

AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK
FÜR NEUROLOGIE
DIREKTOR: PROFESSOR DR. MED. U. BOGDAHN
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR NEUROLOGIE
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Der prädiktive Wert nicht invasiver Messungen der
arteriellen Gefäßsteifigkeit bei Patienten nach erstem
Schlaganfall in der neurologischen Rehabilitation zur
Identifizierung einer unerkannten koronaren
Herzerkrankung**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Humanmedizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Helge Matrisch
2016

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Felix Schlachetzki

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Karin Pfister

Tag der mündlichen Prüfung: 27.09.2016

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Fragestellung	1
1.1. Arteriosklerotische Schlaganfälle und koronare Herzerkrankungen	1
1.1.1. Pathogenese und Risikofaktoren	3
1.1.2. Inzidenz von KHK und ischämischem Schlaganfall in Deutschland	3
1.2. Fragestellung	5
2. Patienten und Methoden	6
2.1. Untersuchungsgruppe	6
2.2. Untersuchungsmethoden	8
2.2.1. B-Bild (Schnittbild) Ultraschallsonographie der Arteria carotis	8
2.2.2. Extrakranielle farbcodierte Duplexsonographie	9
2.2.3. Periphere Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit	10
2.2.4. Fahrrad-Belastungsergometrie	13
2.3. Untersuchungsgang	14
2.4. Statistische Verfahren	14
3. Ergebnisse	14
3.1. Untersuchungsgruppe	14
3.1.1. Studienteilnehmer	14
3.1.2. Studienabbrecher	15
3.2. Untersuchungsergebnisse	16
3.2.1. Extracranielle farbcodierte Duplexsonographie und PAT	16
3.2.2. Fahrrad-Belastungsergometrie	18

4. Diskussion	20
4.1. Wesentliche Ergebnisse	20
4.2. Schlaganfall und koronare Herzerkrankung	21
4.3. Intima-Media Wanddicke, Plaque Morphologie und Plaque Ausdehnung, arterielle Gefäßsteifigkeit und koronare Herzerkrankung	23
5. Zusammenfassung	24
6. Literaturverzeichnis	26
7. Abkürzungsverzeichnis	29
8. Danksagung	30
9. Anhang	31
9.1. Lebenslauf	31
9.2. Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme	34
9.3. Studie: Predictive value of a non-invasive assessment of arterial stiffness for identifying undiagnosed coronary artery disease in patients in neurological rehabilitation following their initial ischemic stroke	38

1. Einleitung

1.1. Arteriosklerotische Schlaganfälle und koronare Herzerkrankungen

Das arteriosklerotische Risiko von Patienten, die an einer koronaren Herzerkrankung leiden, ist vergleichbar mit dem Risiko nach einem ischämischen Schlaganfall in Bezug auf weitere kardiovaskuläre und neurovaskuläre Sekundärkomplikationen. So besteht die koronare Herzerkrankung häufige komorbide mit entsprechenden Sekundärkomplikationen nach einem ischämischen Schlaganfall (1,2). Daher ist es nicht überraschend, dass bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall ein sehr hohes Risiko besteht, auch eine kardiale Ischämie zu erleiden. So untersuchte eine US-Amerikanische Gruppe um Pierre Amarengo 2010 insgesamt 405 Patienten nach einem Schlaganfall mittels Ultraschall-Untersuchung der Karotiden, der Femoralarterien sowie der thorakalen und abdominalen Aorta (innerhalb von 8 Tagen nach dem Schlaganfallereignis). Von dieser Patientengruppe erhielten schließlich 315 eine Koronarangiographie. Bei 61.9% dieser Subgruppe wurde eine KHK diagnostiziert. Koronare Stenosen wurden bei 25.7% der untersuchten Patienten gefunden (3). Das Langzeitrisiko ischämischer koronarer Ereignisse lag nach einer Untersuchung von Pendelbury und Rothwell 2009 im Gegensatz zu erneuten ischämischen Schlaganfällen (hier war das Re-Ischämie-Risiko umso höher, je kürzer der ischämische Schlaganfall zurücklag) konstant bei etwa 2% pro Jahr (4). Zu ganz ähnlichen Ergebnissen kam die Northern-Manhattan Studie 2006. Hier war das Risiko eines erneuten ischämischen Schlaganfalls nach 30 Tagen doppelt so hoch wie das Risiko ein kardiales Ereignis zu erleiden. Das kardiale Risiko (Myokardinfarkte und andere fatale Herzkomplicationen) über 5 Jahre war aber doppelt so hoch wie das Risiko eines erneuten ischämischen Hirninfarktes, und schließlich war die kardiale Mortalität fast doppelt so hoch wie die Mortalität nach einem erneuten ischämischen Schlaganfall (5). Weitere Untersuchungen konnten zeigen, dass in einem Zeitraum von 10 Jahren nach einem ischämischen Schlaganfallereignis etwa die Hälfte der Patienten eine andere vaskuläre Komplikation erlitten, davon erlitten etwa 30% Gefäßkomplikationen wie Myokardinfarkte, andere Koronarereignisse oder gar einen plötzlichen Herztod (6). Auch eine Metaanalyse über 65.996 Patienten, die den Zeitraum von 1980 bis 2005 analysierte, kam zu dem Ergebnis dass Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke ein relativ hohes Risiko besitzen, einen Myokardinfarkt zu erleiden oder an einer tödlichen Gefäßkomplikation (außerhalb eines erneuten ischämischen Schlaganfalls) zu versterben (7). Somit kommt nichtinvasiven diagnostischen Methoden, die es erlauben, auch das Risiko einer KHK abzuschätzen, eine

erhebliche Bedeutung in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse zu. Bereits 1991 stellten Salonen und Salonen mittels extrakranieller Ultraschalluntersuchung der Karotiden bei über 1200 finnischen Männern einen signifikanten Zusammenhang zwischen zunehmender Intima-Media Wanddicke der Karotiden (hochauflösende Gefäß-Ultraschall Untersuchung) und dem Risiko eines akuten Koronarereignisses fest. Die Studie wurde seinerzeit am National Public Health Institute of Finland bereits mit dem Ziel durchgeführt, den Zusammenhang zwischen arteriosklerotischen Gefäßveränderungen der Karotiden und der Wahrscheinlichkeit einer KHK nach einem ersten ischämischen Schlaganfall zu untersuchen. Um diese These zu überprüfen bestand die Studienpopulation aus Patienten nach erstem ischämischen Schlaganfall ohne vorherige Diagnostik im Hinblick auf eine KHK. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass ein direkter Zusammenhang zur Ausprägung der arteriosklerotischen Karotis-Gefäßwandveränderungen (Verdickungen der Intima-Media Wanddicke, Anwesenheit von Plaque und Karotisstenosen) und Koronarereignissen bestand (8). Im Rahmen der rehabilitativen Behandlung und rehabilitativen Nachsorge der ischämischen Schlaganfallpatienten, die erstmals einen Schlaganfall erlitten hatten, war es auch unser Eindruck im klinischen Alltag, dass das Vorhandensein einer KHK und das damit assoziierte Risiko von Sekundärkomplikationen zwar häufig vermutet, jedoch im Rahmen der neurologischen Rehabilitationstherapie noch nicht systematisch erfasst wird. Aus diesem Grund wurden Patienten nach erstem ischämischen Schlaganfall unmittelbar nach Aufnahme in die neurologische Rehabilitationsbehandlung, eine notwendige Mobilität und Kognition zur Teilnahme an dieser Studie vorausgesetzt, in unsere Studie zur Diagnostik einer möglichen Begleit-KHK nach ischämischen Schlaganfall eingeschlossen. Voraussetzung war neben der Einwilligung zur Studie Gehmobilität und die Fähigkeit eine Fahrrad-Belastungsergometrie durchzuführen. Eine weitere Voraussetzung war eine stabile kardiopulmonale Situation und der Ausschluss einer akuten Infektsituation.

Da die Rehabilitationsklinik nicht über eine invasive kardiologische Diagnostik verfügt, wurde zur Diagnosevalidierung einer vorhandenen KHK ein non-invasives Verfahren zur Diagnostikstellung oder zum Ausschluß einer KHK durchgeführt. Hierzu führten wir mit den in die Studie miteinbezogenen Patienten eine Fahrrad-Belastungsergometrie durch. Ergänzend wurde eine farbkodierte Duplexsonographie (FKDS) sowie eine periphere Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit (PAT) durchgeführt, zwei weitere nicht-invasive Verfahren um das Ausmaß der arteriellen Gefäßerkrankung zu beurteilen und somit das zu erwartende Risiko im Hinblick auf eine KHK abschätzen zu können. Aus diesem Grund suchten wir nach einer Korrelation zwischen einer KHK und morphologischen Karotis-Gefäßkriterien in der Ultraschall-Sonographie und beurteilten in diesem Zusammenhang die Flusseigenschaften

der CCA beidseits. Im Einzelnen maßen wir die Intima-Media Gefäßwanddicke, den RI sowie den PI. Wir prüften die Karotiden auf das Vorhandensein und den Ausprägungsgrad arteriosklerotischer Plaque. Weiterhin wurde die arterielle Gefäßsteifigkeit gemessen. Ziel dieser umfassenden nicht-invasiven Gefäßdiagnostik war es, bei diesen Patienten das Risiko zukünftiger koronarer Ereignisse vorherzusagen.

1.1.1. Pathogenese und Risikofaktoren

Die Ursachen der Arteriosklerose sind multifaktoriell. Neben einer genetischen Disposition zur Entstehung der Vasosklerose sind die sympathische Nervenaktivität (Troponin-Angiotensin-Aldosterolsystem) und das Alter unabhängige Gefäßrisikofaktoren. Schließlich geht mit dem Alter auch eine verminderte körperliche Aktivität einher, die eine gestörte Barorezeptorenaktivität zur Folge hat. Neben den nicht beeinflussbaren Risikofaktoren ist die arterielle Hypertonie der wesentliche Risikofaktor zur Entstehung der Vasosklerose. Als weiterer Risikofaktor zur Entstehung der Arteriosklerose gilt die endotheliale Dysfunktion (10). Auch psychosoziale und kognitive Faktoren werden diskutiert. Eine falsche Ernährung kann ebenso zur Entstehung der Vasosklerose beitragen. Schließlich ist auch das Übergewicht ein wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung einer Arteriosklerose. So begünstigt ein Diabetes mellitus Typ II arteriosklerotische Gefäßwandprozesse (11). Die Hypercholesterinämie wie auch die Hyperhomocysteinämie sind weitere Risikofaktoren von Bedeutung im Hinblick auf die Entstehung der arteriosklerotischen Gefäßerkrankung und arteriosklerotische Plaquebildung sowie vaskulärer Entzündungsprozesse (11,12, 13). Diese sind ebenfalls relevant für die Entstehung der KHK und des ischämischen Schlaganfalls. Auch die Genußgifte (an erster Stelle sind hier Zigarettenrauchen und Alkohol zu nennen) stellen aufgrund ihrer gefäß-wandschädigenden Wirkung einen Risikofaktor für die Entstehung arteriosklerotischer Gefäßwandprozesse dar (14,15).

1.1.2. Inzidenz von KHK und ischämischem Schlaganfall in Deutschland

Die Herz-Kreislauf Erkrankungen sind in den Industrienationen die häufigsten Todesursachen im Erwachsenenalter. Davon ist die koronare Herzerkrankung führend. Die Prävalenz liegt innerhalb der deutschen Bevölkerung etwa bei 1,5 Millionen. Die Morbiditätsziffer des akuten Herzinfarktes war 2013 mit 265 Fällen auf 100 000 Einwohnern sehr hoch (16,17).

Lebenszeitprävalenzen von koronarer Herzkrankheit (KHK), Herzinfarkt, Angina pectoris oder andere KHK bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in DEGS1 nach Altersgruppe und Geschlecht					
	40-49 Jahre	50-59 Jahre	60-69 Jahre	70 - 79 Jahre	Gesamt
KHK gesamt	%	%	%	%	%
Frauen (n=3037)	1,6	1,8	10,8	15,5	6,4
Männer (n=2745)	3	6,9	19,5	30,5	12,3
Gesamt (n=5782)	2,3	4,4	15,1	22,3	9,3
Herzinfarkt	%	%	%	%	%
Frauen (n=3037)	0,6	0,1	4,7	6	2,5
Männer (n=2745)	2,3	3,8	11,9	15,3	7
Gesamt (n=5782)	1,5	2	8,2	10,2	4,7
Andere KHK	%	%	%	%	%
Frauen (n=3037)	1,6	1,8	9,1	13,8	5,7
Männer (n=2745)	2,2	6,4	15,2	27,3	10,4
Gesamt (n=5782)	1,9	4,1	12,1	19,9	8

(Tabelle 1, modifiziert nach Gosswald et al. 2013: Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40-79 years in Germany)

Der Schlaganfall ist die dritthäufigste Todesursache in Deutschland (Todesursachenstatistik 2008). Die Inzidenz für Schlaganfall in Deutschland beträgt für Männer und Frauen etwa 260.000/Jahr. Von diesen 260.000 erleiden 196.000 Patienten ihren ersten Schlaganfall (18). Auch der Schlaganfall ist mit 6,1% aller Todesursachen eine sehr häufige Todesursache (Quelle: statistisches Bundesamt 2010.). Davon machen die ischämischen Hirninfarkte mit 78% bei weitem die größte Gruppe der Schlaganfälle aus. Die Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen wurde in der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (gemessen an Personen zwischen 40 bis 79 Jahren) mit einer Lebenszeitprävalenz von insgesamt 2,9 (n=5842) angegeben (19).

Lebenszeitprävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland in DEGS1 (n=5842) nach Altersgruppe und Geschlecht					
	40-49 Jahre	50-59 Jahre	60-69 Jahre	70-79 Jahre	Gesamt
	%	%	%	%	%
Frauen	1,1	0,8	3,1	6,3	2,5
Männer	0,7	1,8	5,4	8,1	3,3
Gesamt	0,9	1,3	4,2	7,1	2,9

(Tabelle 2, modifiziert nach Busch et al.. 2013: Prevalence of stroke in adults aged 40 to 79 years in Germany)

1.2. Fragestellung

Die Studie setzt sich zum Ziel, das Vorhandensein einer koronaren Herzerkrankung nach einem ersten ischämischen Schlaganfall zu erfassen. Im Rahmen der Studie wurde untersucht, ob durch eine Ergänzung des Untersuchungsganges (FKDS, Fahrradergometrie, PAT) der größtenteils in der klinischen routinemäßig erhobenen Messwerte (klinisch praktikabel) eine Aussage zum Vorhandensein einer KHK gemacht werden kann. Hierzu wurde durch Messungen der CCA beider Seiten im Ultraschall B-Mode die Intima-Media Wanddicke sowie das Vorhandensein arteriosklerotischer Plaque (die jeweils nach Ausprägungsgrad quantifiziert wurden) erfasst. Um die Gefäßwandeigenschaften und Fließeigenschaften des Blutes zu bestimmen, wurde ergänzend eine FKDS der Karotiden durchgeführt. Beide Verfahren können in der Zusammenschau zuverlässig eine Karotissklerose diagnostizieren. Der Ausschluß einer Karotissklerose schließt nach einer Untersuchung von Reynolds et al. 2010 eine KHK nahezu aus (21). Daher lag es nahe, nach einem Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer KHK nach erstem ischämischen Schlaganfall und einer Karotissklerose (mittels Ultraschalldiagnostik der Karotiden) zu suchen.

Das Verfahren mit der höchsten Validität im Hinblick auf die Diagnostik einer koronaren Herzerkrankung ist die Koronarangiographie. Diese ist invasiv, kostspielig und beinhaltet das Risiko einer Reihe von Komplikationen. Als Ersatz für dieses invasive Verfahren im klinischen Alltag hat sich die Durchführung eines Belastungs-EKG zur Diagnostik einer koronaren Herzerkrankung als hinreichend valide und reliabel gezeigt. Daher führten wir in der Studienpopulation bei jedem Probanden eine Fahrrad-Belastungsergometrie durch (22, 23). Zudem sollte die Studie durch die Messung dynamischer arterieller Gefäßwand-

eigenschaften (Arteriell-Stiffness) mittels Pulswellenanalyse die Frage klären, wie hoch eine systemische Arteriosklerose mit einer KHK korreliert ist. Zusammengefasst soll die Studie die folgenden Fragen beantworten:

- Haben Patienten nach einem ersten ischämischen Schlaganfall bei Carotissklerose und erhöhter arterieller Gefäßsteifigkeit ein erhöhtes Risiko an einer koronaren Herzerkrankung zu leiden?
- Eignet sich die Fahrrad-Belastungsergometrie, um eine koronare Herzerkrankung im Setting einer neurologischen Rehabilitation zu diagnostizieren?
- Eignet sich die Ultraschalluntersuchung der Karotiden, um eine Risikoabschätzung (Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung) durchführen zu können?
- Eignet sich die Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit, um eine Risikoabschätzung (Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung) durchführen zu können?

