

Aus der Neurologischen Klinik
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. S. Schwab

**Assoziation zwischen hohen Werten auf der National Institutes
of Health Stroke Scale (NIHSS) und Störungen der
kardiovaskulären autonomen Kontrolle**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Aynur Akhundova aus
Sabirabad (Aserbaidshan)



**Gedruckt mit Erlaubnis der
Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg**

Dekan:	Prof. Dr. J. Schüttler
Referent:	Prof. Dr. M. J. Hilz
Koreferent:	Priv.Doz. Dr. R.Kollmar

Tag der mündlichen Prüfung: 08. September 2010

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
2	Einleitung	3
2.1	Veränderungen der zentralen autonomen Modulation nach Schlaganfall	3
2.2	Zusammenhang zwischen der Lokalisation eines Schlaganfalls und autonomen kardiovaskulären Funktionsstörungen	3
2.3	Korrelationen zwischen der klinischen Symptomatik und der Abnahme der totalen autonomen Modulation	4
2.4	Auswirkungen reduzierter Herzfrequenzvariabilität auf Morbidität und Mortalität nach Schlaganfall	4
2.5	Schlaganfall und Baroreflex-Empfindlichkeit	5
2.6	Messung der Herzfrequenzvariabilität	5
2.7	Fragestellungen der vorliegenden Arbeit.....	5
3	Patienten und Methoden	7
3.1	Patienten	7
3.2	Methoden	7
3.3	Statistische Analyse	10
4	Ergebnisse	11
4.1	Vergleich zwischen Schlaganfallpatienten und gesunden Kontrollpersonen	11
4.2	Korrelationen zwischen NIHSS–Werten und Parametern der autonomen kardiovaskulären Modulation.....	12
5	Diskussion	18
5.1	Vergleich zwischen Schlaganfall-Patienten und gesunden Kontrollpersonen	18
5.2	Korrelationen zwischen klinischer Schwere des Schlaganfalls und Parametern der kardiovaskulären autonomen Modulation	19
5.3	Interpretation der Ergebnisse der Baroreflex-Empfindlichkeit.....	21
5.4	Schlussfolgerung.....	23
6	Literaturverzeichnis	25
7	Abkürzungsverzeichnis	34
8	Danksagung	35
9	Lebenslauf	36

1 Zusammenfassung

Hintergrund und Ziele

Nach Schlaganfall sind autonome kardiovaskuläre Funktionsstörungen häufig. Sie sind wahrscheinlich durch Störungen des zentralen autonomen Netzwerkes bedingt. Messung der kardiovaskulär-autonomen Modulation setzt spezielle Technik und Erfahrung voraus. So wäre es wünschenswert, das Risiko autonomer Entgleisungen durch einfach zu erhebende klinische Untersuchungen zu erfassen. Um zu prüfen, ob die klinische Schwere der Ausfälle nach Hirninfarkt mit Störungen der kardiovaskulären autonomen Modulation korreliert, testeten wir, ob die mittels National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) erfasste klinische Schlaganfall-Schwere mit Parametern korreliert, die autonome Funktionsstörungen widerspiegeln.

Methoden

Bei 50 Schlaganfall-Patienten (66 ± 13 Jahre) wurden der NIHSS-Wert binnen 24 Stunden nach Symptombeginn erhoben und die RR-Intervalle (RRI), der Blutdruck (BP) und die Atemfrequenz (RESP) aufgezeichnet. Als Parameter der autonomen Modulation errechneten wir die Standardabweichung (SD) der RRIs, den Variationskoeffizienten (CV) der RRIs und die „square root of the mean squared successive differences“ (RMSSD) der RRIs. Mittels trigonometrisch-regressiver Spektralanalyse (TRS) bestimmten wir die Leistung autonom vermittelter RRI- und BP-Oszillationen im überwiegend sympathisch vermittelten RRI-low frequency Bereich (LF: 0,04-0,14 Hz), im sympathisch vermittelten BP-LF-Bereich und im parasympathisch vermittelten RRI-high frequency Bereich (HF: 0,15 – 0,5 Hz). Die Baroreflex-Empfindlichkeit wurde als Verstärkung (gain) der Veränderungen der RRI-Intervalle in Beziehung zu Veränderungen des BP berechnet. Daten der Schlaganfallpatienten wurden mit denen von 32 alters-entsprechenden gesunden Kontrollpersonen (61 ± 8 Jahre) mittels t-Test für ungepaarte Stichproben und U-Test für nicht normalverteilte Daten verglichen. Korrelationen zwischen NIHSS-Werten und RRIs, BP, RESP sowie Parametern der autonomen Modulation und der Baroreflex-Empfindlichkeit wurden mittels Spearman-Rank-Korrelations-Test untersucht. Signifikanz wurde für p-Werte $< 0,05$ angenommen.

Ergebnisse und Beobachtungen

Die Schlaganfall-Patienten hatten signifikant höhere Herzfrequenz, systolischen BP und Atemfrequenz als die Kontrollpersonen, aber niedrigere RRI-SD, RRI-CV,

RMSSD, RRI-LF-Leistungen, RRI- HF-Leistungen, totale RRI-(LF+HF)-Leistungen und Baroreflex-Empfindlichkeit als die gesunden Personen. NIHSS-Werte der Patienten korrelierten signifikant mit den normalisierten RRI-LF-Leistungen und RRI-LF/HF-Ratios. Indirekte Korrelationen bestanden zwischen NIHSS-Werten und RRIs, RRI-SDs, RMSSDs, RRI-HF-Leistungen, normalisierten RRI- HF-Leistungen, totalen RRI-(LF+HF)-Leistungen und der Baroreflex-Empfindlichkeit.

Schlussfolgerungen

Unsere Ergebnisse zeigen, dass mit zunehmender klinischer Schwere, also höheren NIHSS-Werten, stärkere Veränderungen der autonomen Modulation auftreten.

Dabei kommt es zur Abnahme der Gesamtmodulation, Beeinträchtigung der parasympathischen Kontrolle und Verschiebung zu mehr sympathischer Aktivität sowie zur Minderung der Baroreflex-Empfindlichkeit. Hierdurch erhöht sich das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen, z.B. Tachyarrhythmien, Herzinfarkte oder plötzliche Todesfälle. Zudem wird die zerebrale Vasoregulation beeinträchtigt und damit die Gefahr weiterer Gewebeschädigungen im Gehirn vermehrt.

Somit ist ein Monitoring der autonomen kardiovaskulären Modulation wünschenswert. Es steht aber nur wenigen Zentren zur Verfügung.

Die enge Korrelation zwischen den Veränderungen autonomer Funktionsparameter und der Zunahme der NIHSS-Werte rechtfertigt die Schlussfolgerung, dass Schlaganfall-Patienten mit höheren NIHSS-Werten besonders gefährdet sind, autonome Störungen und kardiovaskuläre Sekundärkomplikationen zu entwickeln. Daher sollten Patienten mit hohen NIHSS-Werten besonders überwacht und bei Verschlechterung bezüglich autonomer Komplikationen untersucht werden.

