intima-media-thickness (Intima-Media-Dicke der A. carotis)
MRS	modifizierte Rankin-Skala
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
PWV	puls wave velocity (Pulswellengeschwindigkeit)
TUM	Technische Universität München

1. Verantwortung und Zuständigkeiten

Dr. med. Anna-Lena Hasenau

Wissenschaftliche Mitarbeiterin

Abteilung für Nephrologie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

Ismaninger Str. 22, 81675 München

Tel. +49-89-4140-6704

Fax +49-89-4140-7734

PD Dr. med. Marcus Baumann

Laborleitung Nephrologie

Abteilung für Nephrologie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

Ismaninger Str. 22, 81675 München

Tel. +49-89-4140-6704

PD Dr. med. Holger Poppert

Oberarzt Stroke Unit

Neurologische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

Ismaninger Str. 22, 81675 München

Tel. +49-89-4140-4606

2. Einleitung

a. Hintergrund

Der akute Schlaganfall ist in Deutschland die häufigste Ursache erworbener Invalidität im Erwachsenenalter und steht an dritter Stelle der Todesursachenstatistik¹. Die Inzidenz liegt in Deutschland bei circa 196.000 Schlaganfällen pro Jahr. Mehr als 400.000 Menschen leiden unter den Folgen eines Schlaganfalles². Die Wahrscheinlichkeit einen Schlaganfall zu erleiden steigt mit dem Alter an. Mehr als 50% der Schlaganfälle erleiden Patienten >75 Jahre. Die Letalität des akuten Schlaganfalls liegt bei ca. 28% nach drei Monaten und fast 40% nach dem ersten Jahr³. Epidemiologische Studien weisen auf eine zunehmende Inzidenz des akuten Schlaganfalls hin, was mit der zunehmenden Überalterung der Gesellschaft zu vereinbaren ist. Gleichzeitig zeigt sich die

¹ Kolominsky-Rabas und Heuschmann 2002

² Diederichs et al. 2011

³ Kolominsky-Rabas und Heuschmann 2002

Mortalität rückläufig, sodass mit einer Zunahme der Absolutzahlen an Schlaganfallpatienten zu rechnen ist.

Etwa 78% aller akuten Schlaganfälle sind auf eine cerebrale Ischämie zurückzuführen, wohingegen ca. 13% durch eine intrazerebrale Blutung bedingt sind. Der Rest der Schlaganfälle ist auf Subarachnoidalblutungen zurückzuführen oder wurde nicht näher klassifiziert⁴. Die Unterscheidung der Hauptarten der akuten Schlaganfälle ist von Bedeutung, da sie sich hinsichtlich der Mortalität, resultierender Pflegebedürftigkeit und auch in Bezug auf die Risikofaktoren unterscheiden. Die cerebralen Ischämien werden hierbei noch einmal aufgrund unterschiedlicher Ätiologien anhand der TOAST-Klassifikation in fünf Gruppen unterteilt⁵. Die Gruppe der makroangiopathischen Infarkte entsteht aufgrund einer Thrombose oder Embolie mit einer >50%igen Stenose oder Verschluss großer hirnversorgender Gefäße und hat daher die „klassischen“ Risikofaktoren einer Atherosklerose, wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen, metabolisches Syndrom und Nikotinabusus. Ursachen für einen kardioembolischen Infarkt sind kardiale Thrombenbildungen aufgrund von Vorhofflimmern, künstlicher Herzklappen, Endokarditiden oder einem offenen Foramen ovale. Die Gruppe der mikroangiopathischen Infarkte umfasst subkortikale lakunäre Infarkte, deren Ursache häufig in der arteriellen Hypertonie und dem Diabetes mellitus liegt. Daneben gibt es noch die Gruppe mit anderen Ätiologien, z.B. Vaskulitiden, Dissektionen und Gerinnungsstörungen, sowie cerebrale Ischämien mit unklarer Ätiologie. Der wichtigste Risikofaktor für intracerebrale Blutungen ist die arterielle Hypertonie.