2. Patienten und Methoden

2.1. Untersuchungsgruppe

Die Studie wurde nach positivem Ethikvotum der Universität Regensburg (Nr. 11-101-0175) durchgeführt. Bei den untersuchten Patienten handelt es sich um Patienten, die im Rahmen einer neurologischen Rehabilitationsbehandlung nach einem ersten ischämischen Schlaganfall in der Phase D nach den Empfehlungen der Bundearbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (24) einer neurologischen Rehabilitationsbehandlung zugeführt wurden. Die Aufnahme erfolgte nach Überweisung aus dem Akutkrankenhaus in die Rehabilitationsklinik zur Anschlussheilbehandlung.

Einschlusskriterien:

- Erster ischämischer Hirninfarkt – entweder klinisch oder in der Bildgebung gesichert
- Keine koronare Herzkrankheit (KHK) vorher diagnostiziert, kein Hinweis auf eine KHK im Verlegungsbericht der Akutklinik, keine KHK nach den Unterlagen des Hausarztes bekannt
- Motorische Fähigkeit, ein Belastungs-EKG am Fahrradergometer durchzuführen
- Hinreichende kognitive und sprachliche Fähigkeiten, um dem Aufklärungsgespräch zu folgen
- Alter ab 18. Lebensjahr
- Schriftliche Einwilligung in die Studie
- Erreichen eines kardiovaskulären Risiko-Scores von mindestens 3 Punkten anhand des folgenden Risiko Scores:

Modifizierter Essener Schlaganfall Risiko Score	
Bekannte Karotissklerose	1
Arterielle Hypertonie	1
Diabetes mellitus	1
Alter 65-75 Jahre	1
Alter über 75 Jahre	1
Rauchen	1
BMI > 35	1
Hypercholesterinämie	1
Bekannte pAVK	1
	Punkte

Die Items „Zustand nach Herzinfarkt“, „Andere Herzerkrankungen“ und „Frühere TIA oder Schlaganfall“ entfielen aufgrund der Ausschlusskriterien der Studie.

(Tabelle 3, modifiziert nach Weimar C, Diener HC et al. [25])

2.2. Untersuchungsmethoden

2.2.1. B-Bild (Schnittbild) Ultraschallsonographie der Arteria carotis

In der Studie wurden anatomische und makroskopische Aspekte der Tunica intima und der Tunica media Gefäßwandschichten der Arteria carotis communis und des Bulbus caroticus links und rechts in der Querschnittsdarstellung beurteilt, wie in **Bild 1** zu sehen ist:

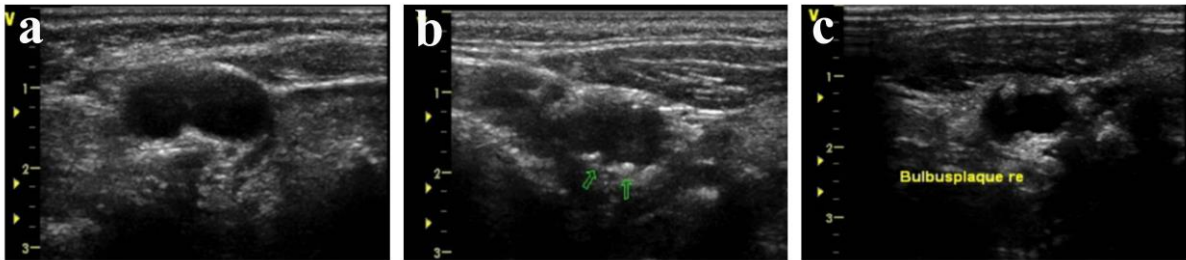




Abbildung 1: Representative Ultraschall-Bilder zur Illustration von 3 (von insgesamt 6) Klassen zur Graduierung der Arteriosklerose basierend auf der Einteilung wie in Tabelle 1 dargestellt (coronare Schichtung) auf Höhe des Bulbus Caroticus

- a) Gefäß mit normaler Intima-Media Struktur. Klassifiziert als 'eben 1'.
- b) Gefäß mit fokalen echodichten Plaque plaques die beginnend in das Gefäßlumen ragen. Klassifiziert als 'uneben 1'.
- c) Gefäß mit multiplen echodichten irregulären Plaque-Formationen, Klassifiziert als 'uneben 2'

Um den Grad der Karotissklerose zu bestimmen, wurden arteriosklerotische Gefäßwandveränderungen und Karotis-Plaque im Querschnitt dargestellt. Hierbei erfolgte die Beurteilung nach Ausdehnung und Kalkgehalt. Die Oberfläche wurde nach ebener und unebener Plaque-Oberfläche (graduieret von 1 bis 6) beurteilt.

Tabelle 4: Grad der Carotissklerose in der Duplexsonographie

Grad der Arteriosklerose	Strukturelle Aspekte der Intima-Media Wanddicke		Grad der Arteriosklerose	Strukturelle Aspekte der Intima-Media Wanddicke	
1		eben 1	4		teilweise uneben
2		eben 2	5		uneben 1
3		eben 3	6		uneben 2

Klassifikation der B-Bild Analyse zur Klassifikation des Arteriosklerosegrades (1-6). Wir beurteilen strukturelle Schädigungen und andere makroskopische Aspekte der Tunica intima und Tunica media dar, indem beide Arteria carotes communes und beide Carotisbulbi beurteilt und von 1 (keine Gefäßwanddschäden/Plaque) bis 6 (Schwere gefäßwandschäden/auergedehnte Plaque) eingestuft wurden. Auf diese Art und Weise konnte Art und Schwere der Arteriosklerose sowie Ausmaß und Umfang der Plaque zusammen mit der Arteriosklerose klassifiziert werden. Die Zeichnungen die in der Tabellenspalte „Strukturelle Aspekte der Intima-Media Wanddicke“ zu sehen sind wurden nach Wada's „Grading criteria for histological classification of common carotid arteriosclerosis“ adaptiert und nachgezeichnet (26).

Wir beurteilten und klassifizierten so den Kalkgehalt sowie die Oberflächen-Unebenheit und Schädigung der Tunica intima-media Schicht. So erfolgte eine Quantifizierung von Art und Umfang arteriosklerotischer Plaque (in Übereinstimmung mit der Wada-Studie 1994, einer vergleichenden Post Mortem Analyse der Karotissklerose anhand von Präparaten und korrespondierenden Ultraschall-Beurteilungen).

2.2.2. Extrakranielle farbcodierte Duplexsonographie

Die in der Studie durchgeführten Ultraschall-Untersuchungen wurden mit einem farbcodierten Standard-Ultraschall System, welches mit einem Linear-array Schallwandler ausgestattet war (5-8 MHz), durchgeführt (GE Vivid 7, GE Wauwatosa, WI, USA). Als erstes wurde eine FKDS der extrakraniellen hirnversorgenden Karotiden durchgeführt, um arteriosklerotische Läsionen oder Plaque im vorderen supraaortalen Stromgebiet zu detektieren. Hierbei wurden die peak-systolischen (PSV) und enddiastolischen (EDV) Flussgeschwindigkeiten nebst der MFV an linker wie rechter CCA erfasst. Nach Optimierung der Mittenfrequenz und der akustischen Leistung, Einstellung des Ultraschallfokus und der PFR wurde die Farbverstärkung angepasst, um ein qualitativ gutes Messergebnis der farbcodierten Ultraschall-Messung zu erreichen. Im Weiteren wurden PI und RI ermittelt (29). Dabei wurde der RI automatisch nach der Formel: $RI = (PSV - EDV)/PSV$ ermittelt. Der PI wurde durch die in der Literatur beschriebene Formel $PI = (PSV - EDV)/MFV$ bestimmt (30). Zusätzlich wurde jeweils der Innen- und Außendurchmesser von rechter und linker Arteria carotis communis nach der systolischen Strömungsphase bestimmt. Als letzter Untersuchungsschritt erfolgte die Erfassung der Intima-Media Wanddicke (IMT) beider Aa. carotis communis. Hierzu wurde der automatische Messalgorithmus des GE Vivid 7 benutzt. Wo nötig, erfolgte eine manuelle Korrektur. Hierbei erfolgte die Messung der IMT an beiden Gefäßen 1 cm distal des Bulbus caroticus über eine Länge von 3 cm. Veranschaulichung der

Messmethode zur Bestimmung der Intima-Media Wanddicke (IMT) beider Aa. carotis communis:

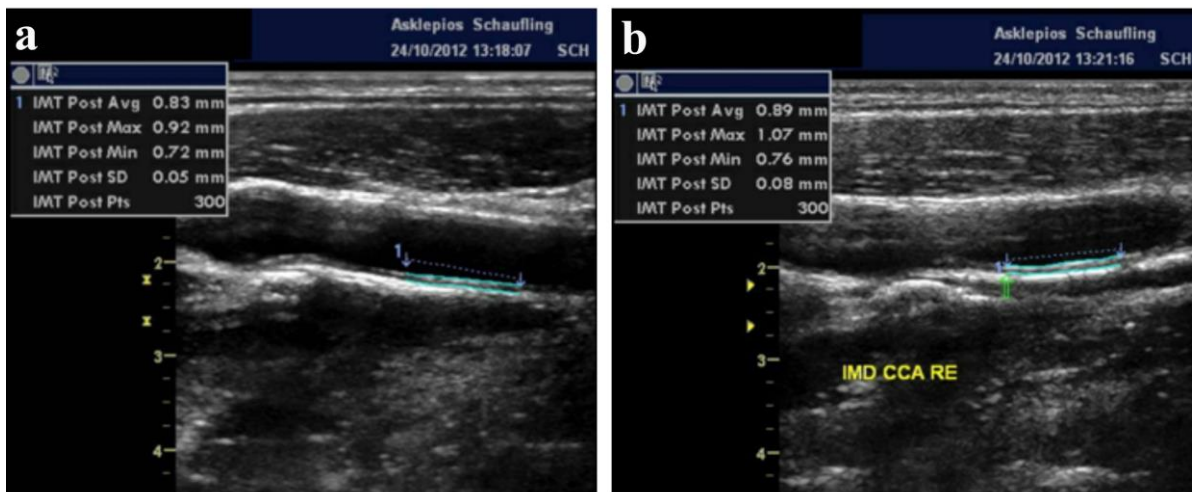


Abbildung 2: a) Messung links und b) Messung rechts der Intima-Media Dicke (IMT) am selben Patienten gemessen. Die Messung beginnt 1 cm proximal des Bulbus caroticus über eine Länge von 3 cm.

2.2.3. Periphere Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit (PAT)

Die Messung der peripheren arteriellen Gefäßsteifigkeit (Peripheral arterial tonometry, PAT) erfolgte über eine Analyse des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Hierzu verwendeten wir den Arteriographen der Firma TensioMed® (TensioMed®, Budapest, Ungarn). Dieser ist in der Lage, die systolische aortale Pulswelle zu erfassen. Weiterhin wurde die von der Aorten- bifurkation reflektierte Pulswelle erfasst. Zudem analysiert das Gerät die diastolischen Pulswellen. Der Arteriograph besitzt einen Oberarm-Cuff, ähnlich einer Blutdruck-Manschette. In diese Manschette integriert ist eine Sensor-Einheit ähnlich einer Sensoreinheit für das automatisierte Messen des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Bei der Messung wird die Manschette automatisch auf einen supramaximalen systolischen Blutdruck von 35 mmHg über dem erfassten systolischen Blutdruck aufgepumpt. Danach misst das Gerät den Blutdruck mit allen Blutdruckschwankungen. Während der Messung erfolgen wiederholt automatisierte Messungen, wobei das Gerät jeweils in den „Ausgangs-Messzustand“ 35 mmHG über der gemessenen Maximalsystole gebracht wird. Im Messzyklus selbst werden alle suprasystolischen Druckänderungen aufgezeichnet. Um die aortale Pulswellengeschwindigkeit (PWVao) exakt zu bestimmen, wurde die Distanz „Ende des Sternums bis Oberkante OS Pubis“ gemessen. Hier ist aus der

Literatur bekannt, dass dieses Maß als valide zur nicht-invasiven Bestimmung der aortalen Länge dient (28). Die PWV_{ao} wird nach der folgenden Formel bestimmt: $PWV_{ao} \text{ (m/s)} = \text{Distanz (in Metern) gemessen als Strecke zwischen Jugulum und Symphyse} / \text{die Zeit der reflektierten aortalen Pulswelle an der Aorten-Bifurkation (in Sekunden)} / 2$. Die periphere Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit mit dem Arteriographen beinhaltet weiterhin die Messung des Aix. Der Aix beschreibt den Einfluss der aortalen Pulswellenreflexion auf den systolischen Blutdruck. Dieser Einfluss ist umso höher, je steifer die aortale Gefäßwand ist (32). Der aortale Augmentationsindex wird in % gemessen und wird anhand der folgenden Formel berechnet: $Aix \text{ (\%)} = (P2 - P1 / PP) \times 100$, wobei P2 die Amplitude der reflektierten systolischen Pulswelle und P1 die Amplitude der direkten aortalen Pulswelle ist. PP ist hierbei der Blutdruck. Die PWV und der Aix sind gebräuchlich, um die arterielle Gefäßsteifigkeit und somit die endotheliale/vaskuläre Dysfunktion zu beschreiben (27,28, 31,32). Die Messung wird mit Messergebnissen protokolliert (**Abbildung 3**).

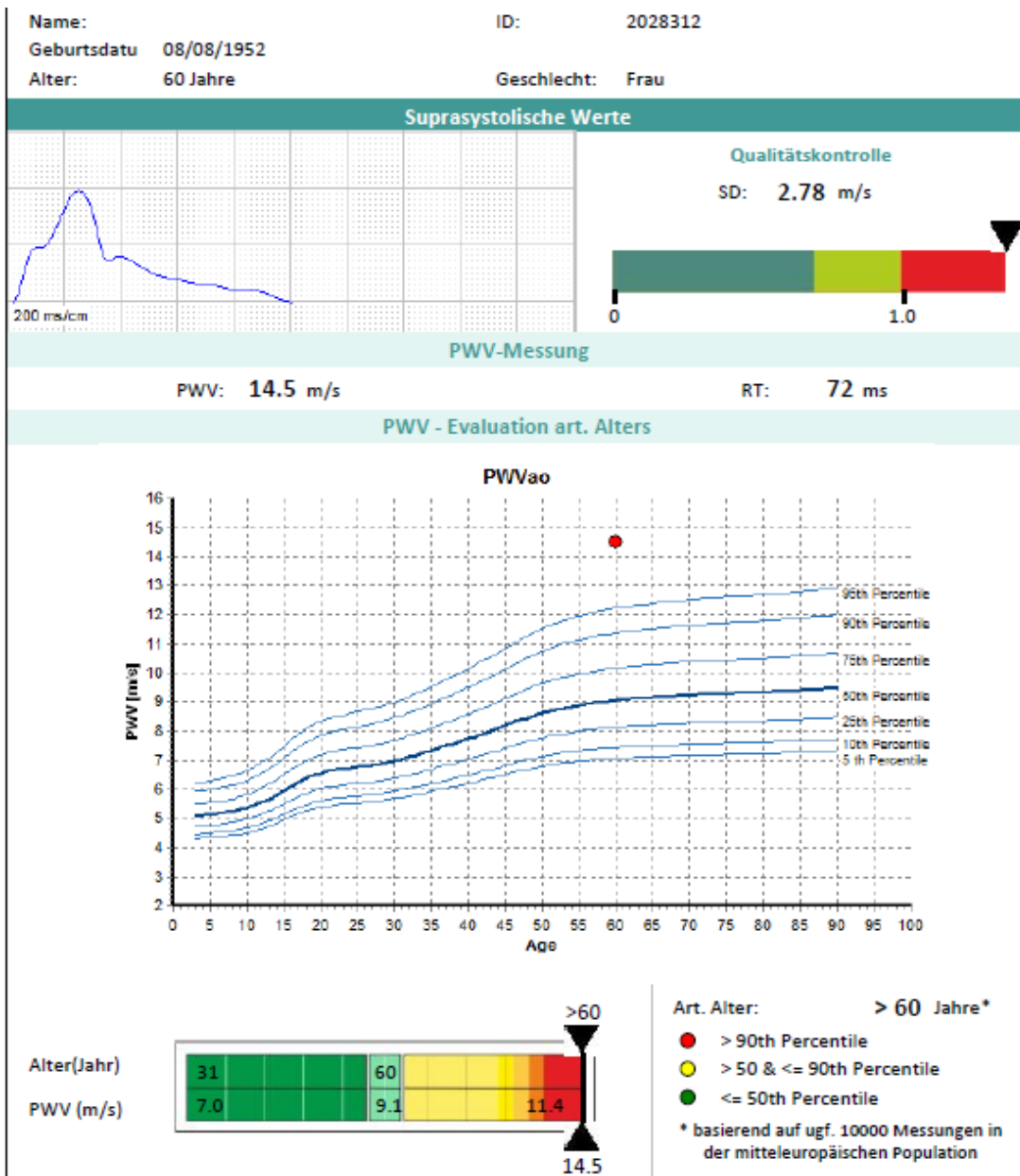


Abbildung 3: Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit (PAT). Ergebnisse einer 60-jährigen Patientin. Die aortale Pulswellengeschwindigkeit (PWVao) erreichte 15.8 m/s. In diesem Fall liegt eine ernsthafte arteriosklerotische Gefäßerkrankung vor, wie der Vergleich mit der Normstichprobe zeigt. Untere linke Ecke: obere Reihe – Alter in Jahren; Untere Reihe - PWV in m/sec. Die gemessene PWV von 14.9 m/sec überschreitet den normalen alterkorrelierten Normwert um mehr als 50%.