2 Einleitung

2.1 Veränderungen der zentralen autonomen Modulation nach Schlaganfall

Es gibt zahlreiche Hinweise auf autonome kardiovaskuläre Funktionsstörungen nach Schlaganfall (4; 5; 13; 18; 20; 40; 42; 57), auch bei Patienten ohne vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen (18; 65). In einer Übersichtsarbeit beschreiben Korpelainen und Mitarbeiter eine Fülle von autonomen Regulationsstörungen nach Schlaganfall, die im Wesentlichen auf sympathische Überfunktion zurückzuführen sind, wobei allerdings auch parasympathische Regulationsstörungen als mögliche Ursache autonomer Imbalance nach Schlaganfall erörtert werden (43). Tachy- oder Brachyarrhythmien, Anstieg von Troponin T- Serumwerten oder Myokardinfarkte sind häufiger, wenn Hirnregionen vom Schlaganfall betroffen sind, die auch in die zentral-autonome Modulation des kardiovaskulären Systems involviert sind, wie insbesondere die Inselregion (59; 60) oder der linke Parietallappen (71). Daher hängen das Risiko kardialer Sekundärkomplikationen und die Langzeitsterblichkeit nach einem Schlaganfall auch sehr von der Hirnregion und der Hemisphäre ab, die vom Schlaganfall betroffen sind (32). Dabei scheint das Risiko besonders bei Schlaganfällen erhöht zu sein, die frontale, parietale, temporale oder insuläre Hirnregionen oder die linke Hemisphäre betreffen (71).

2.2 Zusammenhang zwischen der Lokalisation eines Schlaganfalls und autonomen kardiovaskulären Funktionsstörungen

Sehr wahrscheinlich stehen die kardiovaskulären Ereignisse im Zusammenhang mit strukturellen und funktionellen Störungen neuronaler Netzwerke, die an der zentral-autonomen Modulation Anteil haben (6) und damit kardiovaskuläre und respiratorische Funktionen modulieren (6). Verschiedene Gruppen konnten Zusammenhänge zwischen der Lokalisation eines Schlaganfalls und den autonomen kardiovaskulären Funktionsstörungen zeigen (46; 57; 65; 71; 78) und zugleich eine Störung in der Balance von sympathischer und parasympathischer kardialer Modulation nachweisen (46; 63; 91). Hirninfarkte, die die Inselregion, insbesondere in der rechten Hemisphäre betreffen, scheinen mit einem Vorherrschen sympathischer Modulation assoziiert zu sein (61; 62) und begünstigen

Tachyarrhythmien, Anstiege der Troponin T Spiegel sowie Herzinfarkte (4; 65; 91). Bei Patienten mit lakunären Schlaganfällen konnten Dütsch und Mitarbeiter (20) eine Abnahme der parasympathischen kardialen Modulation auch noch 1,5 bis 3,5 Jahre nach Schlaganfall nachweisen und eine Verschiebung in Richtung einer vermehrten sympathischen kardialen Modulation bei rechtshirnigem Infarkt zeigen (20).

2.3 Korrelationen zwischen der klinischen Symptomatik und der Abnahme der totalen autonomen Modulation

Bei 31 Patienten mit links- oder rechts-hemisphärischen territorialen oder lakunären ischämischen Infarkten, zeichneten Korpelainen und Mitarbeiter die Herzfrequenzvariabilität 1-7 Tage nach Beginn des Schlaganfalls, sowie 1 und 6 Monate später auf (41). Sie fanden eine deutliche Minderung der autonomen Herzfrequenz-Modulation während der akuten, wie auch der späten Krankheitsphasen. Darüber hinaus fanden sich Korrelationen zwischen der Abnahme der Parameter, die autonome Herzratenvariabilität widerspiegeln und der Schwere der neurologischen Defizite (41). Die Autoren folgerten, dass Einschränkungen der Herzfrequenzvariabilität während der akuten Phase des Schlaganfalls prognostisch ungünstig sind (41).

2.4 Auswirkungen reduzierter Herzfrequenzvariabilität auf Morbidität und Mortalität nach Schlaganfall

In verschiedenen Studien, die auch 24-Stunden Herzfrequenzvariabilitäts-Messungen sowie nicht-lineare Signalanalysen der Herzfrequenz beinhalteten, konnte die Arbeitsgruppe um Korpelainen belegen, dass Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität als Zeichen einer ungünstigen Prognose nach Schlaganfall zu werten sind (43; 52).

2.5 Schlaganfall und Baroreflex-Empfindlichkeit

Bei Patienten mit akutem oder subakutem Schlaganfall zeigten Sykora und Mitarbeiter (86) eine Abnahme der Baroreflex-Empfindlichkeit, d.h. eine Beeinträchtigung der autonomen Anpassungsfähigkeit von Herzfrequenz und Gefäßtonus an plötzliche Blutdruckänderungen (21; 86). Besonders Läsionen der Inselregion waren mit signifikanten Störungen der Baroreflex-Empfindlichkeit assoziiert (86). Sykora und Mitarbeiter folgerten, dass die sympathische Überaktivität und die reduzierte Baroreflex-Empfindlichkeit nach einem Schlaganfall von großer klinischer und prognostischer Bedeutung sind (86; 87). So scheint die frühe Erfassung kardiovaskulärer autonomer Regulationsstörungen von prognostischer wie auch therapeutischer Relevanz zu sein (86; 87). Die frühe Erkennung sympathisch-parasympathischer Regulationsstörungen und einer Imbalance zwischen den beiden Zügeln des autonomen Nervensystems kann helfen, therapeutische Interventionen zu veranlassen und so Komplikationen, wie etwa einen Herzinfarkt oder kardiale Arrhythmien zu verhindern.

2.6 Messung der Herzfrequenzvariabilität

Allerdings setzt die Diagnose veränderter Blutdruck und Herzfrequenz-variabilität spezielle Technik und Methodik in der Datenerfassung und Analyse sowie Erfahrung in der Interpretation der Parameter voraus, die Rückschlüsse auf die autonome Modulation erlauben, und basiert somit auf Voraussetzungen, die nicht überall und jederzeit verfügbar sind, insbesondere nicht an allen Kliniken, die Schlaganfallpatienten behandeln.

Daher wäre es wünschenswert, eine leicht zu definierende klinische Untersuchungsmethode verfügbar zu haben, die als Surrogatmarker für Veränderungen der autonomen Funktion gelten könnte und es erlauben würde, ohne spezielle Geräte oder Training, Rückschlüsse auf autonome Funktionsstörungen zu ziehen.