Die hohe Mortalität und Rate an Pflegebedürftigkeit nach überlebtem Schlaganfall verdeutlicht die Wichtigkeit von Präventionsmaßnahmen und auch von der Entwicklung prädiktiver Werte zur Identifizierung von Patienten mit einem besonders hohen Risiko für einen ungünstigen Krankheitsverlauf. In der Vergangenheit wurden bereits einige Studien durchgeführt, die zeigten, dass die Behandlung auf einer spezialisierten Station („Stroke Unit“) das Outcome für die Patienten verbessert⁶. Daneben sind ein höheres Alter, die Größe des geschädigten Hirnareals, eine initiale Bewusstseinsstörung, ein niedriger sozioökonomischer Status und eine Blaseninkontinenz ein negativer Prädiktor für ein gutes Outcome nach akutem Schlaganfall. Ebenfalls mit dem Outcome korrelieren der Blutzucker bei stationärer Aufnahme und das C-reaktive Protein^{7,8}.

⁴ Diederichs et al. 2011

⁵ Adams et al. 1993

⁶ Candelise et al. 2007

⁷ Johnston et al. 2003

Die wenigsten der genannten Prädiktoren für das klinische Outcome nach akutem Schlaganfall sind beeinflussbar und somit für therapeutische Maßnahmen zugänglich. Daher ist es von besonderem klinischem Interesse behandelbare Risikofaktoren für ein gutes Outcome nach akutem Schlaganfall zu identifizieren. Die arterielle Hypertonie stellt einen solchen behandelbaren kardiovaskulären Risikofaktor dar.

Die Höhe des arteriellen Blutdrucks wird sowohl durch die Herzfunktion als auch die Gefäßfunktion bedingt. Diese letztgenannte Komponente des Blutdrucks wird u.a. durch die elastischen Eigenschaften der großen Arterien bestimmt und kann mit der so genannten Pulswellengeschwindigkeit ausgedrückt werden. Pulswellenreflexionen gehen mit einem in der Physiologie bereits lange bekannten Phänomen der Zunahme des systolischen Blutdruckes und der Blutdruckamplitude von der ascendierenden Aorta bis in die Peripherie (z.B. Oberarm) einher. Neuere Studien belegen, dass dieser zentrale (=aortale) systolische Blutdruck und der zentrale (=aortale) Pulsdruck besser mit einem möglichen Endorganschaden assoziiert sind⁹¹⁰. Ein erhöhter Pulsdruck infolge einer erhöhten Gefäßsteifigkeit setzt sich bis in die Mikrozirkulation fort und schädigt so insbesondere Gewebe mit einem hohen Ruhefluss, wie der Niere und dem Gehirn¹¹. Aktuelle Studien weisen auf einen Zusammenhang einer erhöhten Gefäßsteifigkeit mit dem Schlaganfallrisiko, dem Demenzrisiko, sowie auch mit dem frühfunktionellen Outcome nach ischämischen Schlaganfall hin¹²¹³¹⁴. Diese zentralen Blutdruckparameter können inzwischen durch die Entwicklung spezieller Blutdruckmessgeräte, wie dem Mobil-O-Graph der Firma I.E.M. einfach und für den Patienten kaum belastend bestimmt werden.

b. Rationale

Die Rationale dieser Studie ist es, zentrale Blutdruckparameter einer 24h-Messung bei Patienten nach akutem Schlaganfall zu untersuchen und deren prädiktiven Wert für das funktionelle und klinische Outcome 90 Tage nach dem Akutereignis zu bestimmen. Daneben soll diese Vorhersagefähigkeit zwischen dem zentralen und brachialen Blutdruck verglichen werden.

⁸ Spratt et al. 2003

⁹ Agabiti-Rosei et al. 2007

¹⁰ Roman et al. 2007

¹¹ O'Rourke und Hashimoto 2007

¹² Gasecki et al. 2012

¹³ Laurent et al. 2003

¹⁴ Waldstein et al. 2008

c. Zweck der Studie und deren Relevanz

Die zuvor genannten Zahlen zu Inzidenzen des akuten Schlaganfalls und deren Dynamik verdeutlichen die enorme individuelle und gesellschaftliche Belastung des zu untersuchenden Krankheitsbildes. Der Prävention kommt hier eine große Bedeutung zu, aber auch die Prädiktion von Krankheitsverläufen rückt zunehmend in den Mittelpunkt. Anhand „neuer“ Vorhersageparameter Patienten zu identifizieren, die von einer besonderen Behandlung profitieren können, führt letztlich zu einem optimalen Einsatz vorhandener Ressourcen und kann dazu beitragen, steigende Kosten im Gesundheitswesen zu begrenzen.