2.2.4. Fahrrad-Belastungsergometrie

Um festzustellen, ob bei den Patienten eine KHK vorlag, führten wir eine Fahrradbelastungsergometrie nach dem WHO-Schema (25 Watt Standard Test) durch (PWC-Test, Testschema für Patienten mit voraussichtlich geringer Leistungsfähigkeit). Vorher wurde jeder Patient einer ausführlichen klinischen Untersuchung einschließlich Ableitung eines EKG mit direkter Signalaufzeichnung mittels EKG-Brustwandableitung (Polar Electro GmbH Deutschland, Büttleborn, Germany) durchgeführt und durch einen Kardiologen beurteilt. Im Falle einer β -Blocker Einnahme setzten wir diese 3 Tage vor Durchführung des Fahrrad-Belastungsergometrie ab. Die Behandlung mit β -Blockern wurde nach Durchführung der Fahrrad-Belastungsergometrie wieder fortgesetzt. Zur Durchführung der Fahrrad-Belastungsergometrie wurde ein elektronisch geregeltes Belastungsergometer (Typ Ergometrics 900, Ergoline GmbH, Bitz, Germany) eingesetzt. Das System ist mit einem Elektrokardiogramm-basierten Pulsmessgerät ausgestattet. Der Belastungsstress wurde in Schritten von 25- Watt, beginnend mit einer Basisbelastung von 25 Watt (nach softwarebasierten WHO Protokoll) durchgeführt. Der Belastungstest wurde beendet, sobald maximaler oder submaximaler Stress erreicht wurde oder wenn der Patient eine subjektive Erschöpfung erlitt. Wenn das reguläre Testende nicht erreicht werden konnte, so wurde der Abbruchgrund protokolliert. Die normale Testdauer betrug 15 Minuten. Die letzte Aufzeichnung wurde 6 Minuten nach Erreichen von maximalem/submaximalem Stress durchgeführt. Während des Tests wurden die Herzrate (HR) sowie der systolische und diastolische Blutdruck neben den EKG-Daten aufgezeichnet. Um dem unterschiedlichen Alter der Patienten und somit deren unterschiedlichem körperlichem Leistungsvermögen gerecht zu werden, wurden 3 Varianten des PWC-Belastungstests durchgeführt. Bei Patienten, die jünger als 30 Jahre alt waren und die eine gute körperliche Konstitution aufwiesen, betrug der maximale PWC 170. Bei Personen zwischen 31 und 50 Jahren betrug der maximale PWC 150. Schließlich betrug der maximale PWC für Personen über 50 Jahren (und bei Personen mit einer schlechteren körperlichen Konstitution und einem Alter über 40 Jahren) 130. Praktisch wurde bei diesen Patientengruppen also bei einem angenommenem PWC von 150 die Belastung so lange gesteigert, bis schließlich die Belastungsgrenze (also eine Ziel-Herzrate von 150) erreicht bzw. überschritten wurde (33,34,35).

2.3. Untersuchungsgang

Es wurde die übliche klinische Population von Patienten nach erstem ischämischem Schlaganfallereignis im Rahmen einer stationären neurologischen Rehabilitationstherapie nach Studieneinwilligung einbezogen. Die Patienten mussten instruktionsfähig sein (keine Aphasiepatienten) und sie mussten in der Lage sein, ein Belastungs-EKG durchzuführen. Die kardiale Diagnostik erfolgte nach standardisierten Bedingungen. Als zusätzliches Messkriterium wurde der BMI erfasst. Zudem erhielten die Patienten einen Fragebogen zu Herzbeschwerden in der Vorgeschichte. Die vorliegenden Krankenunterlagen wurden auf das Vorliegen einer bereits bekannten KHK geprüft. Es wurde erfasst, ob der Patient Raucher oder Nichtraucher ist. Dann wurde ein standardisierter Ultraschall-Untersuchungsgang der extrakraniellen Carotiden beidseits mit einer Bestimmung der Intima-Media Wanddicke im Seitenvergleich erhoben. Schließlich erfolgte die Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit mit dem Arteriographen.

2.4. Statistische Verfahren

In der vorliegenden Arbeit wurde zur Prüfung der Daten-Unabhängigkeit der Fisher-Yates Test durchgeführt. Um die Korrelationen der in der Studie erhobenen Daten zu prüfen wurde die Korrelation nach Spearman sowie nach Bravais-Pearson berechnet. Schließlich kam der Shapiro-Wilk Test zur Anwendung um die Daten auf ihre Normalverteilung hin zu prüfen. Als Signifikanz-Test unabhängiger Gruppenvariablen kam der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung. Die Signifikanztestungen wurden einer Bonferroni-Korrektur unterzogen.

3. Ergebnisse

3.1. Untersuchungsgruppe

3.1.1. Studienteilnehmer

Für die Studie wurden 167 Patienten gescreent. Von diesen wurden 100 Patienten in die Studie eingeschlossen. Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer (\pm SD) betrug 60.6 (\pm 9.8) Jahre. 69 % (69/100) der Studienteilnehmer waren männlich. Der mittlere Body-Mass Index (\pm SD) der Studienpopulation betrug 20.5 (\pm 4.51). Bei 47 % der Patienten war eine Karotissklerose vorbekannt. Lediglich bei einem Patienten war eine periphere arterielle Verschlusskrankheit vorbekannt. 85 der 100 Patienten litten an einer vorbekannten

arteriellen Hypertonie. Die Prävalenz eines Diabetes mellitus Typ 2 in der Patientenkohorte betrug 29%. 48% der Patientenpopulation waren Zigarettenraucher.

3.1.2. Studienabbrecher

Initial stimmten 167 Patienten der Studienteilnahme zu. Von diesen nahmen 67 nicht an der Studie teil. Die Gruppe der Studienabbrecher bestand aus 44 Männern und 23 Frauen.

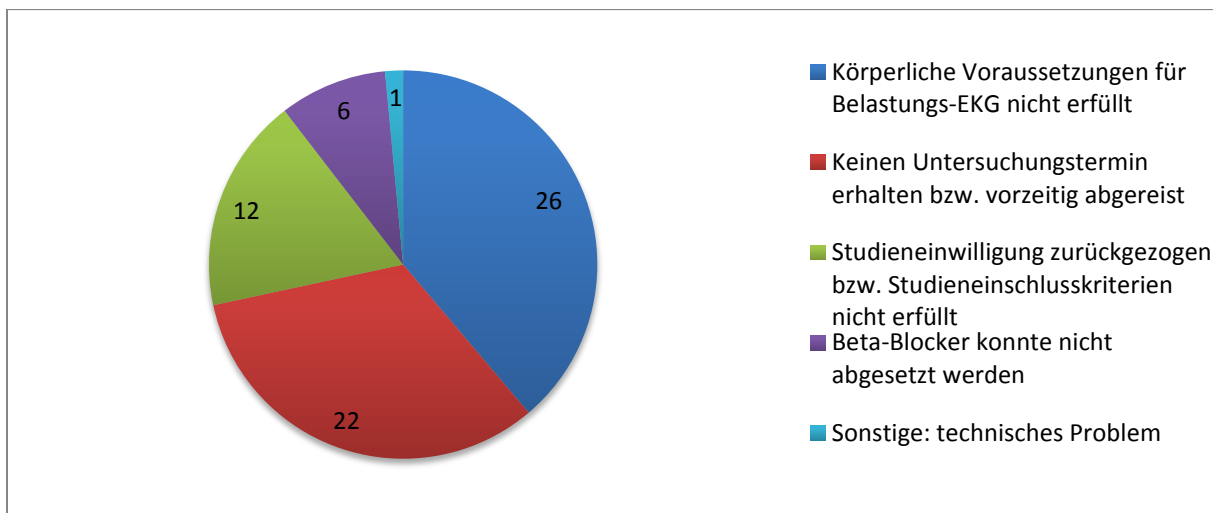


Abb. 4: Grund für Studienabbruch

3.2. Untersuchungsergebnisse

3.2.1. Extracranielle farbcodierte Duplexsonographie und PAT

Wir klassifizierten die Gefäßwand-Morphologie der Arteria carotis communis (CCA), indem wir eine Einteilung anhand makroskopischer Aspekte in der Schnittbild-Klassifikation (in Anlehnung an Wada, siehe **Tabelle 1.**) vornahmen. Die deskriptive Analyse ergab eine nachvollziehbare Kohärenz zwischen der makroskopischen Darstellung via Schnittbild-darstellung im Duplex-B-Mode und dem Effekt auf der in der PAT gemessenen arteriellen Gefäßsteifigkeit (8, 21, 26, 27, 28, 32, 36).

Tabelle 5. Ergebnisse der B-Bild Analyse

Grad der Arteriosklerose	IMT min (mm)	IMT max (mm)	PWV min (m/s)	PWV max (m/s)	% der Studien-gruppe
1	0.5–0.8	0.44–1.18	7.5	16.9	20
2	0.6–1.1	0.76–1.76	7.5	15.8	34
3	0.5–0.9	0.84–1.54	6.6	13.1	23
4	0.6–1.0	0.92–1.42	8.6	13.2	12.0
5	0.7–2.0	1.05–3.05	8.7	18.3	9.0
6	0.8	1.24–1.27	10.9	10.9	2

Wir fanden keine positive Korrelation zwischen den erhobenen pathologischen Gefäßwand-Befunden von B-Mode, FKDS und PAT (Messung der Intima-Media Wanddicke, Messung des RI und des PI, Plaque-Morphologie und Plaque-Ausdehnung sowie Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit) auf der einen Seite, und den Befunden der Fahrrad-Belastungsergometrie auf der anderen Seite. So fand die statistische Analyse keine Korrelationen zwischen den Ergebnissen der Fahrrad-Belastungsergometrie (z.B. vorzeitiger Abbruch wegen Erschöpfung, fehlende körperliche Belastbarkeit) und den Messergebnissen der Intima-Media-Wanddicke oder den makroskopischen Aspekten der CCA (Plaque und Stenosen) sowie der arteriellen Gefäßsteifigkeit in der PAT. Die Messung der IMT zeigte vereinzelte negative Korrelationen (auf dem Level einer 0.05 Korrelation Pearson 2-seitig: 0.05). Auch zeigte die Messung der karotidalen Gefäßwand keine Korrelation mit der Belastbarkeit in der Fahrrad-Ergometrie (keine positive Signifikanz, Pearson 2-seitig)

Darüber hinaus fanden wir keine positive Korrelation beim Vergleich von RI und PI mit der Höhe der Fahrrad-Ergometrie Belastung. Es wurde keine positive Korrelation zwischen der arteriellen Gefäßsteifigkeit und der fahrradergometrischen Belastbarkeit gefunden. Auf der anderen Seite korrelierte Gefäßsteifigkeit und bestätigten so die in diesen Fällen vorliegende generalisierte Arteriosklerose. Um die Plaque-Morphologie auf der genutzten Ordinalskala im Hinblick auf eine generalisierte Arteriosklerose statistisch zu bewerten, wurde der Spearman Korrelationskoeffizient genutzt. Das Ergebnis zeigte einen signifikanten (Pearson 2-seitig: Signifikanz bei 0.05) oder hochsignifikanten (Pearson 2-seitig: Signifikanz bei 0.01) Zusammenhang. Wie zu erwarten war, fand sich eine hoch-signifikante (Pearson 2-seitig: Signifikanz bei 0.01.) Korrelation zwischen dem zunehmenden Alter und einer voranschreitenden Arteriosklerose, welche wir fanden. Im Weiteren fanden wir negative Signifikanz im Hinblick auf den BMI.

Tabelle 6. Korrelation zwischen Patienten-Alter und BMI

		Aix brachial	Aix brachial 75	Aix aortic	Aix aortic 75	PWV	SBPao	RT
Alter	Pearson Korrelations koeffizient	0.445**	0.360**	0.448**	0.188	0.299**	0.399**	-0.374**
	Signifikanz (2-seitig)	0	0.002	0	0.118	0.003	0	0
	N	95	70	94	70	100	96	99
BMI	Pearson Korrelations koeffizient	-0.251*	-0.209	-0.189	-0.274*	0.045	0.201*	0.069
	Signifikanz (2-seitig)	0.014	0.083	0.068	0.022	0.659	0,05	0,5
	N	95	70	94	70	100	96	99

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Aix brachial (%) = $(P2 - P1 / PP) \times 100$. Der Wert beschreibt den Einfluss der reflektierten Pulswelle auf den systolischen Blutdruck (Gefäßwandreflektion der Arteria brachialis, % des gesamten Pulsdruckes). Der Wert korreliert stark mit der endothelialen Dysfunktion und dem Vorliegen einer Arteriosklerose. Der Aix ist wesentlich für den aortalen Blutdruck.

Aix aortic (%) = im Wesentlichen gleich Aix brachial, dieser Wert spiegelt den Einfluß der aortalen Wandreflexion auf den gesamten Pulsdruck wieder.

PWV = Pulse Wave velocity, Pulswellen-Geschwindigkeit (m/s).

SBPao (mmHg) = zentraler systolischer Blutdruck nahe der Aortenwurzel (kardiales Afterload).

RT 'reflection time' (ms) = Laufzeit der aortalen Pulswelle von der Aortenwurzel zur Bifurkation und zurück.

3.2.2. Fahrrad-Belastungsergometrie

Die Daten, die wir durch die Fahrrad-Belastungsergometrie im klinischen Setting der neurologischen Rehabilitation erhoben haben, blieben leider ohne Aussagekraft. Terminierung der Fahrrad-Belastungsergometrie erfolgte aufgrund pectanginöser Beschwerden, Dyspnoe oder Erschöpfung. Auch erhöhte Blutdruckwerte vor der Fahrrad-Belastungsergometrie (systolisch über 200 mmHg und diastolisch über 110 mmHg) sowie

ein ausbleibender Blutdruckanstieg oder ein abnormaler Blutdruckanstieg während der Fahrradergometrie (über 230-260 mmHg systolisch oder über 115 mmHg diastolisch) führten zu einem Abbruch der Belastungs-Ergometrie. Außerdem führte eine supraventrikuläre Tachykardie, eine Brady-Arrhythmie, eine AV-Blockade im EKG sowie ST-Strecken-Veränderungen zu einem Abbruch der Ergometrie. Alle Messdaten (EKG-Ableitung sowie Blutdruck-Messung) wurden während der Fahrrad-Ergometrie kontinuierlich abgeleitet. Aus Gründen der medizinischen Fürsorge und Sicherheit war eine enge fachärztlich-internistische Betreuung während der Messung durch unseren erfahrenen Kardiologen gewährleistet um körperliche Erschöpfung oder eine Zyanose während der Ergometrie-Belastung nicht zu übersehen (34). Unter diesem intensiven Monitoring kompletierten allerdings nur 14 Patienten den vollständigen Fahrrad-Ergometrie Untersuchungsgang. Am Ende der Studie gab es lediglich klare Hinweise auf einen Zusammenhang von erhöhten Blutdruckwerten und der vorzeitigen Beendigung der Fahrrad-Belastungsergometrie.

Tabelle 7. Vorzeitiger Abbruch der Fahrrad-Belastungsergometrie bei arterieller Hypertonie, gültige Fälle = 100

	Wert	Asymptotic significance (2-sided)	Exact significance (2-sided)	Exact significance (1-sided)
Pearson Chi-Square Test	9.908 ^a	0.002		
Yates Correction ^b	7,53	0.006		
Likelihood-Ratio Test	7.769	0.005		
Fisher Exact Test			0.006	0.006
Coherence linear-to-linear	9.809	0.002		

a. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,10.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Wir fanden einen klaren Zusammenhang zwischen vorzeitigem Abbruch der Fahrrad-Belastungsergometrie und dem Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie ($p = 0.002$). Diejenigen Patienten die keine Hypertonie haben, brechen deutlich seltener ab.

Nur 14 der 100 Patienten erreichten die erforderliche (sub)-maximale Ausbelastung in der Fahrrad-Belastungsergometrie.