2.7 Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

Korpelainen und Mitarbeiter (42) beobachteten, dass es eine enge Beziehung zwischen den Störungen der autonomen Funktionsparameter und der Schwere der klinisch-neurologischen Defizite gibt, die die Autoren mit Hilfe des Barthel-Index und

mit der Scandinavian Stroke Scale bei ihren 31 Patienten mit territorialen und lakunären ischämischen Infarkten erfasst haben (42). Basierend auf diesen Beobachtungen stellen wir die Hypothese auf, dass derartige Korrelationen in einer größeren Gruppe von Patienten mit ischämischen Schlaganfällen reproduziert werden können und somit die Schlussfolgerung rechtfertigen könnten, dass eine gut etablierte klinische Skala wie die NIHSS Skala (37) als Surrogat-Index geeignet sein könnte, um ein erhöhtes Risiko autonomer Dysfunktion nach Schlaganfall zu erkennen.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Bei 50 Schlaganfall-Patienten (25 Frauen und 25 Männer) mit einem Durchschnittsalter von 66 Jahren (Standardabweichung (SD) 13 Jahre), die einen akuten, erstmaligen ischämischen Schlaganfall im Versorgungsgebiet der A. cerebri media infolge Arteriosklerose (1) erlitten hatten, bestimmten wir die klinische Schwere des Schlaganfalls mit Hilfe der NIHSS Skala, die 0-42 Punkte umfasst (37), innerhalb von 50 Minuten bis 23 Stunden (Durchschnittswert 589 ± 444 Minuten) nach Beginn des Schlaganfalls.

28 Patienten hatten einen links-hemisphärischen Hirninfarkt erlitten, 22 Patienten hatten einen rechts-hemisphärischen Hirninfarkt erlitten.

Patienten mit anderen neurologischen Vorerkrankungen, früheren Herz-erkrankungen, vorbestehendem Diabetes mellitus oder anderen Krankheiten und Medikamenten-Einnahmen, die ihrerseits das autonome Nervensystems beeinflussen könnten, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Das Protokoll der Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Erlangen-Nürnberg genehmigt.

3.2 Methoden

Als Teil unserer klinischen Routineuntersuchungen zeichneten wir Parameter der kardiovaskulären autonomen Modulation so früh wie möglich nach Aufnahme in die Klinik, jedoch in jedem Fall innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn des Schlaganfalls auf. Um eine sogenannte off-line Analyse autonomer Parameter zu ermöglichen, zeichneten wir über 5 Minuten die Zeitreihen der elektrokardiographischen RR-Intervalle (RRI), des Blutdrucks (BP) und der Atemfrequenz (RESP) mit einem speziell entwickelten Datenerfassungs- und Analysesystem auf. Die RR-Intervalle wurden mittels konventioneller Elektrokardiographie (EKG) über Oberflächenelektroden im Bereich unterhalb der rechten und linken Clavicula und an der linken Spina iliaca abgeleitet. Der systolische und diastolische arterielle Blutdruck (BP_{sys}, BP_{dia}) wurden kontinuierlich für jeden Pulsschlag mit Hilfe eines nicht-invasiven arteriellen Blutdruckmess-Systems, des so genannten CNAP™ Systems (Dräger Medical, Deutschland) vom Zeige- und Mittelfinger der nicht-gelähmten Hand abgeleitet. Das

CNAP™-Fingerblutdruck-Mess-System basiert auf der sogenannten „vascular unloading technique“ (82).

Die Werte werden mit Hilfe einer nicht-invasiven Standard-Blutdruckmessung an der ipsilateralen Arteria brachialis kalibriert (9; 24; 82).

Zusätzlich zeichneten wir die Atemfrequenz (RESP) mit Hilfe einer Thoraximpedanz-Messung auf. Alle Signale wurden mit einer Frequenz von 200 Hz aufgenommen, digitalisiert und auf einem Multikanal-Monitor dargestellt (Infinity Delta XL, Dräger Medical, Deutschland), dann auf einen sogenannten Gateway-Computer (Infinity gateway, Dräger Medical, Deutschland) übertragen, in einen ASCII-File umgewandelt und auf einem CD-ROM-Speichermedium gesichert (WinAccess API Developer's Tool, Dräger Medical, Deutschland). Dann wurden die ASCII-Files in ein spezielles Datenerfassungs- und Analysesystem SUEmpathy™ (SUESS Medizin-Technik GmbH, Aue, Deutschland) eingelesen und für die weitere off-line Analyse gespeichert (26; 27).

Aus Aufzeichnungssegmenten für jeden Patienten von 5 Minuten Dauer extrahierten wir artefaktfreie Epochen von 120 Sekunden Dauer und berechneten die Mittelwerte und Standardabweichung (SD) von RRI, systolischem und diastolischem Blutdruck sowie der Atemfrequenz.

Um die Herzfrequenzvariabilität zu bestimmen, errechneten wir die Standardabweichung (SD) der RRI's sowie den Variationskoeffizienten (CV) der RRIs. Beide Parameter spiegeln sowohl sympathische wie auch parasympathische Modulation der Herzfrequenz wider (28; 89).

Ferner ermittelten wir die so genannte „square root of the mean squared successive differences“ (RMSSD) der RRIs, die parasympathische Einflüsse auf die Herzfrequenz bzw. RRI-Variabilität widerspiegelt (28; 89).

Um zentral-autonome Effekte auf die Modulation von Herzfrequenz und Blutdruck weiter zu erfassen, führten wir eine trigonometrische regressive Spektralanalyse (TRS) (77) von langsamen, unterlagerten Signal-Schwankungen in Frequenzbereichen durch, die den Einfluss der sympathischen und parasympathischen Aktivität auf die Signalwerte widerspiegeln (77).

Bei Patienten mit akutem Schlaganfall können sich Signale wie etwa RR-Intervalle oder Blutdruckwerte rasch innerhalb von Minuten verändern (14) und somit die Stationarität der Signale beeinträchtigen. Für spektral-analytische Untersuchungen ist jedoch die Stationarität von Signalen Voraussetzung, um langsame Signalschwankungen sicher bestimmen zu können (28; 89). Die trigonometrisch-regressive Spektralanalyse ist geeignet, um Signalschwankungen bereits aus Epochen von nur 30 Sekunden Dauer zu erfassen, und stellt somit einen

Kompromiss dar zwischen der Erfordernissen der Signal-Stationarität innerhalb der ausgewählten Signal-Epochen und der Notwendigkeit eine ausreichend lange Epochen-Dauer zu analysieren, um auch die langsamsten Signalschwankungen innerhalb der relevanten Frequenzbereiche korrekt wiederzugeben (77; 94).

Wir haben die Spitzenwerte der Oszillationen in dem so genannten low frequency Frequenzbereich (LF: 0,04-0,14 Hz) und in dem so genannten high frequency Frequenzbereich (HF: 0,15 – 0,5 Hz) für RRI- und Blutdruck-Oszillationen ermittelt (28; 89).