Mit dieser Studie soll untersucht werden, ob der zentrale Blutdruck als ein solcher Vorhersageparameter angesehen werden kann. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass immer mehr Studien einen divergierenden Effekt altbekannter Antihypertensiva auf den brachialen und zentralen Blutdruck haben, wird die Relevanz der vorliegenden Studie unterstützt.

3. Ziele der Studie

a. Primäre Studienziele

- Ziel der Studie ist es, das funktionelle Outcome 90 Tage nach akutem Schlaganfall mithilfe der modifizierten Rankin Skala (als Maß der neurologischen Beeinträchtigung) zu erheben. Verglichen wird dabei die Gruppe mit einem exzellenten Wert (≤ 1) gegen das restliche Outcome (>1). Analyse der Gruppenunterschiede bezüglich zentraler und brachialer Blutdruckwerte aus einer 24h-Messung.

b. Sekundäre Studienziele

- Vergleich der Vorhersagekraft des zentralen Blutdruckes versus dem brachialen Blutdruck für das funktionelle Outcome nach akutem Schlaganfall
- Vergleich der zentralen Blutdruckparameter der Patienten mit einem guten früh-funktionellen Outcome (definiert als Verbesserung des NIHSS um >4 Pkt. bzw. eine neurologische Wiederherstellung (definiert als NIHSS ≤ 1 Pkt.)) innerhalb einer Woche nach initialem Ereignis, mit der restlichen Kohorte mit schlechtem Outcome
- Vergleich der zentralen Blutdruckparameter der Patienten, die innerhalb der ersten drei Monate nach akutem Schlaganfall ein Zweitereignis erleiden mit der restlichen Kohorte

- Vergleich der zentralen Blutdruckparameter zwischen hämorrhagischer und ischämischer Genese des akuten Schlaganfalls, sowie deren Subtypen
- Vergleich des funktionellen Outcomes 90 Tage nach akutem Schlaganfall zwischen den Patienten, die einer i.v.-Lysetherapie zugeführt wurden und der restlichen Kohorte
- Vergleich des funktionellen Outcomes 90 Tage nach akutem Schlaganfall zwischen den Patienten, die einer interventionellen Schlaganfalltherapie mittels mechanischer Rekanalisation zugeführt wurden und der restlichen Kohorte

4. Studienplan

a. Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine monozentrische, prospektive, nicht-interventionelle Kohortenstudie.

b. Anzahl aufzunehmender Patienten

Die primäre Fragestellung kann mithilfe eines zweiseitigen t-Tests untersucht werden.

Der zu erwartende Unterschied im zentralen Blutdruck wird in Anlehnung an die Arbeit von Gasecki et al. auf 10 mmHg mit einer Standardabweichung von ± 20 mmHg geschätzt. Die Ratio des guten versus schlechten funktionellen Outcomes wird anhand klinischer Erfahrung mit 1:2 angenommen.

Für ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 5% ergibt sich somit eine Fallzahl von 192 Patienten, um eine Power von 90% zu erreichen.

Da aufgrund von Erfahrungen aus anderen Studien (z.B. ISAR-Studie) mit einer unzureichenden 24h-Butdruckmessung in 10% der Fälle auszugehen ist und wir zudem ein Lost-to-Follow-Up bei 20% der Patienten erwarten, ergibt sich somit eine geplante Fallzahl von **250** Patienten.

Die Fallzahlplanung erfolgte in Zusammenarbeit mit Dipl.-Stat. Bernhard Haller vom IMSE.

c. Studiendauer

Jährlich werden ca. 800 Patienten auf der Stroke Unit im Klinikum rechts der Isar behandelt, sodass die oben genannte Fallzahl nach Screening anhand der genannten Ein- und Ausschlusskriterien innerhalb eines Jahres vorliegen sollte. Begonnen werden kann unmittelbar nach dem Ethikvotum. Die entsprechenden

Blutdruckmessgeräte sind vorhanden und die Durchführung der Messung ist aufgrund anderer Studien (z.B. ISAR-Studie) in unserer Abteilung etabliert.