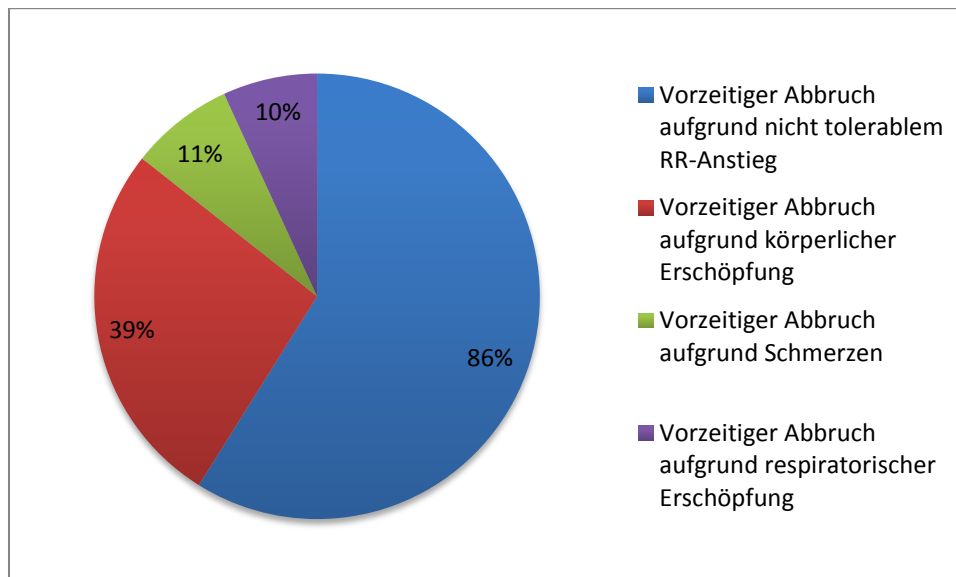


Abbildung 5: Abbruchgründe Fahrrad-Belastungsergometrie (Mehrfachnennungen)

4. Diskussion

4.1. Wesentliche Ergebnisse

Die Ergebnisse der Studie legen nahe, dass die Fahrrad-Belastungsergometrie kein geeignetes Screeninginstrument ist, um im Setting einer neurologischen Rehabilitationstherapie bei Patienten nach einem ersten ischämischen Schlaganfall eine bislang noch nicht diagnostizierte koronare Herzerkrankung zu diagnostizieren. Die Ergebnisse zeigten keine positive Korrelation zwischen der diagnostizierten Gefäßwandpathologie (Messung der IMT, erhöhter RI und PI, Vorhandensein und Ausdehnung einer Artheromatose sowie arterielle Gefäßsteifigkeit) und pathologischen Befunden der Fahrrad-Belastungsergometrie. Allerdings korrelierten die Messergebnisse der sonographischen Befunde der Gefäßwände und die Messergebnisse zur arteriellen Gefäßsteifigkeit sehr gut und eignen sich, um eine generalisierte Arteriosklerose zu diagnostizieren. Tatsächlich war die koronare Gefäßerkrankung in unserer Studienpopulation geringer als anhand der Literatur zu erwarten gewesen wäre. Wir führen dies darauf zurück, dass nur wenige Patienten der Studiengruppe aus dem Patientengut einer neurologischen

Rehabilitation in der Lage waren (oder die Bereitschaft zeigten), die Fahrrad-Belastungsergometrie – wie erforderlich – bis zur (sub-)maximalen Belastung durchzuführen.

4.2. Schlaganfall und koronare Herzerkrankung

Das Risiko eines Myokardinfarktes als Sekundärkomplikation nach einem ersten ischämischen Schlaganfall ist Gegenstand einer Reihe von Studien (8, 37). Nach einem ersten Schlaganfallereignis erleiden Patienten häufig auch andere relevante Gefäßkomplikationen (1,5, 37). Bereits in den frühen 1990er Jahren zeigte das Oxfordshire Community Stroke Projekt, dass nach einem ersten Schlaganfallereignis die Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage bei 19% und im ersten Jahr bei 31% lag (2). Tatsächlich war in den ersten 6 Monaten bis den ersten 6 Jahren nach einem ersten Schlaganfall der Herztod die häufigste Todesursache (2). Allerdings machte das Oxfordshire Community Stroke Projekt keine Unterscheidung zwischen lacunären Schlaganfällen oder Territorialinfarkten. Im Gegensatz dazu untersuchte diese Studie lediglich Patienten mit den geringsten motorischen Einschränkungen (Phase D) nach einem ersten ischämischen Schlaganfall. Die Mortalität in unserem Patientengut ist niedriger als in jenem der Oxfordshire Studie. Allerdings lag der Fokus der Oxfordshire Studie unabhängig von der Schwere des Schlaganfallereignisses mit einem Beobachtungszeitraum von 6.5 Jahren in der Langzeit-Prädiktion und ist mit der Querschnitts-Erhebung dieser Studie nicht zu vergleichen. Eher dem Patientengut dieser Studie entsprach das Patientengut der PRECORIS Studie (38). In einem 3-Jahres-Follow-Up wurden Patienten zwischen dem 45. und 75. Lebensjahr, welche einen nicht kardio-embolischen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) erlitten hatten und die in den Aktivitäten des täglichen Lebens noch selbstständig waren und bei denen keine koronare Herzerkrankung bekannt war. In dieser Studie betrug die Prävalenz einer asymptomatischen koronaren Herzerkrankung 18% (und liegt somit sicherlich näher an diesem Studienergebnis). Das koronare Risiko bei Patienten nach TIA oder ischämischem Schlaganfall ist gut bekannt (5, 39). Eine Meta-Analyse von Touzé et al. 2005, welche 65.996 Patienten betrachtete, kam zu dem Ergebnis, dass Patienten nach Schlaganfall oder TIA ein relativ hohes Risiko aufweisen, einen Myokardinfarkt oder anderes vaskuläres Todesereignis (neben einem Schlaganfall) zu erleiden (7). Eine Evaluation des koronaren Risikos der American Heart Association zeigte 2003, dass die späte Mortalitätsrate bei Patienten nach erstem Schlaganfallereignis oder anderen vaskulären Ereignissen zwischen 29 und 45% lag (40). In dieser Studie war das kurzzeitige Risiko bei Patienten ohne bekannte koronare Herzerkrankung niedrig, so dass die Autoren annahmen,

es sei nicht gerechtfertigt, eine Evaluation aller Patienten nach TIA oder erstem Schlaganfall durchzuführen. Unsere Absicht war es, eine Subgruppe vom Patienten zu identifizieren, die ein höheres Risiko für eine koronare Herzerkrankung nach einem ersten ischämischen Schlaganfall aufwiesen. Hierzu überprüften wir ein einfaches, nicht invasives Screening-Verfahren, bestehend aus einer Fahrrad-Belastungsergometrie, einer Ultraschall-Sonographie der Aa. carotis communis sowie einer Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit. Patienten in der neurologischen Rehabilitation der Phase D leiden häufig an lacunären Syndromen, da die Mikroangiopathie häufig mit einer arteriellen Hypertonie vergesellschaftet ist. Adams et al. konnten in diesem Zusammenhang zeigen, dass „die Arteriosklerose ausnahmslos der Grund für eine koronare Herzerkrankung ist [...] aber wahrscheinlich Subtypen des ischämischen Schlaganfalls durch eine ursächliche Arteriosklerose (z.B. Stenosen der Carotiden, der Vertebraliae oder intrakranieller Hirnarterien) mit einem höheren Risiko assoziiert sind an einer koronare Herzerkrankung zu leiden als dies der Fall bei nicht-arteriosklerotischen Schlaganfall-Subtypen ist“ (40). Die Patienten, die wir untersuchten, gehörten zu diesem Subtyp. Wir waren nicht in der Lage, das Risiko einer koronaren Herzerkrankung durch eine Fahrrad-Belastungsergometrie zu identifizieren. Eine Mitursache hierfür dürfte sein, dass nach erstem ischämischen Schlaganfall unsere Patienten alle eine umfassende Diagnostik im akutversorgenden Erstkrankenhaus erhielten (insbesondere in den Stroke-Units). Zur diagnostischen Abklärung in der Akutphase nach Schlaganfall gehört eine standardisierte kardiale und vaskuläre Diagnostik im Vorfeld einer neurologischen Rehabilitationsbehandlung. Als Folge dessen konnten wir nahezu keine zusätzliche KHK bei unserem Patientengut aufdecken. Alle Patienten der Studie beendeten die neurologische Rehabilitation mit einer deutlichen Verbesserung des neurologischen Defizits, kein Patient verstarb. In den letzten Jahren gelang es, die Qualität der Erstversorgung nach Schlaganfallereignis in Deutschland durch die Einführung der Schlaganfall-Netzwerke, wie z.B. TEMPiS (41), ganz erheblich zu verbessern. Die rasche und adäquate Primärtherapie des Schlaganfalls, die mittlerweile auch durch die Abteilungen für Innere Medizin durch telemedizinische und neurologisch-fachärztliche Unterstützung erfolgt, könnte durch das in diesen Abteilungen vorgehaltene Wissen zur Diagnostik und Therapie der koronaren Herzerkrankung ebenfalls im Hinblick auf das Studienergebnis relevant gewesen sein.

4.3. Intima-Media Wanddicke, Plaque Morphologie und Ausdehnung, arterielle Gefäßsteifigkeit und koronare Herzerkrankung

2011 berichteten Amarencio et al. (3) als Untersuchungsergebnis, dass bei 61,9% (bei 193 von insgesamt 315 Patienten) nach einem ersten Schlaganfallereignis koronare Plaque gefunden wurden. Die Gruppe fand heraus, dass die Anzahl der koronaren Plaque erhöht waren, wenn sowohl Plaque in den Carotiden als auch eine pAVK bestanden. Als unabhängige Risikofaktoren wurden in dieser Untersuchung das höhere Lebensalter, das Geschlecht, ein hoher BMI, eine arterielle Hypertonie, ein Diabetes, eine Hyperlipidämie, Zigarettenrauchen sowie eine familiäre Belastung (Schlaganfälle oder koronare Herzerkrankungen in der Familiengeschichte) gesehen. Koronare Plaque waren in der Gruppe um Amarencio signifikant assoziiert mit Plaque in den Femoralarterien und Karotisplaque (3). Diese Arbeit war die Grundlage für unsere Überlegungen zu dieser Studie und für unser Studiedesign. Bereits 2006 konnten Cheng et al. zeigen, dass in einer repräsentativen US-amerikanischen Studienpopulation Patienten nach einem Schlaganfallereignis eine schlechtere medizinische Versorgung und sekundärpräventive Beratung erhielten als diejenigen Patienten der Untersuchungsgruppe, die ein kardiales Ereignis (Myokardischämie oder Angina pectoris) erlitten hatten (42). 2010 schließlich fand die Forschergruppe um Reynolds eine enge Korrelation zwischen der Intima-Media Wanddicke der Karotiden und einer manifesten koronaren Herzerkrankung. Die Untersuchungsergebnisse liessen den Schluß zu, dass eine normale Intima-Media Wanddicke eine KHK nahezu ausschließt (21). Allerdings fanden Lorenz et al. in einer retrospektiven 10-Jahres-Follow-up-Analyse zur Koinzidenz einer erhöhten Intima-Media Wanddicke mit einer koronaren Herzerkrankungen keine Ergebnisse, die eine konsistente Risikostratifizierung zwischen einer verdickten IMT der Karotiden und einer koronaren Herzerkrankung bestätigen konnten (43). Bereits 1994 wurde in einer Post-Mortem Analyse von Wada et al. hingegen ein direkter Zusammenhang zwischen Gefäßwandverdickungen der A. carotis communis (mit Klassifizierung verschiedener Schweregrade der Karotissklerose) sowie der arteriellen Gefäßsteifigkeit gefunden (26). In dieser Studie (n=30) korrelierte die Ausprägung der Arteriosklerose gut mit der Wanddicke der Arteria carotis communis und einer ultraschall-sonographisch gemessenen Zunahme der Gefäßsteifigkeit. Aus diesem Grund bestimmten wir zusätzlich zur Ultraschall-Diagnostik der CCA auch die arterielle Gefäßsteifigkeit der Studienpopulation mittels PAT. Die Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit und die Bestimmung der elastischen Gefäßwandeigenschaften ist sensitiv und valide im Hinblick auf das Vorliegen einer arteriosklerotischen Gefäßerkrankung, da die arterielle Gefäßsteifigkeit sehr gut geeignet ist, eine generalisierte Arteriosklerose zu

diagnostizieren (27). Es konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter Aix als Maß für die aortale Gefäßwandsteifigkeit und eine alterskorreliert erhöhte (aortale) PWV sich gut als Prädiktoren eines erhöhten kardio-vaskulären Risikos eignen. Die PWV ist im Hinblick auf dieses Risiko ein signifikanter Messwert (44). Der Aix ist ein reliabler und valider Prädiktor um das weitere kardiovaskuläre Risiko vorherzusagen (45). Wir fanden in unserer Studie eine gute Korrelation zwischen den in der Ultraschall-Sonographie bestimmten Arteriosklerosegraden einerseits sowie den Messungen der Intima-Media-Wanddicke und der arteriellen Gefäßsteifigkeit andererseits.

5. Zusammenfassung

In dieser Studie wurden insgesamt 100 Patienten in der Phase D der neurologischen Rehabilitation nach einem ersten ischämischen Schlaganfallereignis mittels Fahrrad-Belastungsergometrie, FKDS und B-Mode-Duplexsonographie PAT untersucht. Es wurde der Grad der arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen beider CCA quantifiziert. Die körperliche Belastbarkeit der Studienteilnehmer wurde in der Fahrrad-Belastungsergometrie gemessen, um die Patienten auf das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung zu untersuchen. Im Vergleich zu Voruntersuchungen erfolgte ein Vergleich von FKDS mit der PAT vor dem Hintergrund der Fahrrad-Belastungsergometrie. Bei uneindeutiger Studienlage im Hinblick auf den prädiktiven Wert der FKDS der Carotiden als Untersuchungsverfahren, um das Risiko einer komorbiden koronaren Herzerkrankung vorherzusagen, diente die PAT somit auch der Kontrolle der in der Duplexsonographie erhobenen Befunde. Leider war ein hoher Prozentsatz unserer Patienten nicht in der Lage, die Fahrrad-Belastungsergometrie durchzuführen. Daher erscheint uns die Durchführung einer Fahrrad-Belastungsergometrie im Rahmen einer neurologischen Rehabilitation nicht geeignet, um bei diesen Patienten eine koronare Herzerkrankung zu diagnostizieren. Die Messung der IMT im Rahmen einer Duplexsonographie stellt eine effektive Möglichkeit dar, den Grad einer generalisierten Arteriosklerose mit entsprechend erhöhter arterieller Gefäßsteifigkeit darzustellen. Hier sahen wir gut korrelierende Messwerte von FKDS und B-Mode-Sonographie mit der peripheren Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit. Da die vorliegende Studie aufgrund der hohen Anzahl nicht abgeschlossener Fahrrad-Ergometrien nicht genügend Aussagekraft hat, um das Vorliegen der koronaren Herzerkrankung in der Studiengruppe zu beurteilen, sind weitere Studien nötig, um den Wert der Ultraschall-Untersuchung der Carotiden (insbesondere der Messung der Intima-Media-Wanddicke) und der Messung der peripheren

arteriellen Gefäßsteifigkeit als Screeningverfahren der koronaren Herzerkrankung zu evaluieren. Andere diagnostische Methoden, um diese Fragestellung zu klären, sollten in Zukunft diskutiert werden. So sollten Herz-CT's zur Bestimmung des koronaren Kalzium-Scores oder Troponin-Serumwerte zusammen mit einer erneuten Bestimmung der IMT untersucht werden. Gegenwärtig kann die extracranielle B-Mode und farbkodierte Duplexsonographie sowie die Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit allein noch nicht empfohlen werden, um hiermit Patienten auf das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung zu screenen. Möglicherweise zeigte die geringe Rate von pathologischen EKG-Veränderungen unter den Fahrrad-Belastungsergometrien an, dass in unserer Studienpopulation weniger Patienten mit einer komorbiden koronaren Herzerkrankung waren als in den uns bekannten Voruntersuchungen. Dies mag daran liegen, dass die kardiale Diagnostik in den Akuthäusern zuverlässig die koronare Herzerkrankung diagnostizierte und somit nur wenige Patienten nach einem ersten ischämischen Schlaganfall in der Phase D einer neurologischen Rehabilitation eine unentdeckte koronare Herzerkrankung als Einschlusskriterium in unsere Studie aufwiesen.