LF-Oszillationen der RR-Intervalle in Ruhe sind durch Aktivität des sympathischen Nervensystems vermittelt, enthalten aber zu einem unbestimmten Anteil auch Schwankungen, die durch parasympathische Aktivität ausgelöst sind. Im Gegensatz hierzu sind die Oszillationen des Blutdrucksignals im sogenannten LF-Bereich nur auf sympathische Aktivität zurückzuführen (28; 89).

HF-Oszillationen der RR-Intervalle sind mit der respiratorischen Sinus-arrhythmie verbunden und spiegeln parasympathische Aktivität wider (79). Dagegen sind Blutdruck-Oszillationen im HF-Bereich primär eine mechanische Konsequenz der atmungsbedingten Fluktuationen im venösen Rückstrom und im kardialen Auswurfvolumen (28; 89).

Das Ausmaß der Oszillationen im LF- und HF-Bereich wurde als Integral unter den spektralen Leistungsdichte-Kurven von RRI (ms^2/Hz) und Blutdruck (mmHg^2/Hz) für die beiden Frequenzbänder bestimmt und als LF- und HF-Leistungen von RRI (ms^2) und Blutdruck (mmHg^2) ausgedrückt (28; 89).

Darüber hinaus berechneten wir das Verhältnis der spektralen Leistungen im LF- und HF-Bereich der RRI-Modulationen, die sogenannte RRI-LF/HF-Ratio, als Maß für die Balance zwischen Sympathikus und Parasympathikus, sowie die Summe der Leistungen der RRI-Modulation im LF- und HF-Bereich als annäherndes Maß für die Gesamtleistung der RRI-Oszillationen und damit als Index der gesamten autonomen RRI-Modulation (28; 89).

Ferner normalisierten wir die Leistungen der RRI-Oszillationen im low frequency und high frequency Bereich, um den Effekt inter-individueller Unterschiede zwischen verschiedenen Patienten und gesunden Vergleichspersonen wie auch intra-individuelle, krankheitsbezogene Unterschiede in der gesamten Leistung der autonomen Modulation auf die Werte der low- und high frequency-Leistungen zu verringern (7; 89). So konnten wir Parameter der sympathischen und parasympathischen kardialen Modulation erhalten, die einen besseren Leistungsvergleich zwischen Patienten mit unterschiedlicher Schlaganfallschwere -

und somit vermutlich unterschiedlichen Gesamtleistungen der RRI-Oszillationen - erlaubten (28; 31; 89).

Zur Normalisierung berechneten wir die Prozentwerte der Leistungen der RRI Signal-Oszillationen im LF- und HF-Bereich in Beziehung zu den Leistungen dieser RRI-Fluktuationen im gesamten Frequenzbereich von 0,04 Hz bis 0,5 Hz, wobei $RRI-LFnu = [LF/(LF+HF)] \times 100\%$, und $RRI-HFnu = [HF/(LF+HF)] \times 100\%$ entsprechen (29; 66; 89).

Um die Baroreflex-Empfindlichkeit (BRS) zu berechnen, wählt die TRS Software des Analyseprogramms Paare von LF- und HF-Oszillationen des systolischen Blutdruck und der RR-Intervalle mit hoher Kohärenz aus (45). Die Kohärenz reicht von Werten zwischen 0 d.h. keiner Assoziation, bis zu Werten von 1, d.h. maximaler Assoziation zwischen den Oszillationen zweier Signale (11). Hohe Kohärenz bei einer bestimmten Frequenz, z.B. von > 0.5 , zeigt eine stabile Phasenbeziehung zwischen den Signalen und damit eine Synchronisation bei dieser spezifischen Frequenz an (11). In diesem Fall kann die Empfindlichkeit der Baroreflex-Schleife in ms/mmHg berechnet werden, d.h. als Verstärkung (gain) der Veränderungen der RRI-Intervalle (ms) in Beziehung zu den Veränderungen des systolischen Blutdrucks (mmHg) (76). Die Daten der Schlaganfallpatienten wurden mit denen von 32 alters-entsprechenden gesunden Kontrollpersonen (20 Frauen, 12 Männer, Durchschnittsalter 61 Jahre \pm 8 Jahre) verglichen.

3.3 Statistische Analyse

Zur Datenanalyse benutzen wir ein kommerziell verfügbares Statistik-Programm (SPSS™ 18.0, SPSS Inc., Chicago, IL).

Die Daten wurden mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Normalverteilte Daten der Patienten und der Kontrollpersonen wurden mittels t-Test für ungepaarte Stichproben auf signifikante Unterschiede geprüft. Nicht normalverteilte Daten wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test untersucht. Korrelationen zwischen den NIHSS-Werten und den Werten der RR-Intervalle, Blutdruckwerte, Atemfrequenz sowie den oben genannten Parametern der autonomen Modulation und den Werten der Baroreflex-Empfindlichkeit wurden mit Hilfe des Spearman-Rank-Korrelationstests für nicht-normalverteilte Daten untersucht. Signifikanz wurde für p-Werte $< 0,05$ angenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Vergleich zwischen Schlaganfallpatienten und gesunden Kontrollpersonen

Bei den 50 Schlaganfall-Patienten ergaben sich NIHSS-Werte von 1 bis 21 (Median 5, untere Quartile 3, obere Quartile 11).

Tabelle 1 zeigt die Werte der RR-Intervalle, des systolischen und diastolischen Blutdrucks, der Standardabweichung der RR-Intervalle, der Atemfrequenzen, des Variationskoeffizienten der RRI-Intervalle, der RMSSD, sowie der Leistungen der RRI-Oszillationen im LF- und HF-Frequenzbereich, der totalen Leistungen der RRI-Oszillationen, der RRI-LF/HF-Ratios, der Leistung der Blutdruck-Oszillationen im LF-Bereich sowie der Baroreflex-Empfindlichkeit.

Tabelle 1:

Werte der RR-Intervalle, des systolischen (BP_{sys}) und diastolischen (BP_{dia}) Blutdrucks, der Atemfrequenz sowie der autonomen kardiovaskulären Modulation bei 50 Schlaganfall-Patienten und 32 gesunden Kontrollpersonen. Signifikante Werte sind fett hervorgehoben.