Daraus ergibt sich folgender Zeitplan:

Einschluss erster Patient:	15.10.2013
Einschluss letzter Patient:	01.10.2014
Prüfungsende des letzten Patienten:	31.12.2014

5. Studienpopulation

a. Charakterisierung der Studienpopulation

Bei den Studienteilnehmern handelt es sich um Patienten, bei denen aufgrund einer akut einsetzenden fokal-neurologischen Symptomatik mittels klinischer Untersuchung und/oder apparativer Diagnostik ein akuter Schlaganfall diagnostiziert wurde und die alle Ein- und kein Ausschlusskriterium erfüllen.

b. Einschlusskriterien

- Alter >18 Jahren, beide Geschlechter
- Unterschriebene Einverständniserklärung
- Aufnahme auf Stroke Unit aufgrund cerebraler Ischämie oder hypertensiver Hirnblutung mit loco typico (z.B. Stammganglienblutung)
- zeitlich definierter Symptombeginn

c. Ausschlusskriterien

- Keine vollständige 24h-RR-Messung möglich
- vorbestehende Funktionseinschränkung (Modifizierte Rankin Skala >2)
- präexistierendes dementielles Syndrom
- neurologische Symptomatik bzw. Hirnblutung anderer Genese (z.B. SAB, Subduralblutung, Epiduralblutung, Gefäßanomalien, intracerebrale Raumforderung)

6. Aufnahme in die Studie

a. Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie

Alle Patienten, die mit einer akut einsetzenden fokal-neurologischen Symptomatik auf die Stroke Unit aufgenommen wurden, werden innerhalb der ersten 7 Tage (± 2 Tage) nach stationärer Aufnahme anhand der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien gescreent und bei vorliegender Einwilligung in die Studie

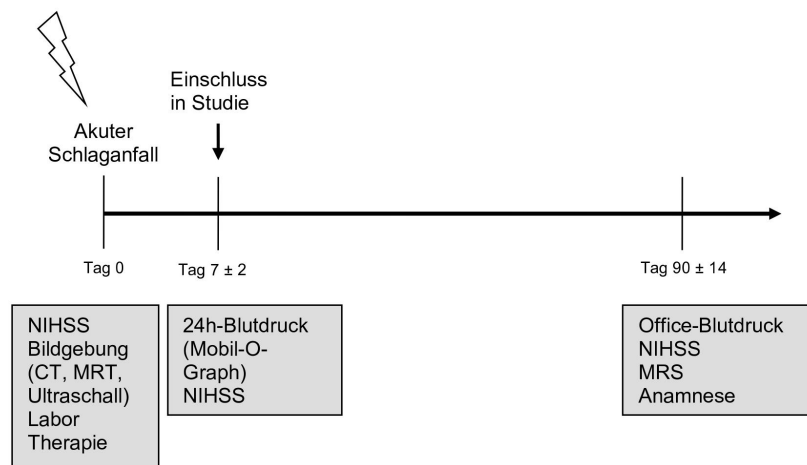
aufgenommen. Die Einwilligungsfähigkeit des Patienten wird hierbei von einem studienunabhängigen Arzt (in der Regel wird dies der Stationsarzt der Stroke Unit als behandelnder Arzt sein) festgestellt.

b. Modus der Aufnahme in die Studie

Die Rekrutierung der Patienten erfolgt über die Stroke Unit der Neurologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der TUM. Die Aufklärung erfolgt innerhalb der ersten 7 Tage (± 2 Tage) nach stationärer Aufnahme durch einen studien erfahrenen Arzt.

7. Methode

a. Zeitplan der Studie



b. Untersuchungen

i. Baseline

Die Baseline-Untersuchungen erfolgen 7 (± 2) Tage nach dem akuten Ereignis bei Studieneinschluss und umfassen neben einer klinisch-neurologischen Untersuchung zur Bestimmung des NIHSS, eine 24h-Blutdruckmessung mit Bestimmung der zentralen Blutdruckparameter (cPP, cSBP, cDBP, PWV) mittels des Mobil-O-Graph (Fa. I.E.M.).