6. Literaturverzeichnis

1. Prosser J, MacGregor L, Lees K, Diener H-C, Hacke W, Davis S. Predictors of Early Cardiac Morbidity and Mortality After Ischemic Stroke. *Stroke* 2007; 38: 2295-02.
2. Dennis M, Burn J, Sandercock P, Bamford J, Wade DT, Warlow CP. Long-term Survival After First-Ever Stroke: The Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1993; 24: 796-800.
3. Amarenco P, Lavallée PC, Labreuche J, Ducrocq G, Juliard JM, Feldman L et al.. Prevalence of Coronary Atherosclerosis in Patients with Cerebral Infarction. *Stroke* 2011; 42: 22-29.
4. Pendlebury ST, Rothwell PM. Risk of recurrent stroke, other vascular events and dementia after transient ischaemic attack and stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2009; 27 Suppl 3:1-11.
5. Dhamoon MS, Sciacca RR, Rundek T, Sacco RL, Elkind MS. Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Neurology* 2006; 66: 641-646.
6. Amarenco P, Lavallée PC, Labreuche J, Ducrocq G, Juliard J-M, Feldman L et al.. Coronary Artery Disease and Risk of Major Vascular Events After Cerebral Infarction. *Stroke* 2013; 44: 1505.
7. Touzé E, Varenne O, Chatellier G, Peyrard S, Rothwell PM, Mas JM. Risk of myocardial infarction and vascular death after transient ischemic attack and ischemic stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2005; 36: 2748-2755.
8. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1991; 11: 1245-1249.
9. MacMahon S, Rodgers A, Neal B, Chalmers J. Blood pressure lowering for the secondary prevention of myocardial infarction and stroke. *Hypertension* 1997; 29: 537-538.
10. Roesen P. Endotheliale Dysfunktion: ein Synonym für funktionelle Atherosklerose, *J Kardiol* 2002; 9: 556-562.
11. Bravo PE, Psaty BM, Di Carli MF, Branch KR. Identification of coronary heart disease in asymptomatic individuals with diabetes mellitus: to screen or not to screen. *Colomb Med.* 2015; 46(1): 41-6.
12. Hermann DM, Steiner T, Diener HC. Buchbeitrag: Vaskuläre Neurologie, Kapitel XX. Thieme Verlag Stuttgart 2005, S. 29-30, ISBN 978-3-1314-6111-7.
13. Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keany JF. Antioxidants and atherosclerotic Heart Disease. *N Engl J Med* 1997; 337(6): 408-416.
14. Buljubasic N, Akkerhuis KM, De Boer SP et al. Smoking in relation to coronary atherosclerotic plaque burden, volume and composition on intravascular ultrasound. *PLoS One* 2015; doi: 10.1371, eCollection 2015.
15. Jones SB, Loehr L, Avery CL et al. Midlife alcohol consumption and the risk of stroke in the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke.* 2015; 46: 3124-3130.
16. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-Year Follow-Up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Circulation.* 2002; 105(3): 310-5.

17. Gosswald A, Schienkewitz A, Nowossadeck E, Busch MA. Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40-79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl* 2013; 56: 650–655.
18. Heuschmann P, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, et al. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Aktuelle Neurologie*. 2010; 37(07): 333-40.
19. Busch MA, Schienkewitz A, Nowossadeck E, Gosswald, A. Prevalence of stroke in adults aged 40 to 79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl* 2013; 56: 656-660.
20. Guenster C, Joachim K, Schmacke N. Buchbeitrag: Schlaganfallversorgung in Deutschland – Inzidenz, Wiederaufnahmen, Mortalität und Pflegerisiko im Spiegel von Routinedaten. Kapitel 8. Schattauer Verlag Stuttgart 2010, S. 147-63, ISBN 978-3-7945-2803-5.
21. Reynolds HR, Steckman DA, Tunick PA, Kronzon I, Lobach I, Rosenzweig BP. Normal intima-media thickness on carotid ultrasound reliably excludes an ischemic cause of cardiomyopathy. *Am Heart J* 2010; 159(6): 1059-66.
22. Caiati C, Lepera ME, Carretta D, Santoro D, Favale S. Head-to-head comparison of peak upright bicycle and post-treadmill echocardiography in detecting coronary artery disease: a randomized, single-blind crossover study. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26(12): 1434-43.
23. Bodegard J, Erikssen G, Bjornholt JV, Gjesdal K, Liestol K, Erikssen J. Reasons for terminating an exercise test provide independent prognostic information: 2014 apparently healthy men followed for 26 years. *Eur Heart J* 2005; 26(14): 1394-401.
24. Knecht S, Hesse S, Oster P. Rehabilitation after stroke. *Dtsch Arztebl Int*. 2011; 108(36): 600-6.
25. Weimar C, Diener HC, Alberts MJ, Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW et al. The Essen stroke risk score predicts recurrent cardiovascular events: a validation within the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. *Stroke* 2009; 40(2): 350-4.
26. Wada T, Kodaira K, Fujishiro K, et al. Correlation of ultrasound-measured common carotid artery stiffness with pathological findings. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1994; 14: 479-82.
27. Nürnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez A M, Wenzel RR et al. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20: 2407-14.
28. Horvath IG NA, Lenkey Z, Alessandri N, Tufano F, Kis P, Gaszner B, Cziraki A. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *J Hypertens* 2010; 28(10): 2068-75.
29. Widder B, Görtler M. Buchbeitrag: Doppler- und Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien. Kapitel Untersuchungstechnik. Springer Verlag Berlin 2004, S. 87-122, ISBN 3-540-02236-8.
30. Gosling R, King H. Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound. *Proc R Soc Med* 1974; 67: 447-9.
31. Brand M WA, Michel F, Booyesen HL, Veller MG, Norton GR. A mismatch between aortic pulse pressure and pulse wave velocity predicts advanced peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013; 46(3): 338–46.

32. Jacomella V SA, Mosimann K , Kohler MK, Amann-Vesti B, Husmann M. The impact of endovascular lower-limb revascularisation on the aortic augmentation index in Patients with peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013; 45(5): 497–501.
33. Macko RF KL, Yataco A et al. Low-velocity graded treadmill stress testing in hemiparetic stroke patients. *Stroke* 1997; 28: 988-92.
34. Steinacker J. M. LY, Reißnecker S. Criteria for termination in bicycle stress electrocardiography. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*. 2002; 53(7): 228-9.
35. Trappe H, Löllgen H. Leitlinien zur Ergometrie. *Zeitschrift für Kardiologie* 2000; 89: 821-337.
36. Garg K BJ, Jacobowitz GR, Maldonado TS, Adelman MA, Riles TS, Veith FJ, Rockman CB. The utility of the ABI value as a screening test for disseminated atherosclerosis. *J Vasc Surg* 2013; 58: 1725-1726.
37. Kleindorfer D, Pancioli A, Khoury J, Kissela B et al. Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke* 2005; 36: 720-3.
38. Calvet D TE, Varenne O, Sablayrolles JL, Weber S, Mas JL. Prevalence of Asymptomatic Coronary Artery Disease in Ischemic Stroke Patients The PRECORIS Study. *Circulation* 2010; 121: 1623-9.
39. Ramsay S, Weincup P, Wannamethee S, Papacosta O, Lennon L, Thomas M, et al. Missed opportunities for secondary prevention of cerebrovascular disease in elderly British men from 1999 to 2005: a population-based study. *Journal of Public Health* 2007; 29(No. 3): 251-7.
40. Adams RJ, Chimowitz MI, Alpert JS, Awad IA, Cerqueria MD, Fayad P, Taubert KA. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: A scientific statement for healthcare professionals from the stroke council and the council on clinical cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association. *Circulation* 2003; 108: 1278-90.
41. Audebert H, Schultes K, Tietz V, Heuschmann P, Bogdahn U, Haberl R et al. Long term effects of specialized stroke care with telemedicine support in community hospitals on behalf of the Telemedical Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS). *Stroke* 2009; 40(4): 902-8.
42. Cheng E, Chen A, Vassar S, Lee M, Cohen SN, Vickrey B. Comparison of secondary prevention care after myocardial infarction and stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21(4): 235-41.
43. Lorenz MW SC, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness usefull for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year result from the Carotid arteriosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J* 2010; 16(31): 2041-8.
44. Baulmann J, Weber T, Mortensen K. Messmethoden der arteriellen Gefäßsteifigkeit. *Austrian J Hypertens* 2010; 14(2): 18-24.
45. Weber T, Auer J, O'Rourke M F, Kvas E, Lassnig E, Lamm G, et al. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J*. 2005; 26(24): 2657-63.

7. Abkürzungsverzeichnis

Aix	Aortaler Augmentations-Index
Aix aortic (%)	Einfluss der reflektierten Pulswelle auf den aortalen systolischen Blutdruck in %
Aix brachial (%)	Einfluss der reflektierten Pulswelle auf den brachialen systolischen Blutdruck der A. brachialis in %
B-Mode	Ultraschall Brightnessmodulation
BMI	Body-Mass-Index
CCA	Common Carotid Artery = Arteria carotis communis
EKG	Elektrokardiogramm
FKDS	Farbkodierte Duplexsonographie
Herz-CT	Herz-Computertomographie
HR	Herzrate
IMT	Intima-Media-Thickness, Intima-Media-Wanddicke
KHK	Koronare Herzerkrankung
MFV	Geschwindigkeit des mittleren Blutflusses
PAT	Peripheral Arterial Tonometry, periphere Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PFR	Pulsrepetitionsfrequenz
PI	Pulsatilitäts-Index
PWC	Physical Working Capacity
PWV	Pulse wave velocity
PWVao	Aortal pulse wave velocity, aortale Pulswellengeschwindigkeit
RI	Resistance-Index
RT	'Reflection time' (ms), Laufzeit der aortalen Pulswelle von der Aortenwurzel zur Bifurkation und zurück
SBPao (mmHg)	zentraler systolischer Blutdruck nahe der Aortenwurzel (kardiales Afterload)
TEMPiS	Telemedizinisches Projekt zur integrierten Schlaganfallversorgung in der Region Süd-Ost-Bayern

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Schlachetzki der diese Arbeit maßgeblich unterstützt hat und ohne dessen Geduld und Hilfestellungen die Studie nicht gelungen wäre!

Danken möchte ich auch Frau Monika Denk die mich in allen organisatorischen Belangen bestmöglich unterstützt hat und Herrn Dr. Frommelt, ohne dessen Anregungen diese Arbeit nicht entstanden wäre.

Mein weiter Dank gilt dem Studienteam, hier besonders Fr. Dr. Schmidt-Eichner für die Durchführung der Belastungsergometrie, Frau Dipl.-Stat. Carmen Theek für die Unterstützung der Statistik Studie sowie Frau Priv.-Doz. Dr. Pfister für Ihre Mitarbeit an dieser Studie.

Bedanken möchte ich mich auch bei meiner Frau und meinen Kindern die mir in jedem Moment meines Lebens Kraft geben.

9. Anhang

9.1 Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Helge Matrisch

Adresse: Vogtlandstraße 8, 93176 Beratzhausen

Telefon: +49 9493 959425

Fax: +49 9493 311428

E-Mail: helge.matrisch@gmail.de

Geburtsdatum, -ort: 09.05.1968, Marl in Westfalen

Familienstand: verheiratet, 3 Kinder

Schulbildung

08/1974 - 06/1978 Grundschule „Goetheschule“ Marl in Westfalen

08/1978 - 06/1984 Integrierte Sekundarstufe 1 „Willy-Brandt-Gesamtschule“ Marl i. W.

08/1984 - 05/1987 Gymnasiale Oberstufe „Willy-Brandt-Gesamtschule“ Marl i. W.

Abschluss Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife (Abitur) Note 2,2

Zivildienst

08/1987 - 04/1989 Tätigkeit im Sanitätsdienst beim „Arbeiter Samariter Bund“ Marl i. W.

(Krankentransporte, Patientenbetreuung, Behindertenfahrdienst)

Studium

03/1993 Ärztliche Vorprüfung (Physikum)

Fortsetzung Studium

08/1996	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/1996 bis 10/1997	PJ („praktisches Jahr“), Alfried Krupp Krankenhaus Essen (Abteilungen: Innere Medizin, Chirurgie, Orthopädie)
10/1997	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Beruflicher Werdegang

02/1998 - 07/1999	Angestellter Arzt im Praktikum bei den Medizinischen Betrieben der Oberpfalz GmbH (vormals Bezirksklinikum Regensburg), Fachklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
08/1999 - 02/2001	Angestellter Arzt bei den Medizinischen Betrieben der Oberpfalz GmbH (vormals Bezirksklinikum Regensburg), Fachklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
01.08.1999	Vollapprobation als Arzt
03/2001 - 09/2008	Angestellter Arzt bei den Medizinischen Betrieben der Oberpfalz GmbH (vormals Bezirksklinikum Regensburg), Fachklinik für Neurologische Rehabilitation
28.11.2007	Anerkennung als Facharzt für Nervenheilkunde (Neurologie und Psychiatrie)
10/2008 - 03/2009	Tätigkeit als angestellter Facharzt für Nervenheilkunde in großer regionalversorgender Praxis (Gemeinschaftspraxis Dres. med. Hock/Helmreich, Wendelstein) für Neurologie/Psychiatrie
04/2009-03/2010	Tätigkeit als Oberarzt der Asklepios-Klinik Schaufling, Abteilung für Neurologische Rehabilitation

Seit 05/2010	Konsilarzt für Neurologie und Psychiatrie in der Asklepios-Klinik Burglengenfeld, Mitarbeit in der Schlaganfall-Akutversorgung „TEMPiS-Projekt“
03-2010 - 12/2011	Leitender Oberarzt der Asklepios-Klinik Schaufling, Abteilung für Neurologische Rehabilitation
01/2012 – 11/2012	Geschäftsführender Oberarzt der Asklepios-Klinik Schaufling, Abteilung für Neurologische Rehabilitation
12/2012 – aktuell	Ärztlicher Leiter der Asklepios-Klinik Schaufling, Abteilung für Neurologische Rehabilitation

Abgeschlossene Erweiterungen der persönlichen Qualifikation:

Erwerb der Zusatzbezeichnung „Rehabilitationswesen“

Erwerb der Qualifikation „Verkehrsmedizinische Begutachtung“

9.2 Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme



Rehazentrum für Neurologie,
Orthopädie, Geriatrie, Kardiologie

Abteilung für Neurologische und
Neuropsychologische Rehabilitation

Chefarzt Dr. med. M. Hilgarth

Facharzt für Neurologie

Hausstein 2
94571 Schaufling
Tel.: (0 99 04) 77 - 76 00
Fax: (0 99 04) 77 - 76 10
m.hilgarth@asklepios.com
www.asklepios.com/schaufling

Patientenaufklärung zur klinischen Studie

IK 510 922 334

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie wurden von Ihrer behandelnden Ärztin/Ihrem behandelnden Arzt gefragt, ob Sie an einer wissenschaftlichen Studie teilnehmen möchten. Bei der Studie geht es um die Feststellung Ihres Gefäßalters bzw. Ihrer gefäßelastischen Eigenschaften. Dies geschieht mittels schmerzloser Ultraschalluntersuchung sowie mittels einer erweiterten Blutdruckmessung.

Die Studie wird unter Leitung von Herrn Priv. Doz. Dr. med. Schlachetzki, Universitätsklinik Regensburg, durchgeführt. Es ist wichtig, dass Sie die nachfolgenden Grundsätze, die für alle Studienteilnehmer gelten, sorgfältig lesen und verstehen.

Die Teilnahme an der Studie ist für Sie freiwillig. Sie können sich jederzeit gegen eine Teilnahme an dieser Studie entscheiden ohne dass dies mit Nachteilen für Sie verbunden ist.

Hintergrundinformation und Ziel der klinischen Studie

Sie werden gebeten, an dieser Studie teilzunehmen, da die Ärzte bei Ihnen Schlaganfall diagnostiziert haben. Ihr Schlaganfall ist Folge einer vorbestehenden Gefäßerkrankung.

Aus zahlreichen Untersuchungen ist bekannt, dass eine Gefäßerkrankung (Gefäßverkalkung) der hirnversorgenden Arterien oft mit einer Gefäßerkrankung der Herzkranzgefäße sowie anderer Arterien des Körpers einhergehen. Im Rahmen der Studie soll nun mittels einer schmerzlosen und rasch durchzuführenden Ultraschalluntersuchung und einer Untersuchung ganz ähnlich einer Blutdruckmessung sowie mittels eines Belastungs-EKG's festgestellt werden, ob bei Ihnen eine koronare Herzerkrankung vorliegt.

Gemeinsam für Gesundheit www.asklepios.com

Asklepios Klinik Schaufling GmbH
Sitz der Gesellschaft: Königstein/Ts. • Registergericht: Amtsgericht Königstein HRB 5111
Geschäftsführer: Claus Seitz • Thomas Krieh
Bankverbindung: Commerzbank AG Frankfurt • BLZ: 500 800 00 • Kto.: 978 498 00 • USt-IdNr.: DE 236 792 342



Ziel der Studie ist es, ein in der Klinik rasch durchzuführendes Verfahren zu entwickeln, damit gegebenenfalls eine weitere fachärztliche Behandlung durch einen Kardiologen erfolgen kann. Wir werden Sie selbstverständlich vom Untersuchungsergebnis informieren und weitere Maßnahmen veranlassen, sollte dies notwendig sein. Die Untersuchungsdauer wird insgesamt etwa eine Stunde dauern.

Wenn Sie sich für eine Teilnahme an dieser Studie entscheiden, ist der Ablauf wie folgt:

Zunächst erfolgt eine Ultraschalldarstellung der Halsarterien, die etwa 10 Minuten dauert. Danach erfolgt eine Messung mit dem Arteriographen. Diese nimmt etwa 15 Minuten in Anspruch. Schließlich führen wir noch ein Belastungs-EKG durch. Die Dauer des Belastungs-EKG beträgt etwa 30 Minuten.