Parameter	Schlaganfall-Patienten (n = 50)	Kontrollpersonen (n = 32)	p- Wert
Alter [Jahre]	65.8 ± 12.7	61.9 ± 7.6	p > 0.05
RRI [ms]	779.1 ± 141.2	937.6 ± 117.5	p < 0.001
SD - RRI [ms]	17.3 ± 8.2	24.4 ± 8.3	p < 0.001
CV - RRI [%]	2.2 ± 1.0	2.6 ± 0.9	p = 0.021
RMSSD [ms]	15.1 ± 8.7	19.2 ± 9.5	p = 0.023
BP _{sys} [mmHg]	143.3 ± 27.4	132.2 ± 18.6	p = 0.048
BP _{dia} [mmHg]	78.9 ± 18.3	72.6 ± 10.7	p = 0.079
Atemfrequenz [min ⁻¹]	17.0 ± 3.5	13.6 ± 4.7	p < 0.001
RRI-LF-Leistung [ms ²]	182.2 ± 211.8	296.8 ± 208.4	p < 0.001
RRI-HF-Leistung [ms ²]	69.2 ± 61.5	124.1 ± 122.3	p = 0.005
RRI-“Gesamtleistung” [ms ²]	251.2 ± 232.7	421.0 ± 277.8	p = 0.001
RRI-LF/HF-Ratio	5.0 ± 6.5	3.5 ± 3.3	p > 0.05
BP _{sys} -LF-Leistung [mmHg ²]	8.2 ± 7.6	7.7 ± 7.0	p > 0.05
BP _{sys} -HF-Leistung [mmHg ²]	3.0 ± 6.1	1.6 ± 1.9	p > 0.05
BRS [ms·mmHg ⁻¹]	5.3 ± 2.8	7.0 ± 3.7	p = 0.023

Bei den Schlaganfall-Patienten ergaben sich signifikant höhere Werte für den systolischen Blutdruck (143 ± 27 mmHg versus 132 ± 19 mmHg; $p=0.048$) und die Atemfrequenz (17.0 ± 3.5 min⁻¹ vs. 13.6 ± 4.7 min⁻¹, $p < 0.001$) als bei den Kontrollpersonen.

Im Gegensatz hatten die Schlaganfall-Patienten niedrigere Werte als die Kontrollpersonen für die RR-Intervalle (779 ± 141 ms vs. 938 ± 118 ms, $p < 0.001$), die Standardabweichungen der RR-Intervalle (17.3 ± 8.2 ms vs. 24.4 ± 8.3 ms, $p < 0.001$), den Variationskoeffizienten der RR-Intervalle (2.2 ± 1.0 % vs. 2.6 ± 0.9 %, $p = 0.021$) sowie die RMSSD-Werte (15.1 ± 8.7 ms vs. 19.2 ± 9.5 ms, $p = 0.023$).

Ähnlich zu diesen Ergebnissen, hatten die Patienten niedrigere Werte als die Kontrollpersonen für Leistungen der RRI-Oszillationen im LF-Bereich (182 ± 212 ms² vs. 297 ± 209 ms², $p < 0.001$), Leistungen der Oszillationen der RRI-Intervalle im HF-Bereich (69 ± 62 ms² vs. 124 ± 122 ms², $p = 0.005$), der totalen Leistungen der RRI-Oszillationen (251 ± 233 ms² vs. 421 ± 278 ms², $p = 0.001$) und für die Baroreflex-Empfindlichkeit (5.3 ± 2.8 ms/mmHg⁻¹ vs. 7.0 ± 3.7 ms/mmHg⁻¹, $p = 0.023$).

Beim diastolischen Blutdruck zeigte sich ein Trend zu höheren Werten bei Patienten als bei den gesunden Kontrollpersonen ($p = 0.07$).

Dagegen gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Werten der Patienten und der Kontrollpersonen betreffend die Leistungen der Oszillationen des systolischen Blutdrucks im LF-Bereich, die normalisierten Leistungen der RRI-Oszillationen im LF-Bereich, die Leistungen der RRI-Oszillationen im HF-Bereich sowie die LF/HF-Ratios der RRI-Oszillationen ($p > 0,05$).

4.2 Korrelationen zwischen NIHSS –Werten und Parametern der autonomen kardiovaskulären Modulation

Wie Tabelle 2 zeigt, korrelierten die NIHSS-Werte der Patienten signifikant mit ihren normalisierten Leistungen der RRI-Oszillationen im LF-Bereich (Spearman $Rho = 0.345$, $p = 0.014$) und ihren LF/HF-Ratios der RRI-Oszillationen (Spearman $Rho = 0.345$, $p = 0.014$; Abb. 3 und Abb. 5).

Indirekte Korrelationen bestanden zwischen den NIHSS-Werten und den RR-Intervallen (Spearman $Rho = -0.310$, $p = 0.028$; Abb. 1), sowie den Standardabweichungen der RR-Intervalle (Spearman $Rho = -0.289$, $p = 0.042$; Abb 8), den RMSSDs (Spearman $Rho = -0.421$, $p = 0.002$, Abb. 7), den Leistungen der RRI-Oszillationen im HF-Bereich (Spearman $Rho = -0.466$, $p = 0.001$), den normalisierten Leistungen der RRI-Oszillationen im HF-Bereich (Spearman $Rho = -0.345$, $p = 0.014$; Abb. 4), und den totalen Leistungen der RRI-Oszillationen (Spearman $Rho = -0.292$,

p=0.039; Abb. 2) sowie der Baroreflex-Empfindlichkeit (Spearman Rho=-0.317, p=0.025; Abb. 6).

Dagegen gab es keine signifikanten Korrelationen zwischen den NIHSS-Werten und dem systolischen und diastolischen Blutdruck, der Atemfrequenz, dem Variationskoeffizienten der RR-Intervalle, den absoluten Leistungen der RRI-Oszillationen im LF-Bereich und den Blutdruck-Oszillationen im LF-Bereich.

Tabelle 2:

Korrelationen zwischen NIHSS-Werten und RR-Intervallen (RRI), systolischem und diastolischem Blutdruck (BPsys, BPdia), Atemfrequenz sowie Parametern der autonomen kardiovaskulären Modulation bei 50 Schlaganfall-Patienten.
Signifikante Werte sind fett hervorgehoben.

Parameter	Korrelationskoeffizient	p- Wert
RRI [ms]	-0.310	0.028
SD - RRI [ms]	-0.289	0.042
CV - RRI [%]	-0.218	0.129
RMSSD [ms]	-0.421	0.002
BPsys [mmHg]	-0.092	0.526
BPdia [mmHg]	-0.101	0.487
Atemfrequenz [min^{-1}]	-0.068	0.641
RRI-LF-Leistung [ms^2]	-0.177	0.219
RRI-HF-Leistung [ms^2]	-0.466	0.001
RRI-“Gesamtleistung” [ms^2]	-0.292	0.039
RRI-LF/HF-Ratio	0.345	0.014
Norm. RRI-LF-Leistung	0.345	0.014
Norm. RRI-HF-Leistung	-0.345	0.014
BPsys-LF-Leistung [mmHg^2]	-0.032	0.828
BPsys-HF-Leistung [mmHg^2]	0.125	0.386
BRS [$\text{ms}\cdot\text{mmHg}^{-1}$]	-0.317	0.025