Zusätzlich werden demographische Daten erhoben. Diese umfassen Geburtsdatum, Alter, Größe, Gewicht, Krankheitsanamnese inklusive

kardiovaskulärer Risikofaktoren und Medikamentenanamnese. Daneben werden vorhandene Untersuchungsbefunde des (aktuellen) Schlaganfalles dokumentiert, insbesondere der klinische Befund bei Aufnahme (NIHSS) und Befunde aus der Bildgebung (cCT, cMRT, cerebrale Angiographien und extra- und transkranielle Doppleruntersuchungen). Zusätzlich werden – soweit aus der Routineversorgung vorhanden – labormedizinische Befunde (Blutbild, Krea, HST, CRP, Lipidprofil, TSH, INR, aPTT, Urinstatus, (Mikro-) Albuminurie) zum Zeitpunkt der Aufnahme dokumentiert.

ii. 90-Tage-Follow-Up

An Tag 90 ± 14 nach akutem Schlaganfall erfolgt eine ambulante Vorstellung in unserer Hochdruckambulanz zur Sekundärprävention. Im Rahmen dessen wird eine einmalige Praxismessung des Blutdrucks inklusive der zentralen Blutdruckparameter (cPP, cSBP, cDBP, PWV) durchgeführt. Daneben erfolgt eine Evaluation des aktuellen neurologischen Status mittels klinisch-neurologischer Untersuchung zur Bestimmung des NIHSS sowie eine Beurteilung der funktionellen Einschränkung anhand der modifizierten Rankin Skala. Daneben werden Änderungen in der (Medikamenten-)Anamnese erhoben. Falls aus unterschiedlichen Gründen (lange Anreise, Immobilität, etc.) eine persönliche Vorstellung des Patienten in der Ambulanz nicht möglich ist, so erfolgt eine telefonische Befragung des Patienten bzw. der Angehörigen mit Evaluation anhand der modifizierten Rankin Skala.

c. Flussdiagramm

	Tag 7 ± 2	Tag 90 ± 14
schriftl. Einwilligung	X	
Demographische Daten	X	
Anamnese	X	X
24h-Blutdruck (Mobil-O-Graph)	X	
Office-Blutdruck (Mobil-O-Graph)		X
NIHSS	X	X
MRS		X

8. Zielkriterien

a. Primärer Endpunkt

- exzellentes funktionelles Outcome 90 Tage nach akutem Schlaganfall (definiert als ein Wert auf der modifizierten Rankin Skala ≤ 1)

b. Sekundärer Endpunkt

- bessere Vorhersagekraft des zentralen Blutdruckes für das funktionelle Outcome versus dem brachialen Blutdruck
- ein gutes frühfunktionelles Outcome (definiert als Verbesserung des NIHSS um >4 Pkt. bzw. eine neurologische Wiederherstellung (definiert als NIHSS ≤ 1 Pkt.)) ist mit einem besseren zentralen Blutdruck assoziiert
- ein erneuter Schlaganfall innerhalb drei Monate nach dem Erstereignis ist mit einem schlechteren zentralen Blutdruck assoziiert
- Assoziation der zentralen Blutdruckwerte mit der Genese des akuten Schlaganfalls
- besseres funktionelles Outcome nach i.v.-Lysetherapie
- besseres funktionelles Outcome nach interventioneller Schlaganfalltherapie mittels mechanischer Rekanalisation

9. Dokumentation der Ergebnisse

Die gewonnenen Blutdruckparameter werden mittels der von der Firma I.E.M. zur Verfügung gestellten Software „HMS Client Server“ ausgewertet und in der zugehörigen Datenbank gespeichert.

Alle weiteren erhobenen Daten werden in einer geeigneten und pseudonymisierten Form gespeichert.

10. Biometrische Planung und Auswertung

Alle erhobenen Daten werden in Mittelwerten mit Standardabweichung angegeben.