Wirklicher Nutzen

Im Rahmen der Studie soll festgestellt werden, welches Risiko nach Schlaganfallereignis besteht, einen Herzinfarkt zu erleiden. Ein direkter Nutzen für Sie besteht dann, wenn bei Ihnen eine Verkalkung der Herzkranzgefäße, die behandlungsbedürftig ist, festgestellt wird. Sie werden dann weitere diagnostische und therapeutische Maßnahmen erhalten.

Mögliche Risiken und Beschwerden im Rahmen der Studie

Grundsätzlich haben Patienten nach Schlaganfall ein erhöhtes Risiko sogenannter kardiovaskulärer Ereignisse. Dies sind Ereignisse, die mit einer Gefäßerkrankung verbunden sind. Bei einer Verengung von Blutgefäßen, wie z.B. eines Herzgefäßes, kann es unter Belastung zu einem Herzinfarkt kommen.

Das Risiko der Fahrrad-Belastungsuntersuchung ist sehr gering. Gefährdungen durch Ultraschalluntersuchungen oder durch Messungen mit dem Arteriographen (Vergleichbar einer Blutdruckmessung) sind nicht bekannt.

Sollten sich bei Ihnen Hinweise auf das Vorliegen einer behandlungsbedürftigen Herzerkrankung ergeben, so würden Sie eine weitere kardiologische Diagnostik erhalten.

Gemeinsam für Gesundheit | www.asklepios.com

Asklepios Klinik Schaufling GmbH
Sitz der Gesellschaft: Königstein/Ts. ■ Registergericht: Amtsgericht Königstein HRB 5111
Geschäftsführer: Claus Seitz ■ Thomas Kräh
Bankverbindung: Commerzbank AG Frankfurt ■ BLZ: 500 800 00 ■ Kto.: 978 498 00 ■ USt-IdNr.: DE 236 792 342



Die Koronarangiografie ist jedoch nicht ohne Risiken. Das Risiko einer Komplikation bei diesem Eingriff wird mit 1:100 bis 1:1000 angegeben. Die Komplikationen einer Koronarangiografie sind:

Kontrastmittelunverträglichkeit, Gefäßkomplikationen (Gefäßverschluss, Gefäßverletzung, Aneurysma falsum, Fistel, Nervenverletzungen (Sensibilitätsstörungen), kardiale Komplikationen, Kammerflimmern, Asystolie, Herzinfarkt, zerebrale Embolien, Lungenödem.

Dazu kommen unspezifische Risiken wie Hämatom, Nachblutung, verzögerte Wundheilung oder Infektion.

Vorzeitige Beendigung der Studie

Die an dieser Studie beteiligten Ärzte können die gesamte Studie oder Ihre Teilnahme an dieser Studie ohne Ihre Zustimmung vorzeitig beenden, wenn dies aus ärztlicher Sicht vertretbar und mit den geltenden Richtlinien zur ordnungsgemäßen klinischen Prüfung (GZB) vereinbar ist. Ein Abbruch der Studie kann aus ärztlicher Sicht erforderlich sein, wenn bei Ihnen ein erneuter „ischämischer Schlaganfall“ oder Begleiterkrankungen entstehen, die gegen die Fortsetzung der Studie sprechen.

Versicherung

Sie sind durch eine Probandenversicherung gegen Risiken abgesichert.

Vertraulichkeit

Patienten und Krankheitsdaten aus medizinischen Studien werden entsprechend den Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes streng vertraulich behandelt und nur ohne Angaben Ihres Namens weitergegeben und ausgewertet. Diese Daten können am Computer gespeichert und verarbeitet werden.

Weitergehende Informationen sowie Antworten auf Ihre Fragen zu dieser Studie oder zu Ihren Rechten als Studienteilnehmer/Studienteilnehmerin erhalten Sie von Ihrem Arzt unter der Telefonnummer 09904/77 7630. Sie werden über alle relevanten Erkenntnisse, die während des Verlaufs der klinischen Studie gewonnen werden und Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme an dieser Studie beeinflussen können, in Kenntnis gesetzt. Ihr Arzt kann Ihren Hausarzt über Ihre Teilnahme informieren. Während der Teilnahme an dieser Studie dürfen Sie an keiner anderen klinischen Studie teilnehmen.

Gemeinsam für Gesundheit | www.asklepios.com

Asklepios Klinik Schaufling GmbH
Sitz der Gesellschaft: Königstein/Ts. ■ Registergericht: Amtsgericht Königstein HRB 5111
Geschäftsführer: Claus Seitz ■ Thomas Kräh
Bankverbindung: Commerzbank AG Frankfurt ■ BLZ: 500 800 00 ■ Kto.: 978 498 00 ■ USt-IdNr.: DE 236 792 342



Einwilligungserklärung zur klinischen Studie

Ich habe die vorstehenden schriftlichen Patientinformationen sorgfältig gelesen. Darüber hinaus hat mir der lfd. Oberarzt Helge Matrisch (Name des aufklärenden Arztes) den Zweck dieser Studie und die geplanten Untersuchungen sowie den möglichen Nutzen und evtl. Risiken und Beschwerden erklärt. Es wurden auch andere diagnostische Möglichkeiten besprochen. Ich hatte ausreichend Gelegenheit, etwaige Bedenken zu besprechen und Fragen zu stellen. Dabei wurden alle meine Fragen beantwortet. Durch Unterzeichnung dieser Einverständniserklärung stimme ich der Teilnahme der Studie zu. Es ist mir bekannt, dass ich diese Zustimmung ohne Angabe von Gründen jederzeit und ohne Nachteile für meine weitere medizinische Versorgung widerrufen kann.

Mit den im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgten Aufzeichnungen von Krankheits- und Studiendaten sowie mit der anonymisierten Weitergabe zur Überprüfung an Ihren Auftraggeber, an die zuständige in- und ausländische Überwachungsbehörde und die zuständige Bundesoberbehörde bin ich einverstanden. Soweit der Auftraggeber bzw. die zuständige Behörde Einzelangaben über meine persönlichen oder sachlichen Verhältnisse (personenbezogene Daten) benötigt, gestatte ich die Einsichtnahme durch zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte. Die gesetzlichen Datenschutzbestimmungen werden eingehalten.

_____, Schaufling, den _____
Patientennummer, Ort, Datum:

Name des Patienten, Unterschrift:

Oberarzt Helge Matrisch
Name des aufklärenden Arztes, Unterschrift:

Eine Kopie der Einverständniserklärung wurde dem Probanden ausgehändigt

Gemeinsam für Gesundheit www.asklepios.com

Asklepios Klinik Schaufling GmbH
Sitz der Gesellschaft: Königstein/Ts. ■ Registergericht: Amtsgericht Königstein HRB 5111
Geschäftsführer: Claus Seitz ■ Thomas Kräh
Bankverbindung: Commerzbank AG Frankfurt ■ BLZ: 500 800 00 ■ Kto.: 978 498 00 ■ USt-IdNr.: DE 236 792 342



9.3 Studie: Predictive value of a non-invasive assessment of arterial stiffness for identifying undiagnosed coronary artery disease in patients in neurological rehabilitation following their initial ischemic stroke

Current Trends in
Neurology

Original Communication

Predictive value of a non-invasive assessment of arterial stiffness for identifying undiagnosed coronary artery disease in patients in neurological rehabilitation following their initial ischemic stroke

Helge Matrisch¹, Carmen Theek², Isolde Schmidt-Eichner¹, Peter Frommelt¹, Felix Schlachetzki^{3,*} and Karin Pfister⁴

¹Asklepios Klinik Schaufling, Hausstein 2, 94571 Schaufling, ²Statistikservice, Alte Straße 8, 58313 Herdecke, ³University of Regensburg, Department of Neurology, Bezirksklinikum Regensburg, Universitätsstrasse 84, 93053 Regensburg, ⁴University Hospital Regensburg, Vascular and Endovascular Surgery, 93053 Regensburg, Germany.

ABSTRACT

Knowledge that stroke patients have concomitant coronary artery disease (CAD) is crucial for neurological rehabilitation, because the disease affects the long-term morbidity and mortality of the patients. This knowledge may influence the choice of pharmacological and neurorehabilitation therapies. However, due to the lack of standard routine screening, CAD positive stroke patients often remain unidentified. In this cross-sectional prospective, single-center study we tested a non-invasive screening approach for CAD, employing extracranial color-coded Duplex ultrasound (ECCS) and an oscillatory measurement of arterial stiffness. Overall, significant CAD was tested using bicycle stress electrocardiography (BSE). Patients who had experienced their first stroke but had no history of CAD were examined while in neurological rehabilitation after successful early mobilization. We measured both common carotid arteries to determine intima-media thickness (IMT), presence and extent of plaque, and pulsatility (PI) and resistance (RI) indices. Arterial stiffness was measured using peripheral arterial tonometry (PAT). Of 100 patients

(mean/median ages 61/59.2 years; 69 male) in the study, only 14 proved physically able to undergo BSE, and in only 6 patients was ST elevation observed on the baseline electrocardiogram. The IMT was highly correlated with changes in vessel elasticity (RI, PI, and PAT finding) but not with pathological BSE findings, which identified ST elevation in only one patient. Carotid ECCS results correlate with PAT measurements of arterial stiffness, indicating generalized atherosclerosis. Neither method could predict the presence of significant CAD. However, BSE is not the gold standard for CAD detection. Pathological ECG changes were found in fewer patients than expected, indicating a lower risk of CAD than previously reported for other similar patient groups.

KEYWORDS: cardiovascular disease, neurological rehabilitation, stroke, arterial stiffness, carotid artery, intima-media thickness

INTRODUCTION

Patients with coronary artery disease (CAD) and patients who have experienced a stroke share the same cardiovascular-neurovascular risk profile. CAD is well known to be a comorbidity of, or complication after, ischemic stroke [1, 2]. Not surprisingly, patients with a history of ischemic stroke have an abnormally

*Corresponding author
felix.schlachetzki@klinik.uni-regensburg.de

high risk for ischemic heart attack [3] and their long-term risk for coronary events is constant at around 2% per year [4]. In addition, the cumulative risk of fatal and non-fatal secondary stroke or fatal cardiac events increases significantly within the first 5 years following stroke [5]. Other studies have shown that 10 years after patients experience an ischemic event, nearly half will face another vascular event, and approximately 30% will develop other vessel diseases such as myocardial infarction, other coronary events, or vascular death unrelated to the stroke [6, 7]. As early as 1991, Salonen and Salonen reported that the relative hazard of a coronary event depends on the intima-media thickness (IMT) and rises if the carotid artery contains plaque or is stenotic [8]. This study was conducted at the National Public Health Institute of Finland with the aim to identify the risk of developing CAD after a first stroke and it revealed a correlation between carotid arteriosclerosis and the increased CAD rate. With this information in place a plan can be pursued for long-term benefit from rehabilitative therapy. The study group consisted of patients who had experienced their first ischemic stroke but had no diagnosis of CAD.

In the recent years our impression was that CAD risk significantly dropped in our first time stroke patients. Thus, we examined patients immediately after admission to neurological rehabilitation and again after they were mobile (once they could move around or walk, had stable cardiopulmonary function, and had no acute infection). Since our neurological rehabilitation clinic has no invasive cardiology department, we chose non-invasive techniques to assess vascular parameters and screen for significant CAD. Specifically, we employed bicycle stress electrocardiography (BSE) for this purpose. Extracranial color-coded sonography (ECCS) and peripheral arterial tonometry (PAT), two non-invasive techniques that can be used to assess generalized vascular disease, were used to predict future CAD.

We hypothesized a significantly lower rate of first time stroke rehabilitation patients with high CAD risk and investigated the correlation between CAD and morphological characteristics of blood vessels observed on sonograms, flow properties of the common carotid artery (that is, the IMT, resistance index (RI), pulsatility index (PI), and presence and extent of plaque), and arterial stiffness, which would

allow non-invasive identification of stroke patients at risk for future coronary events.

MATERIALS AND METHODS

The study protocol was approved by the local ethics committee at the University of Regensburg in accordance with the Declaration of Helsinki (No. 11-101-0175). We examined patients who had experienced their first ischemic stroke and been admitted to a German hospital for neurological rehabilitation. All patients were recruited between October 2011 and December 2012. Participating patients had been admitted to a 'Phase D' rehabilitation unit for mobile patients [9] in physically stable condition and were deemed capable of performing a BSE. A score of at least 60 points on the Barthel Index is a prerequisite for entry into Phase D neurorehabilitation [10, 11]. Exclusion criteria included a known history of CAD, inability to perform the BSE, presence of cognitive impairments or aphasia that would significantly impair understanding of instructions, no written informed consent, and a clear stroke etiology unrelated to arteriosclerosis (for example, vessel dissection or vasospasm after subarachnoid hemorrhage). We used a modified version of the Essen Stroke Risk Score [12] to assess the risk of cardiovascular events in general; to meet study eligibility a summed score of 3 or higher was required. We added items such as known CAD and body mass index (BMI) to screen the population, but excluded 'other cardiovascular event' and 'known transient ischemic attack/stroke' because these criteria were already part of the study inclusion criteria.

Extracranial color-coded sonography

Ultrasonographic examinations were performed using a standard color-duplex ultrasound system equipped with a linear-array transducer (5-8 MHz) for the extracranial examination (GE Vivid 7, GE Wauwatosa, WI, USA). First, standard extracranial color-coded duplex sonography (ECCS) was used to evaluate atherosclerotic lesions or plaque in the anterior supra-aortic circulation. Measurements of peak systolic (PSV), end diastolic (EDV), and mean blood flow (MFV) velocities in the bilateral common carotid arteries (CCAs) were obtained. Briefly, after optimization of the transmit frequency and power, focal zone, and pulse repetition frequency, the color gain was adjusted to guarantee good-quality

measurements of parameters of interest. We then obtained the PIs and RIs of the bilateral common carotid arteries [13]. The RI was automatically calculated by using the following formula: $RI = (PSV - EDV)/PSV$; and the PI was determined using a formula described in the literature: $PI = (PSV - EDV)/MFV$ [14]. The inner and outer diameters of the left and right CCAs were measured after the systolic phase. Finally, the GE Vivid 7 ultrasound system was used to obtain an optimal measurement of IMT; this was done automatically with manual correction if needed. IMT was measured for vessels on both sides at a site about 1 cm distal to the carotid

bulb and over a distance of approximately 3 cm. Illustrative examples are given in Figures 1 and 2.

B-Mode ultrasonography of the carotid artery

We matched the structure and macroscopic aspects of the tunica intima and tunica media of the carotid artery wall, inspecting both the common carotid artery and internal carotid bulb walls with cross sectional ultrasound as exemplified in Figure 3, to classify the grade of arteriosclerosis between 1 and 6 (Table 1). We inspected and classed lime content, unevenness and the grade of intima-media destruction to describe the presence and

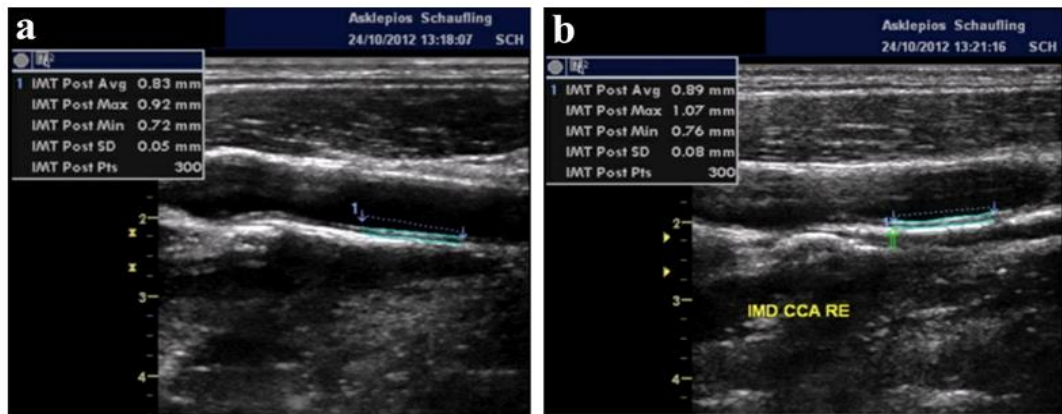


Figure 1. a) Left-sided and b) right-sided measurements of intima-media thickness (IMT) obtained in the same patient. Measurements begin 1 cm proximal to the carotid bulb and extend 3 cm

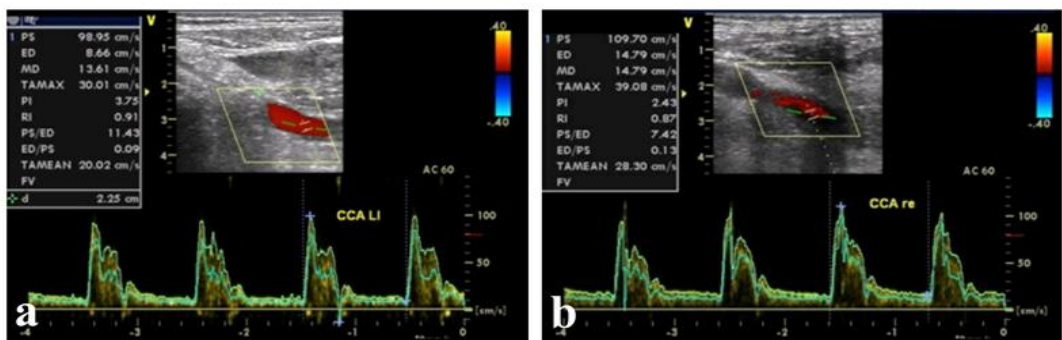


Figure 2. a) Left-sided and b) right-sided resistance and pulsatility indices (RIs and PIs) obtained in the same patient.