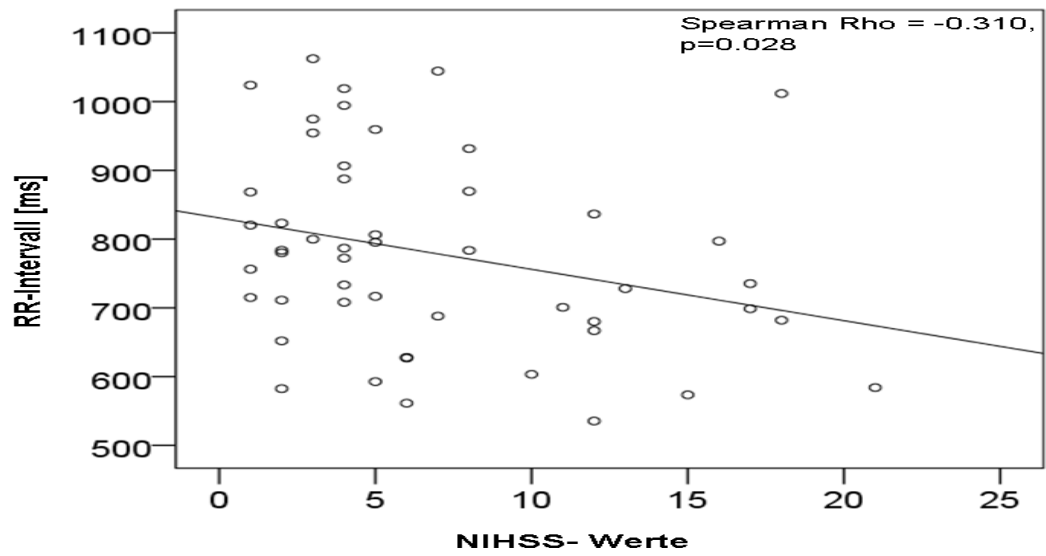
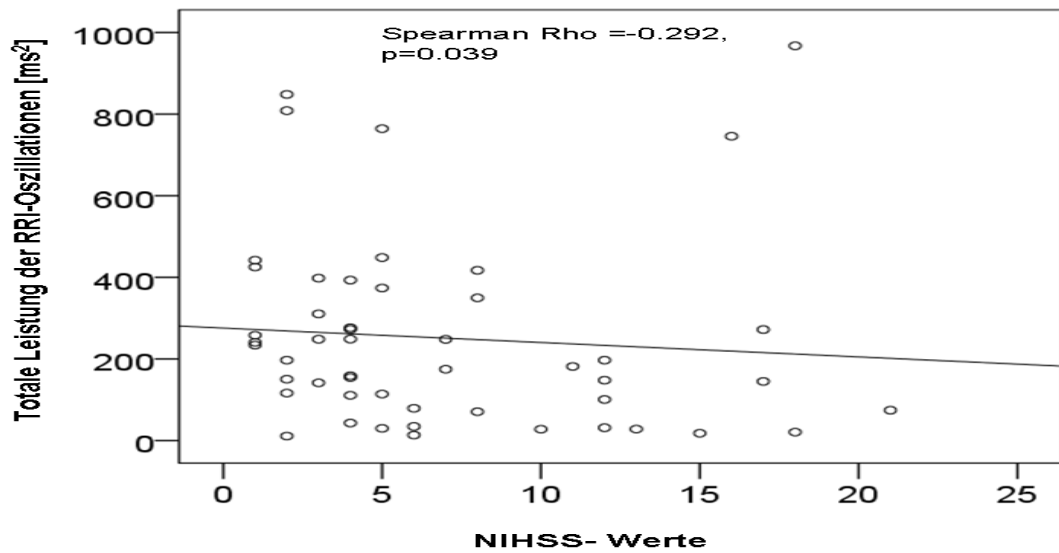
Abbildung 1: Signifikante Korrelation der RR-Intervalle mit den NIHSS-Werten**Abbildung 2:** Signifikante Korrelation der totalen Leistung der RRI-Oszillationen mit den NIHSS-Werten

Abbildung 3: Signifikante Korrelation der normalisierten Leistung der RRI-LF-Oszillationen mit den NIHSS-Werten

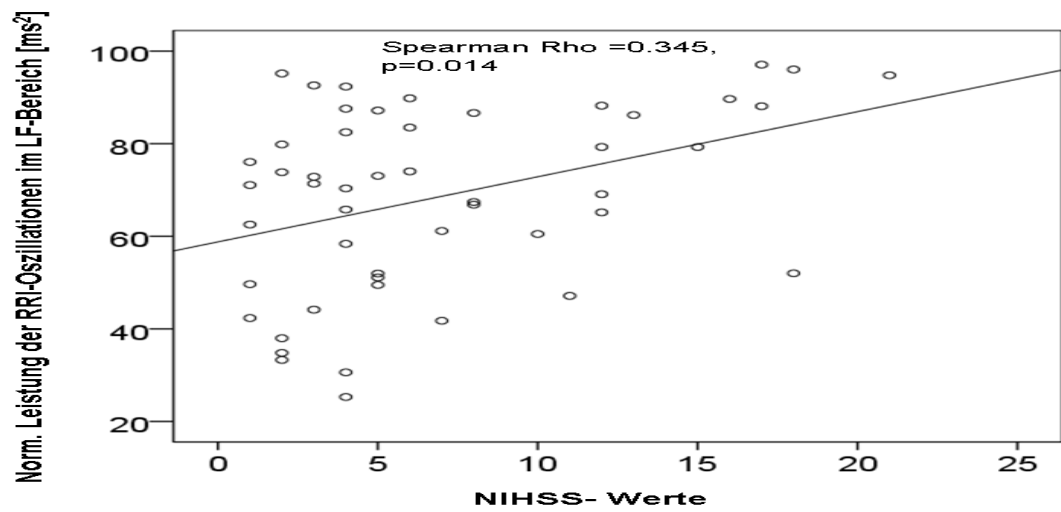


Abbildung 4: Signifikante Korrelation der normalisierten Leistung der RRI-HF-Oszillationen mit den NIHSS-Werten