Der primäre Endpunkt ist der Vergleich der zentralen Blutdruckwerte zwischen der Gruppe mit dem guten funktionellen Outcome und der restlichen Kohorte. Dies erfolgt mit dem zweiseitigen t-Test mit einem Signifikanzniveau von 5%.

Die sekundären Endpunkte werden ebenfalls mit dem zweiseitigen t-Test mit einem Signifikanzniveau von 5% analysiert. Der Einfluss der zentralen Blutdruckparameter auf

klinische Daten und funktionellen Outcome wird anhand geeigneter Regressionsmodelle bewertet.

11. Anhang

- a. Patienteninformation und Einwilligungserklärung
- b. Modifizierte RANKIN Skala
- c. National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

12. Literaturverzeichnis

- Adams, H. P.; Bendixen, B. H.; Kappelle, L. J.; Biller, J.; Love, B. B.; Gordon, D. L.; Marsh, E. E. (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. In: *Stroke* 24 (1), S. 35–41.
- Agabiti-Rosei, Enrico; Mancina, Giuseppe; O'Rourke, Michael F.; Roman, Mary J.; Safar, Michel E.; Smulyan, Harold et al. (2007): Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. In: *Hypertension* 50 (1), S. 154–160. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.090068.
- Bonita, R.; Beaglehole, R. (1988): Recovery of motor function after stroke. In: *Stroke* 19 (12), S. 1497–1500.
- Candelise, Livia; Gattinoni, Monica; Bersano, Anna; Micieli, Giuseppe; Sterzi, Roberto; Morabito, Alberto (2007): Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. In: *Lancet* 369 (9558), S. 299–305. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60152-4.
- Diederichs, Claudia; Mühlenbruch, Kristin; Lincke, Hans-Otto; Heuschmann, Peter U.; Ritter, Martin A.; Berger, Klaus (2011): Predictors of dependency on nursing care after stroke: results from the Dortmund and Münster stroke registry. In: *Dtsch Arztebl Int* 108 (36), S. 592–599. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0592.
- Gąsecki, Dariusz; Rojek, Agnieszka; Kwarciany, Mariusz; Kowalczyk, Kamil; Boutouyrie, Pierre; Nyka, Walenty et al. (2012): Pulse wave velocity is associated with early clinical outcome after ischemic stroke. In: *Atherosclerosis* 225 (2), S. 348–352. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.024.
- Johnston, Karen C.; Connors, Alfred F.; Wagner, Douglas P.; Haley, E. Clarke (2003): Predicting outcome in ischemic stroke: external validation of predictive risk models. In: *Stroke* 34 (1), S. 200–202.
- Kolominsky-Rabas, P. L.; Heuschmann, P. U. (2002): Inzidenz, Atiologie und Langzeitprognose des Schlaganfalls. In: *Fortschr Neurol Psychiatr* 70 (12), S. 657–662. DOI: 10.1055/s-2002-35857.
- Laurent, Stéphane; Katsahian, Sandrine; Fassot, Céline; Tropeano, Anne-Isabelle; Gautier, Isabelle; Laloux, Brigitte; Boutouyrie, Pierre (2003): Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. In: *Stroke* 34 (5), S. 1203–1206. DOI: 10.1161/01.STR.0000065428.03209.64.
- O'Rourke, Michael F.; Hashimoto, Junichiro (2007): Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 50 (1), S. 1–13. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.12.050.

RANKIN, J. (1957): Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. I. General considerations. In: *Scott Med J* 2 (4), S. 127–136.

Roman, Mary J.; Devereux, Richard B.; Kizer, Jorge R.; Lee, Elisa T.; Galloway, James M.; Ali, Tauqeer et al. (2007): Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. In: *Hypertension* 50 (1), S. 197–203. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089078.

Spratt, Neil; Wang, Yang; Levi, Christopher; Ng, Karl; Evans, Malcolm; Fisher, Janet (2003): A prospective study of predictors of prolonged hospital stay and disability after stroke. In: *J Clin Neurosci* 10 (6), S. 665–669.

Waldstein, Shari R.; Rice, S. Carrington; Thayer, Julian F.; Najjar, Samer S.; Scuteri, Angelo; Zonderman, Alan B. (2008): Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. In: *Hypertension* 51 (1), S. 99–104. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.093674.