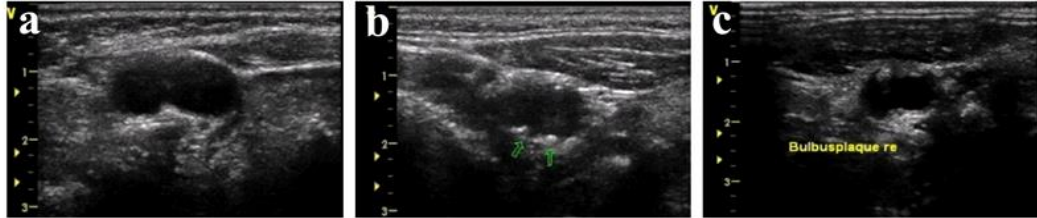


Figure 3

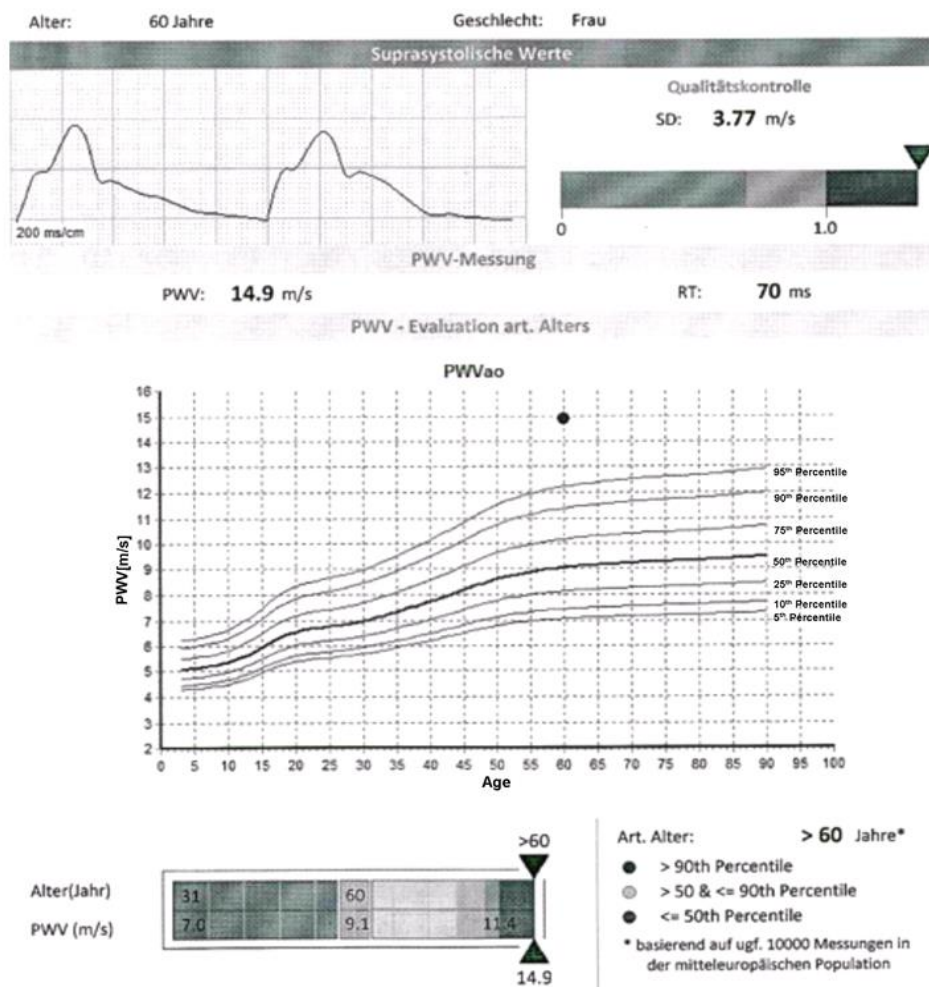


Figure 4

extent of plaque in accordance with the grade of arteriosclerosis, referring to the Ultrasound carotid measurement and following Post-Mortem Analysis of Wada in the early 90s [15]. To compare the grade of arteriosclerosis with arterial stiffness, the pulse wave velocity (PWV), which is a good indicator of arterial stiffness, was compared to those defined classes [16, 17].

Peripheral arterial tonometry

Peripheral arterial tonometry (PAT; Arteriograph™, TensioMed®, Budapest, Hungary) allows for a non-invasive measurement of arterial stiffness and an analysis of systolic and diastolic blood pressures. It detects the direct systolic wave, the reflected wave for the aortic bifurcation, and the diastolic waves. The device has an upper arm cuff that includes a sensory unit quite similar to those used for automated measurements of systolic and diastolic blood pressure. PAT adjusts the pressure of the upper arm cuff to approximately 35 mm Hg above systolic pressure. It measures blood pressure, including changes therein, and self-adjusts several times over systolic pressure. All suprasystolic pressure changes are recorded. To calculate the Aorta pulse wave velocity (PWV_{ao}), we measured the distance from the sternal notch to the upper edge of the pubic bone. Based on data from the literature, this represents a valid estimation of aortic length [17]. The PWV_{ao} was calculated using the following formula: $PWV_{ao} \text{ (m/s)} = \text{distance (in meters) between the jugulum and symphysis} / (\text{reflection return time (in seconds)} / 2)$. PAT also measures the aortic augmentation index (Aix). The Aix aortic is a parameter that reflects the degree to which central arterial pressure is enhanced by wave reflection of the pulse wave [16]. This was calculated using the following formula: $Aix \text{ (\%)} = (P_2 - P_1 / PP) \times 100$, whereby P_2 is the

amplitude of the reflected systolic pulse wave, P_1 is the amplitude of the direct systolic pulse wave, and PP is the pulse pressure. The PWV and the Aix (which describes the influence of the reflected pulse wave as it relates to systolic pressure) are used to describe arterial stiffness and endothelial/vascular dysfunction [16, 17, 18, 19, 20]. An example is illustrated in Figure 4.

Bicycle stress electrocardiography

To determine whether CAD is present, we used a WHO-approved 25-W standard test of physical working capacity (PWC test) for patients with reduced physical working capacity. Before the bicycle stress electrocardiography (BSE), each patient underwent a clinical examination including electrocardiography (ECG) with direct signal recording afforded by an ECG-based chest strap (Polar Electro GmbH Deutschland, Büttleborn, Germany). No patient with abnormal ECG findings was allowed to undertake the BSE test. If a patient received beta-blocker medication, we suspended this medication 3 days before the planned BSE test. Treatment with beta blockers was resumed after the study ended. We used an electronically guided bicycle ergometer (Ergometrics 900, Ergoline GmbH, Bitz, Germany) with an ECG-based integrated pulse measurement system. Stress was incrementally increased in 25-W steps, starting with 25 W, in accordance with a software-based WHO protocol. The test ended as soon as maximal or submaximal stress was reached or at subjective exhaustion. If the regularly scheduled end of the test could not be reached, the reason for premature termination was recorded. The normal test duration was 15 minutes, with the last measurement obtained 6 minutes after maximal or submaximal stress had been reached. Measurements included heart rate (HR) and systolic and diastolic blood pressures. To account for age differences,

Legend to Figure 3. Representative ultrasound images showing three classes of carotid medial thickness based on the stratification presented in Table 1 (all coronal section) at the level of carotid bifurcation.

- Vessel with regular intima-media structure. Classified as 'even 1'.
- Vessel with focal hyperechoic plaques protruding into the lumen. Classified as 'uneven 1'.
- Vessel with multiple hyperechoic irregular plaques. Classified as 'uneven 2'.

Legend to Figure 4. Peripheral arterial tonometry (PAT) results in a 60-year-old woman. The aortic pulse wave velocity (PWV_{ao}) reached 15.8 m/s, corresponding to serious arteriosclerotic vessel disease as compared to age related normal values. Image, lower left corner: upper row - age in years; lower row - PWV in m/sec. The measured PWV of 14.9 m/sec exceeds the normal value at this age by more than 50%.

we used 3 variations of the PWC test. For patients younger than 30 years and physically strong persons, the maximum PWC was 170; for persons between 31 and 50 years, the maximum PWC was 150; and for persons 50 years and older, and for physically weak persons older than 40 years, the maximum PWC was 130 [21, 22, 23, 24].

RESULTS

Study population







One hundred patients were included in our study. The mean (\pm SD) age in these patients was 60.6 ± 9.8 years, and 69% (69/100) were male. The mean BMI (\pm SD) of the population was 20.5 ± 4.51 , and 47% of patients had known carotid artery sclerosis. Only one person had known peripheral artery disease, whereas 85 suffered from arterial hypertension. The prevalence of diabetes mellitus type 2 in this cohort was 29%, while 48% of patients were smokers.

Extracranial color-coded sonography (ECCS) and PAT data

We classified vessel wall structure in the CCA as it appears on ECCS by using the macroscopic classification shown in Table 1. The descriptive

analysis shows a reasonable coherence between macroscopic aspects of the vessel observed via the duplex B-mode and their effect on arterial stiffness [8, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25]. Our data did not reveal a positive correlation between pathological conditions of the vessel wall (assessed by determining the IMT, RI and PI, plaque content and extent, and arterial stiffness) and pathological findings on bicycle stress electrocardiograms. Statistical analysis showed no correlations between BSE results (e.g. BSE termination or finish) and our measurements of IMT, macroscopic aspects of the CCA (plaque and stenosis), and arterial stiffness. Measurements of IMT showed occasional negative correlations (Pearson) at a level of 0.05 (2-sided). In addition, no positive significance was found when we compared the RI and PI with the BSE loading. No correlation was found between the measured vessel wall and the BSE loading (no positive significance, Pearson 2-sided: 0.05) or between arterial stiffness and the BSE loading. However, the sonographic characterization of the vessel wall and the assessment of arterial stiffness correlated well and confirmed generalized vascular pathology. We used the Spearman correlation coefficient to analyze plaque morphology on an ordinal scale and found

Table 1. Grade of carotid artery sclerosis found using Duplex sonography.

Grade of atherosclerosis	Structural aspect of medial thickness	IMT min (mm)	IMT max (mm)	PWV min (m/s)	PWV max (m/s)	% of Study group
1	 even 1	0.5-0.8	0.44-1.18	7.5	16.9	20
2	 even 2	0.6-1.1	0.76-1.76	7.5	15.8	34
3	 even 3	0.5-0.9	0.84-1.54	6.6	13.1	23
4	 partially uneven	0.6-1.0	0.92-1.42	8.6	13.2	12.0
5	 uneven 1	0.7-2.0	1.05-3.05	8.7	18.3	9.0
6	 uneven 2	0.8	1.24-1.27	10.9	10.9	2

Classification of B-Mode depiction of structures related to atherosclerosis grades (1-6). We matched structures and other macroscopic aspects of the tunica intima and tunica media, inspecting both CCAs and carotid bulbs to categorize the grade of atherosclerosis from 1 to 6. In this manner we described and classified the presence and extent of plaque according to the grade of atherosclerosis. The graphics shown in the column 'Structural aspect of medial thickness' are modified, self-drawn adaptations for sonographic images in this study based on Wada's "Grading criteria for histological classification of common carotid atherosclerosis" [15].

significant (Pearson 2-sided: significance set at 0.05) or highly significant (Pearson 2-sided: significance set at 0.01) correlations. Our prediction was, of course, a highly significant correlation between age and ongoing arteriosclerosis, and we found this. We also found some negative significance concerning the BMI (Table 2). We identified a higher brachial augmentation index in women than in men in our patient population by applying Mann-Whitney U-tests (Table 3). In addition, as expected, we found greater arterial stiffness in patients with hypertension, patients with diabetes, and active smokers (Tables 4-6). There was no difference between known or unknown carotid arteriosclerosis (Table 7).

Bicycle stress data

Data obtained from the BSE test were not usable in our clinical setting. Exclusion criteria were angina pectoris, dyspnoea and exhaustion. Also high blood pressure (systolic > 200 mmHg, diastolic > 110 mmHg)

before bicycle stress electrocardiography, missing increase in blood pressure as well as an abnormal drop or increase in blood pressure during BSE (over 230-260 mmHg systolic or 115 mmHg diastolic blood pressure) led to the termination of BSE. Furthermore, we excluded supraventricular tachycardia, brady-arrhythmia, AV-Blockade, and ST-distance lowering in ECG recording. All measured data were derived from the lead-ECG and blood pressure measurements during the BSE. For safety reasons, close medical observation by our experienced cardiologist was present to detect exhaustion or ongoing cyanosis while performing BSE [23]. Thus, only 14 patients completed a BSE workout. At the end of the study, the BSE was prematurely terminated in the other 86 patients. The only significance finding was between hypertension and premature termination of the BSE test (Table 8).

Table 2. Correlation between patient age and BMI.

		Aix brachial	Aix brachial 75	Aix aortic	Aix aortic 75	PWV	SBPao	RT
Age	Pearson correlation coefficient	0.445**	0.360**	0.448**	0.188	0.299**	0.399**	-0.374**
	Significance (2-sided)	0	0.002	0	0.118	0.003	0	0
	N	95	70	94	70	100	96	99
BMI	Pearson correlation coefficient	-0.251*	-0.209	-0.189	-0.274*	0.045	0.201*	0.069
	Significance (2-sided)	0.014	0.083	0.068	0.022	0.659	0.05	0.5
	N	95	70	94	70	100	96	99

**Correlation is significant at the level of 0.01 (2-sided).

*Correlation is significant at the level of 0.05 (2-sided).

We found a good correlation between advancing age and weight gain in our study population.

Aix brachial (%) = $(P_2 - P_1 / PP) \times 100$. Describes the impact of reflected pulse wave to the systolic pressure (mural reflection of brachial artery, % of pulse pressure). It correlates strong with endothel-dysfunction and arteriosclerosis. The Aix is decisive for the aortal blood pressure.

Aix aortic (%)

Same like Aix brachial, referring to mural aortic reflection.

PWV = Pulse Wave Velocity (m/s).

SBPao (mmHg)

Central systolic blood pressure near aortic root, 'Cardial afterload'.

RT = 'reflection time' (ms).

Duration of the pulse wave from the aortic root to the bifurcation and back.

Table 3. Correlation between gender and arterial stiffness.

	Aix brachial	Aix brachial 75	Aix aortic	Aix aortic 75	PWV	SBPao	RT
Mann-Whitney U	296	333	295.5	328	550.5	513	614.5
Wilcoxon W	2711	1558	2641.5	1553	2965.5	2928	1110.5
Z	-5.017	-2.327	-4.974	-2.391	-3.87	-3.41	-3.318
Asymptotic significance (2-sided)	0	0.02	0	0.017	0	0.001	0.001

Group variable: gender.

Significant and highly significant differences in arterial stiffness between women and men.

We found significant and highly significant differences between women and men. Higher values for the Aix brachial ($p < 0.001$) were found in women, and the mid-range in women (71.12) was clearly higher than the mid-range in men (39.29).

Table 4. Correlation between hypertension and arterial stiffness.

	Aix brachial	Aix brachial 75	Aix aortic	Aix aortic 75	PWV	SBPao	RT
Mann-Whitney U	413	287	400.5	286	452	307	355.5
Wilcoxon W	504	378	491.5	377	572	412	3925.5
Z	-1.299	-1.261	-1.38	-1.277	-1.792	-2.772	-2.68
Asymptotic significance (2-sided)	0.194	0.207	0.168	0.202	0.073	0.006	0.007

Group variable: hypertension.

In part we found significant differences for people with hypertension. In our study population hypertension was related to increased arterial stiffness.

Table 5. Correlation between diabetes mellitus type 2 and arterial stiffness.

	Aix brachial	Aix brachial 75	Aix aortic	Aix aortic 75	PWV	SBPao	RT
Mann-Whitney U	580	399	580	414	839.5	933	859.5
Wilcoxon W	986	652	958	667	3395.5	1368	1265.5
Z	-2.922	-1.632	-2.712	-1.443	-1.444	-0.307	-1.045
Asymptotic significance (2-sided)	0.003	0.103	0.007	0.149	0.149	0.759	0.296

Group variable: diabetes mellitus type 2.

In part we found a significant difference between patients suffering from diabetes mellitus type 2 and those without the disease.

Table 6. Correlation between history of cigarette smoking and arterial stiffness.

	Aix brachial	Aix brachial 75	Aix aortic	Aix aortic 75	PWV	SBPao	RT
Mann-Whitney U	778.5	423	778	422.5	1043	784	920
Wilcoxon W	1859.5	1053	1813	1052.5	2219	1865	2298
Z	-2.595	-2.226	-2.456	-2.232	-1.415	-2.684	-2.117
Asymptotic significance (2-sided)	0.009	0.026	0.014	0.026	0.157	0.007	0.034

Group variable: cigarette smoking.