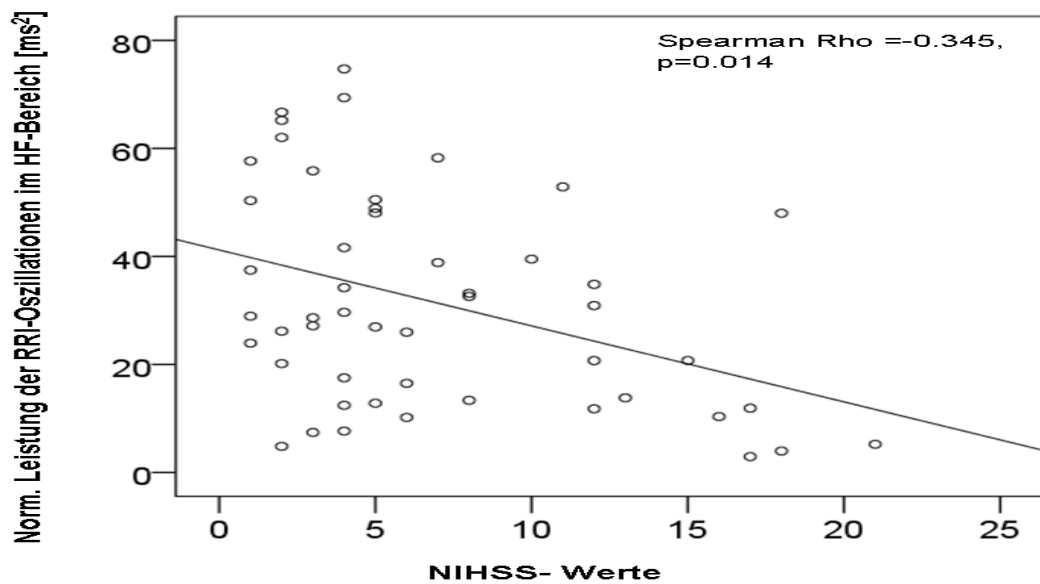


Abbildung 5: Signifikante Korrelation der RRI-LF/HF-Ratios mit den NIHSS-Werten

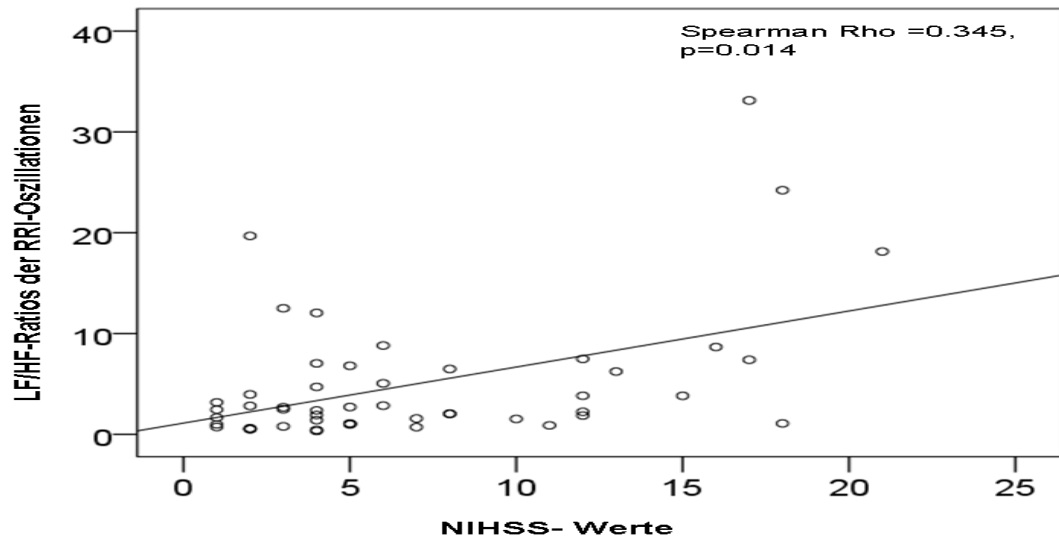


Abbildung 6: Signifikante Korrelation der Baroreflex-Empfindlichkeit mit den NIHSS-Werten