<http://www.neurologie-wittlich.de/seiten/doku/NIHSS.pdf>

Patienteninformation

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

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

hiermit möchten wir Sie bitten, an der nachfolgend beschriebenen Studie teilzunehmen. Bevor Sie Ihr Einverständnis zu der Teilnahme erteilen, ist es wichtig, dass Sie den Inhalt und die Durchführung der Studie vollständig verstehen. Lesen Sie diese Information bitte sorgfältig durch und stellen Sie alle Fragen an Ihren behandelnden Arzt (Prüfarzt).

Hintergrund der Studie

Sie haben vor kurzem einen Schlaganfall erlitten. Wie Sie vielleicht wissen, umfasst der Begriff „Schlaganfall“ sowohl Schäden, die Folge einer Minderdurchblutung des Gehirns sind, als auch Zustände nach einer Hirnblutung. Die neurologische Beeinträchtigung, die Sie nach einem Schlaganfall erleiden, ist dabei eng mit der geschädigten Region im Gehirn verknüpft.

Ein Bluthochdruck ist ein anerkannter, bedeutender Risikofaktor in der Entstehung eines Schlaganfalls. Wir bitten Sie daher eine Langzeit-Blutdruckmessung (24h) an Ihnen durchführen zu können. Mit Hilfe eines speziellen Messgerätes und mathematischer Verfahren werden aus - am Oberarm aufgenommenen - Blutdruck-Signalen Werte berechnet, die den Blutdruck direkt am Herzen widerspiegeln. Es gibt Hinweise, dass sich dieser, als zentraler Blutdruck bezeichneter Wert, von den bislang bekannten Werten unterscheidet. Möglicherweise besteht auch ein Unterschied hinsichtlich der unterschiedlichen Schlaganfall-Untergruppen und der neurologischen Beeinträchtigung, sodass wir dies gerne in der hier vorgestellten Studie untersuchen würden.

Aufbau und Dauer der Studie

Für die Teilnahme an dieser klinischen Studie ist lediglich die Durchführung einer 24h-Blutdruck-Untersuchung, sowie eine kurze klinische Untersuchung innerhalb der ersten Woche nach dem Schlaganfall notwendig. Diese Langzeit-Blutdruckmessung wird bereits seit vielen Jahren durchgeführt und stellt kein Risiko für Ihre Gesundheit dar. Während Ihres stationären Aufenthaltes werden sie einmalig an einem Tag und in einer Nacht ein solches Gerät angelegt bekommen. Die Messungen werden maximal viermal stündlich durchgeführt

und erfordern lediglich eine kurzzeitige Ruheposition Ihres Armes. Es sollte zu keinen weiteren Behinderungen für Sie kommen.

Im Rahmen der Studie wollen wir gerne auch untersuchen, inwieweit es zu Einschränkungen in Ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit durch den Schlaganfall gekommen ist bzw. wie sich diese im Verlauf entwickeln und gegebenenfalls auch mit der Blutdruckeinstellung zusammenhängen. Daher möchten wir Sie circa drei Monate (bzw. ggf. auch noch einmal nach einem Jahr) nach dem Schlaganfall in unserer Hochdruckambulanz untersuchen. Falls dies aus verschiedensten Gründen nicht möglich ist, so würden wir eine kurze telefonische Befragung zu Ihrer körperlichen Beeinträchtigung nach dem Schlaganfall mit Ihnen bzw. ggf. mit einem Ihnen nahestehenden Angehörigen durchführen.

Mögliche Risiken und Vorteile

Durch die Teilnahme an dieser Studie entstehen für Sie keine medizinischen Risiken. Des Weiteren entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Eine Aufwandsentschädigung ist jedoch auch nicht vorgesehen.

Die gewonnenen Daten aus der Langzeit-Blutdruckmessung werden Ihnen und ihrem Arzt mitgeteilt. Ein Vorteil durch die Studienteilnahme ist, dass im Rahmen der Follow-Up-Untersuchung nach drei Monaten eine erneute ambulante Kontrolle der Blutdruckeinstellung – im Sinne einer Sekundärprävention – erfolgt.