Significant differences were apparent for the Aix brachial/Aix brachial 75, Aix aortic, SBao, and RT. Cigarette smoking caused increases in arterial stiffness in our study population. But there was no significant difference in PWV between patients who smoked cigarettes and those who did not.

Table 7. Correlation between known history of carotid sclerosis and arterial stiffness.

	Aix brachial	Aix brachial 75	Aix Aortic	Aix Aortic 75	PWV	SBPao	RT
Mann-Whitney U	1113	584	1092.5	559.5	1109.5	1072	1049
Wilcoxon W	2388	1364	2127.5	1339.5	2540.5	2107	2177
Z	-0.089	-0.242	-0.076	-0.532	-0.94	-0.554	-1.213
Asymptotic significance (2-sided)	0.929	0.808	0.94	0.595	0.347	0.579	0.225

Group variable: known carotid sclerosis.

We found no difference in arterial stiffness between patients with a known history of carotid sclerosis and those with no such history.

Table 8. Premature termination of bicycle stress test in cases of hypertension (valid cases = 100).

	Value	Asymptotic significance (2-sided)	Exact significance (2-sided)	Exact significance (1-sided)
Pearson Chi-Square Test	9.908 ^a	0.002		
Yates Correction ^b	7.53	0.006		
Likelihood-Ratio Test	7.769	0.005		
Fisher Exact Test			0.006	0.006
Coherence linear-to-linear	9.809	0.002		

^aOne cell (25.0%) shows expected frequency to be less than 5. The minimal expected frequency is 2.10.

^bYates correction for continuity can only be calculated for a 2 × 2 table.

Hypertension causes increased termination of the PWC bicycle stress test before completion.

We found a clear connection between premature termination of the bicycle stress test and the presence of hypertension (p = 0.002). Patients with hypertension quit the PWC bicycle stress test before completion more often than those without hypertension.

DISCUSSION

Main findings

Findings of the current study cannot support the use of BSE to identify subclinical CAD in stroke patients in rehabilitation, because there was a lack of positive correlation between vessel wall pathologies (as shown by IMT, increased RI and PI, presence and extent of plaque, and arterial stiffness) and pathological findings on bicycle stress electrocardiograms. Nevertheless, both sonographic characterization of the vessel wall and the assessment of arterial stiffness correlated well and confirmed generalized vascular pathology. In general, the presence of CAD in our study population was lower than expected from the literature, as was the ability of patients to participate in BSE.

Stroke and CAD

The risk of myocardial infarction following a patient's initial stroke is the subject of a variety of studies [8, 26]. Indeed, after the initial stroke, patients often experience other relevant vessel diseases [5, 27, 28]. Early in the 1990s, the Oxfordshire Community Stroke Project showed that following a patient's first stroke, the overall risk of death within the first 30 days is 19% and the risk in the first year is 31% [2]. Indeed, between 6 months and 6 years after the initial stroke, cardiovascular death is the main cause of death [2]. However, the Oxfordshire Community Stroke Project did not discriminate between lacunar stroke syndromes and territorial ischemic insults. In the present study, we only examined patients at the most advanced phase of neurological rehabilitation (Phase D). To qualify for advanced phases of rehabilitation, these patients' levels of disability and, probably, those of comorbidity were lower than those of patients in the Oxfordshire study. In addition, that investigation was a community-based study with the goal of predicting long-term outcome for up to 6.5 years.

The PRECORIS study included 3 years' follow-up in patients between the ages of 45 and 75 years who had suffered non-disabling, non-cardioembolic ischemic stroke or transient ischemic attack (TIA) and had no history of CAD. In that study, the prevalence of asymptomatic CAD was 18%, which may be closer to that in our study patients [29]. The coronary risk in patients with TIA or ischemic

stroke is well known [5, 30]. In 2005 in a meta-analysis of 65,996 patients, Touzé and colleagues found that 'patients with TIA or stroke have a relatively high risk of MI and non-stroke vascular death' [27]. In an evaluation of coronary risk in patients with 'stroke' or 'other vascular causes', conducted by the American Heart Association in 2003, the late mortality rate after the initial stroke event was between 29% and 45% [31]. In that study the short-term risk in patients in whom there was no known CAD was low, and the authors believed that evaluation of all patients after stroke or TIA may not be justified. Our goal was to identify a subgroup of patients with a higher risk of CAD by employing an easy non-invasive approach involving BSE, ultrasonography of the CCA, and measurement of arterial stiffness. It is noteworthy to mention that patients in Phase D rehabilitation often suffer from lacunar syndromes and that the underlying small vessel disease is attributed to severe hypertension. Adams *et al.* found that "atherosclerosis is invariably the cause of CAD ... but likely subtypes of ischemic stroke related to underlying atherosclerosis (e.g. carotid/vertebral/intracranial stenosis) are associated with a higher risk of CAD than are non-atherosclerotic subtypes of stroke" [31]. In patients with the subtype of stroke that we examined, ischemic carotid artery stroke, we were unable to identify a risk of CAD by employing BSE.

After the initial stroke, our patients generally underwent diagnostic examination in the acute-care hospital (especially in the stroke unit), and well-defined cardiac and vascular diagnostic tests were conducted before the patient was transferred to the rehabilitation facility. As a consequence, nearly no additional CAD was revealed in our study. All study patients regularly finished neurological rehabilitation with a definite neurological improvement, and more important, none died. Finally, in the past years, the quality of stroke therapy offered during the acute phase in German hospitals has dramatically increased with the introduction of telestroke networks such as the TEMPiS [32]. In addition to appropriate and rapid stroke therapy, which is provided in internal medicine departments and supplemented with telemedicine, advancements in diagnosis and treatment of CAD, which is even more familiar to internal medicine, may be relevant.

IMT, presence and extent of plaque, arterial stiffness, and CAD

In 2011 Amarenco *et al.* [3] reported the presence of coronary plaque in 61.9% (193/315) of patients after the initial stroke. These researchers found that the number of coronary plaques increased when both plaque in the carotid artery and peripheral arterial disease were present. Common risk factors (advancing age, gender, high BMI, hypertension, diabetes, dyslipidemia, smoking, and familial history of stroke or CAD) have been analyzed as independent cardiovascular risk factors. The presence of coronary plaque has been significantly associated with the presence of plaque in the carotid and femoral arteries [3]. These analyses in patient groups following initial stroke were the basis for our study design. In 2006 Cheng and colleagues showed that clinical care following ischemic stroke was significantly inferior to that given to patients with CAD [33]. In 2010 Reynolds *et al.* demonstrated a close correlation between IMT and the presence of CAD, and concluded that a normal IMT measurement on carotid ultrasonography nearly excludes the presence of CAD [25]. On the other hand, the 2010 Carotid Atherosclerosis Progression Study did not find IMT in the carotid artery clinically useful for developing a risk classification [34]. For that reason, we included measurement of arterial stiffness in addition to ultrasound examination of the CCA. Measurements of arterial stiffness and determination of the elastic characteristics of blood vessel provide sensitive and valid tools to assess arteriosclerotic vessel disease, because arterial stiffness is known to correlate with the overall atherosclerotic disease burden [16]. It has been shown that the Aix and an accelerated PWV correlate highly with a high cardiovascular risk. The PWV is known to be significantly [35]. The Aix is a reliable and valid risk predictor for further cardiovascular risk prediction [36]. The relationship between CCA thickness and stages of atherosclerosis was investigated by a post-mortem analysis of ultrasound-measured CCA stiffness in 1994. In that study, conducted by Wada *et al.*, atherosclerosis grade correlated well with wall thickness [15]. The authors showed that the grade of atherosclerosis and plaque could reasonably predict the thickness of the tunica media and tunica intima, the grade of

destruction of the intimal elastic membrane, and therefore the increase in arterial stiffness [15]. We found a good correlation between the grade of arteriosclerosis found using ultrasound sonography and both IMT and arterial stiffness.

Limitation of the study

Diagnostic tests performed in acute-care hospitals to identify significant CAD may be very successful in limiting the number of undiagnosed patients who enter Phase D neurological rehabilitation. Known CAD led to the exclusion of at least four patients from this study (data not shown). The effectiveness of diagnostic tests may be responsible for the fact that in our study fewer patients had CAD after their initial stroke than expected based on earlier reports in the literature. Another limitation is that the BSE with the required (sub-) maximum PWC was performed in only 14 (14%) of the 100 patients in this study. Many reasons for the premature termination of the BSE were identified. The majority (86%) of patients did not reach their maximum PWC because they suffered from excess hypertension. Other reasons for premature termination of the BSE include exhaustion in 39%, pain in 11%, and shortness of breath in 10% of patients. The ultrasound investigation was also limited in some patients due to vascular disease-related problems such as dilatative angiopathy, carotid bifurcation near the skull base, and kinking, among others; thus measurements could only be obtained over shorter distances than the planned distance of 3 cm.

CONCLUSION

We found a high percentage of patients in Phase D neurological rehabilitation who were unable to perform the BSE. As a consequence, BSE in neurological rehabilitation clinics is not a suitable method to detect the presence of CAD. Measuring IMT during carotid ultrasonography is an effective means to evaluate arterial stiffness, as the results of carotid ECCS and PAT correlated well. As the present study was underpowered due to the low number of patients completing the BSE test, further studies are needed to define the value of ultrasound investigations of the carotid arteries (esp. IMT-measuring) and PAT as a screening tool of CAD after stroke. Other methods for detection of CAD have to be discussed in the future. For example,

coronary artery calcium scans or troponin blood serum levels in concert with measurement of the IMT should be evaluated. As of yet, carotid ECSS and PAT alone were not able to detect CAD. The low rate of pathological ECG changes may predict a lower risk of CAD in our study population than reported previously in other studies.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Jo Ann M. Eliason, MA, ELS(D), for editing assistance.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors report no conflict of interest related to this study.

REFERENCES

1. Prosser, J., MacGregor, L., Lees, K., Diener, H.-C., Hacke, W. and Davis, S. 2007, *Stroke*, 38, 2295.
2. Dennis, M., Burn, J., Sandercock, P., Bamford, J. M., Wade, D. T. and Warlow, C. P. 1993, *Stroke*, 24, 796.
3. Amarenco, P., Lavallée, P. C., Labreuche, J., Ducrocq, G., Juliard, J. M., Feldman, L., Lucie Cabrejo, L., Meseguer, L., Guidoux, C., Adraï, V., Ratani, S., Kusmieriek, J., Lapergue, B., Klein, I. F., Gongora-Rivera, F., Jaramillo, A., Mazighi, M., Touboul, P.-J. and Steg, P. G. 2011, *Stroke*, 38, 1203.
4. Pendlebury, S. T. and Rothwell, P. M. 2009, *Cerebrovasc. Dis.*, 27(Supp. 3), 1.
5. Dhamoon, M. S., Sciacca, R. R., Rundek, T., Sacco, R. L. and Elkind, M. S. 2006, *Neurology*, 66, 641.
6. Amarenco, P., Lavallée, P. C., Labreuche, J., Ducrocq, G., Juliard, J.-M., Feldman, L., Cabrejo, L., Meseguer, E., Guidoux, C., Adraï, V., Ratani, M., Kusmieriek, J., Lapergue, B., Klein, I. F., Gongora-Rivera, F., Jaramillo, A., Abboud, H., Olivot, J.-M., Mazighi, M., Touboul, J. P. and Steg, P. G. 2013, *Stroke*, 44, 1505.
7. Touzé, E., Varenne, O., Chatellier, G., Peyrard, S., Rothwell, P. M. and Mas, J.-M. 2005, *Stroke*, 36, 2748.
8. Salonen, J. T. and Salonen, R. 1991, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 11, 1245.
9. De Wit, L., Putman, K., Dejaeger, E., Baert, I., Berman, P., Bogaerts, K., Brinkmann, N., Connell, L., Feys, H., Jenni, W., Kaske, C., Lesaffre, E., Leys, M., Lincoln, N., Louckx, F., Schuback, B., Schupp, W., Smith, B. and De Weerd, W. 2005, *Stroke*, 36, 1977.
10. Dromerick, A. and Reding, M. 1994, *Stroke*, 25, 358.
11. van der Putten, J. J., Hobart, J. C., Freeman, J. A. and Thompson, A. J. 1999, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 66, 480.
12. Weimar, C., Diener, H.-C., Alberts, M. J., Steg, G., Bhatt, D. L., Wilson, P. W. F., Mas, J. L. and Röther, J. 2009, *Stroke*, 40, 350.
13. Widder, B. and Görtler, M. 2004, *Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien*, Springer, Berlin.
14. Gosling, R. G. and King, D. H. 1974, *Proc. R. Soc. Med.*, 67, 447.
15. Wada, T., Kodaira, K., Fujishiro, K., Maie, K., Tsukiyama, E., Fukumoto, T., Uchida, T. and Yamazaki, S. 1994, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 14, 479.
16. Nürnberger, J., Keflioglu-Scheiber, A., Opazo Saez, A. M., Wenzel, R. R., Philipp, T. and Schäfers, R. F. 2002, *J. Hypertension*, 20, 2407.
17. Horváth, I. G., Németh, A., Lenkey, Z., Alessandri, N., Tufano, A., Kis, P., Gaszner, B. and Cziráki, A. 2010, *J. Hypertension*, 28, 2068.
18. Brand, M., Woodiwiss, A. J., Michel, F., Booysen, H. L., Veller, M. G. and Norton, G. R. 2013, *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 46, 38.
19. Jacomella, V., Shenoy, A., Mosimann, K., Kohler, M. K., Amann-Vesú, B. and Husmann, M. 2013, *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 45, 497.
20. Garg, K., Berger, J. S., Jacobowitz, G. R., Maldonado, T. S., Adelman, M. A., Riles, T. S., Veith, F. J. and Rockman, C. B. 2013, *Journal of Vascular Surgery*, 58, 1725.
21. Macko, R. F., Katzel, L. I., Yataco, A., Tretter, L. D., DeSouza, C. A., Dengel, D. R., Smith, G. V. and Silver, K. H. 1997, *Stroke*, 28, 988.
22. Macko, R. F., Ivey, F. M., Forrester, L. W., Hanley, D., Sorkin, J. D., Katzel, L. I., Silver, K. H. and Goldberg, A. P. 2005, *Stroke*, 36, 2206.

CAD in neurological stroke rehabilitation

23. Steinacker, J. M., Liu, Y. and Reißnecker, S. 2002, *Dtsch. Z. Sportmed.*, 7, 228
24. Trappe, H. J. and Löllgen, H. 2000, *Z. Kardiol.*, 89, 821.
25. Reynolds, R., Steckman, D. A., Tunick, P. A., Kronzon, I., Lobach, I. and Rosenzweig, B. P. 2010, *Am. Heart J.*, 159, 1059.
26. Kleindorfer, D., Panagos, P., Pancioli, A., Khoury, J., Kissela, B., Woo, D., Schneider, A., Alwell, K., Jauch, E., Miller, R., Moomaw, C., Shukla, R. and Broderick, J. P. 2005, *Stroke*, 36, 720.
27. Touzé, E., Varenne, O., Chatellier, G., Peyrard, S., Rothwell, P. M. and Mas, J. L. 2005, *Stroke*, 36, 2748.
28. Prosser, J., MacGregor, L., Lees, K. R., Diener, H.-C., Hacke, W. and Davis, S. 2006, *Stroke*, 38, 2295.
29. Calvet, D., Touzé, E., Varenne, O., Sablayrolles, J. L., Weber, S. and Mas, J. L. 2010, *Circulation*, 121, 1623.
30. Ramsay, S. E., Whincup, P. H., Wannamethee, S. G., Papacosta, O., Lennon, L., Thomas, M. C. and Morris, R. W. 2005, *J. Public Health (Oxf.)*, 29, 251.
31. Adams, R. J., Chimowitz, M. I., Alpert, J. S., Awad, I. A., Cerqueria, M. D., Fayad, P. and Taubert, K. A. 2003, *Circulation*, 108, 1278.
32. Audebert, H. J., Tietz, V., Heuschmann, P. U., Bogdahn, U., Haberl, R. L. and Schenkel, J. 2009, *Stroke*, 40, 902.
33. Cheng, E., Chen, A., Vassar, S., Lee, M., Cohen, S. N. and Vickrey, B. 2006, *Cerebrovasc. Dis.*, 21, 235.
34. Lorenz, M. W., Schaefer, C., Steinmetz, H. and Sitzer, M. 2010, *Europ. Heart Journal*, 31, 2041.
35. Laurent, S., Katsahian, S., Fassot, C., Tropeano, A. I., Gautier, I., Laloux, B. and Boutouyrie, P. 2003, *Stroke*, 34, 1203.
36. Weber, T., Auer, J., O'Rourke, M. F., Kvas, E., Lassnig, E., Lamm, G., Stark, N., Rammer, M. and Eber, B. 2005, *Eur. Heart J.*, 26, 2657.