Datenschutz

Ihr schriftliches Einverständnis, erlaubt es uns, dass Ihre persönlichen Daten und medizinische Befunde registriert werden. Die gewonnenen Daten werden in pseudonymisierter Form (d.h. nur mit Angabe einer Nummer) gespeichert – teilweise auch in elektronischer Form - und ausgewertet. Nur die Prüfer sowie autorisierte Personen der Gesundheitsbehörden haben im Rahmen der entsprechenden gesetzlichen Vorschriften Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht und sind zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet. Die Daten werden ausschließlich für wissenschaftliche Zwecke verwendet. Sollten Sie nach Studienbeginn Ihr schriftliches Einverständnis zurückziehen, werden die bis dahin gewonnenen Daten gelöscht.

Freiwilligkeit der Teilnahme

Ihre Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sollten Sie die Teilnahme an der Studie ablehnen, hat dies für Sie keinerlei negative Auswirkungen auf Ihre weitere medizinische Behandlung. Sie können die Studienteilnahme auch nach Einwilligung zu jedem Zeitpunkt ohne weitere Angabe von Gründen abbrechen. Auch in diesem Fall entstehen keine Nachteile bei der weiteren medizinischen Behandlung.

Kontaktadresse für weitere Informationen:

Sollten Sie Fragen zu dieser Studie haben, können Sie sich jederzeit an Ihren Prüfarzt unter der folgenden Kontaktadresse wenden:

Dr. med. Anna-Lena Hasenau, PD Dr. med. Marcus Baumann (Abteilung für Nephrologie),
089/4140-6704

Sollten Sie sich zur Teilnahme an dieser Studie entscheiden, bitten wir Sie die folgende Einverständniserklärung zu unterzeichnen. Damit bestätigen Sie auch den Empfang dieser Informationsschrift.

Unabhängig von Ihrer Entscheidung über eine Teilnahme an der Studie wünschen wir Ihnen für Ihren weiteren Behandlungsverlauf alles Gute.

Einverständniserklärung

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

.....
Name des Patienten/der Patientin 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 des Patienten/der Patientin

.....
Datum

.....
Unterschrift des Prüfarztes

Modifizierte Rankin Skala¹⁵¹⁶

Skala zur Beschreibung der neurologischen Beeinträchtigung nach Schlaganfall; umfasst 6 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

¹⁵ RANKIN 1957

¹⁶ Bonita und Beaglehole 1988

National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

Erläuterungen zur neurologischen Befunderhebung nach NIHSS

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

8.5.2 Patientenblatt

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 O	ja O	_____
Carotisstenose	nein O	ja O	_____
KHK/Herzinfarkt	nein O	ja O	_____
pAVK	nein O	ja O	_____
chron. NI	nein O	ja O	_____

Medikation vor Aufnahme

Labor bei Aufnahme

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

Bildgebung

cCT _____

cMRT _____

cAngio _____

Doppler _____

Therapie

i.v.-Lyse ja nein

mech. Rekanalisation ja nein

Danksagung

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Uwe Heemann und Herrn Prof. Dr. med. Marcus Baumann danke ich für die Überlassung dieses Promotionsthemas.

Frau Dr. med. Anna-Lena Reichelt und Herrn Prof. Dr. med. Marcus Baumann danke ich sehr für die ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung meines Promotionsvorhabens.

Mein besonderer Dank gilt auch allen Studienteilnehmern, die durch ihre Teilnahme diese Doktorarbeit erst ermöglicht haben.

Bedanken möchte ich mich auch bei Dr. med. Agathe Wertz für die tolle Zusammenarbeit während der Doktorarbeit.

Meiner Familie danke ich von ganzem Herzen für ihre bedingungslose Unterstützung, Verlässlichkeit und Ermutigung während meines Studiums, als auch darüber hinaus. Ganz besonders möchte ich mich hier bei meinen Eltern, Silvia und Gerhard, meinem Bruder Florian sowie bei meiner Großmutter Maria bedanken.

Auch möchte ich mich bei meinem Freund Dominik Koch für die emotionale und liebevolle Unterstützung bedanken.