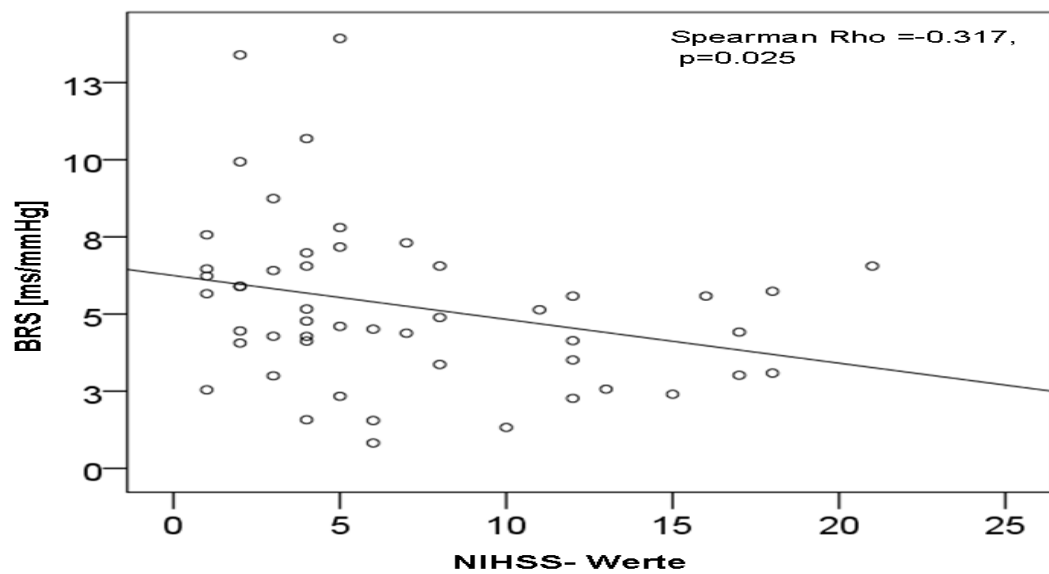


Abbildung 7: Signifikante Korrelation der RMSSD-Werte mit den NIHSS-Werten

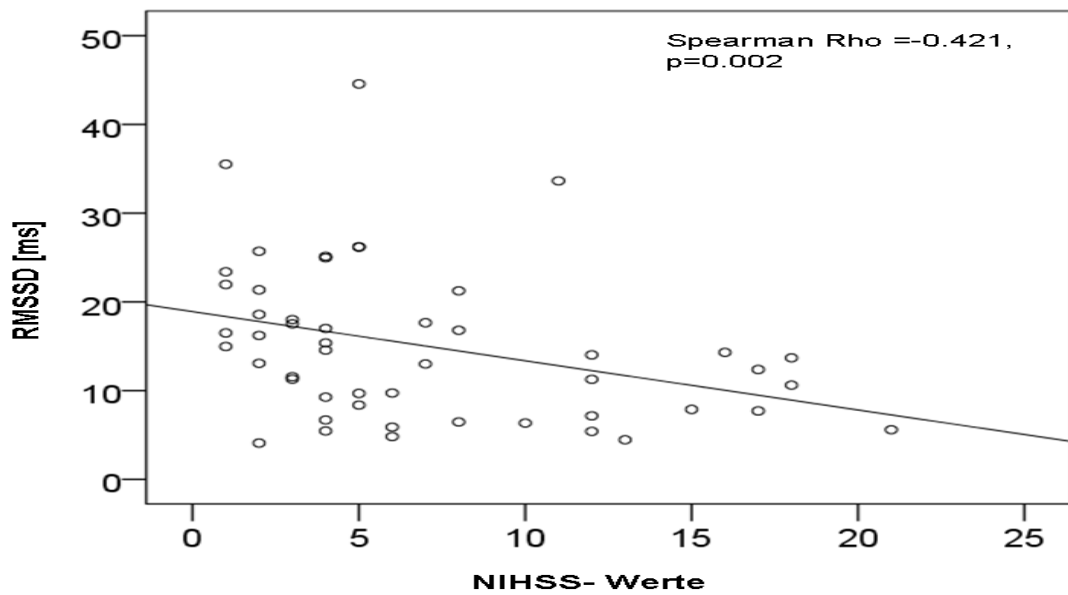
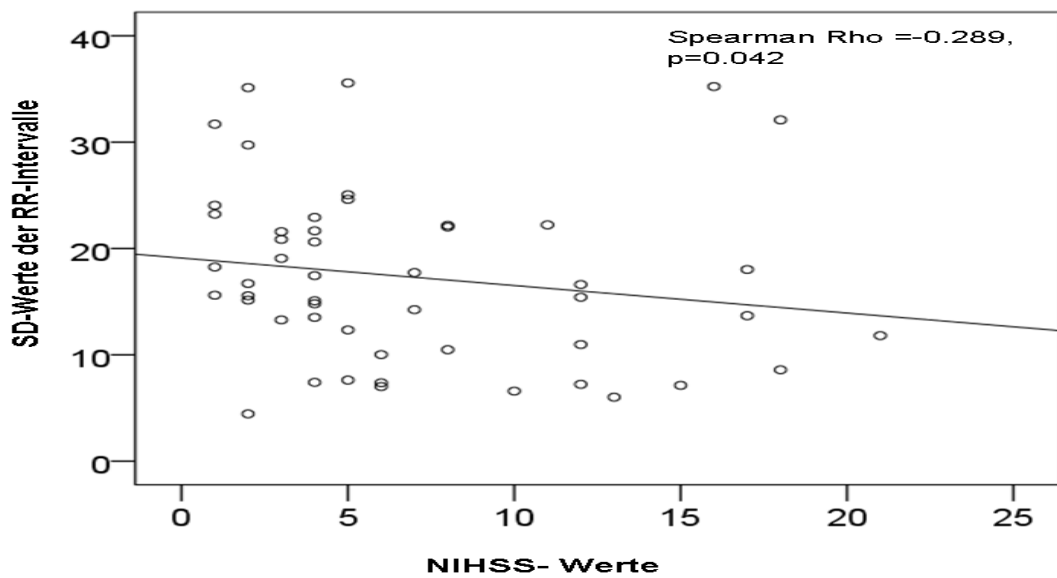


Abbildung 8: Signifikante Korrelation der RRI-SD-Werte mit den NIHSS-Werten



5 Diskussion

5.1 Vergleich zwischen Schlaganfall-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

Unsere Daten zeigen bei den Schlaganfall-Patienten unter Ruhebedingungen höhere Werte des Blutdrucks, der Herzfrequenz und der Atemfrequenz als bei den Kontrollpersonen.

Diese Veränderungen weisen auf eine Verschiebung der autonomen Aktivität zu mehr sympathischer und weniger parasympathischer Modulation hin (44; 46; 55; 63; 78; 91).

Der Verlust an parasympathischer Modulation schlägt sich auch in den erniedrigten Werten der RMSSD und der RRI-HF-Leistung, also Parametern der kardiovagalen Modulation, nieder (1996; Hilz 2002). Diese Werte sind bei den Patienten niedriger als bei den Kontrollpersonen.

Die Minderung der RRI-LF-Leistungen lässt vermuten, dass die sympathische Modulation der Herzfrequenz bei den Patienten ebenfalls niedriger ist als bei den Kontrollpersonen.

Allerdings liegt insgesamt eine Abnahme der autonomen Modulation bei den Schlaganfallpatienten vor; dies wird ersichtlich aus der Minderung der so genannten „total power“, also der gesamten Leistung der Herzfrequenz-Oszillationen (bzw. RRI-Oszillationen) und aus den niedrigen RRI-SD-Werten, RRI-CV-Werten, die sowohl sympathische wie auch parasympathische Modulation widerspiegeln (28; 89).

Diese generelle Minderung der autonomen Oszillationen (42; 44; 52; 63; 91) erklärt auch, warum die normalisierten Werte der Leistungen der RRI-Oszillationen im LF- und HF-Bereich sowie die RRI-LF/HF-Ratios und die Leistungen der Blutdruck-Oszillationen im LF-Bereich bei den Patienten nicht höher sind als bei den Kontrollpersonen.

Verschiedene frühere Studien berichten über Minderung der autonomen kardialen Modulation, die unseren Befunden ähnlich sind, und schlussfolgern, dass nach Hirninfarkt eine Verschiebung der autonomen Modulation zu mehr sympathischer Aktivität vorliegt (46; 63; 91).

Während Orlandi et al. (63) und Tokgozoglu et al. (91) bei ihren Schlaganfallpatienten eine Zunahme der RRI-LF/HF-Ratios, also der Parameter, die die sympathisch-vagale Balance widerspiegeln, hin zu mehr sympathischer Modulation fanden, berichten Korpelainen und Mitarbeiter (42) über Minderungen

der LF- und HF-Leistungen der RRI-Oszillationen ähnlich den Befunden bei unseren Patienten. Darüber hinaus sahen die Autoren keine Veränderungen in den RRI-LF/HF-Ratios. Korpelainen und Mitarbeiter berichten ferner Werte auf der Scandinavian Stroke Scale, die vermuten lassen, dass die Schwere der neurologischen Defizite bei ihren Schlaganfall-Patienten ähnlich der Schwere bei unseren Patienten war (15; 42).

Im Gegensatz hierzu waren die NIHSS-Werte bei den 62 Schlaganfall-Patienten, die Tokgozoglu und Mitarbeiter untersuchten (91) höher (17 ± 6) als bei unseren Patienten (7 ± 5). Diese Ergebnisse legen nahe, dass eine stärkere Verschiebung der autonomen Modulation in Richtung sympathischer Aktivität von der klinischen Schwere des Schlaganfalls abhängt.

5.2 Korrelationen zwischen klinischer Schwere des Schlaganfalls und Parametern der kardiovaskulären autonomen Modulation

In der Tat bestätigen die positiven Korrelationen, die wir bei unseren Patienten zwischen den zunehmend höheren NIHSS-Werten und den zunehmend höheren RRI-LF/HF-Ratios wie auch den ansteigenden Werten der normalisierten Leistungen der RRI-Modulation im LF-Bereich fanden, eine Vermehrung sympathischer Aktivität bei Patienten mit schwereren klinischen Symptomen. Diese Ergebnisse legen nahe, dass das Risiko sympathisch-vermittelter Komplikationen bei Patienten mit höheren NIHSS-Werten ansteigt. Tokgozoglu et al. beobachteten plötzliche Todesfälle bei 7 ihrer 62 Patienten während der Dauer des stationären Aufenthaltes (91). Sie fanden höhere RRI-LF/HF-Ratios bei den Patienten, die plötzlich verstarben, als bei den übrigen Patienten (91). Bei 3 der 7 Todesfälle beobachteten die Autoren ventrikuläre Tachykardien, die in ventrikuläre Fibrillationen übergingen (91).

Orlandi und Mitarbeiter fanden bei den 31 ihrer 44 Schlaganfallpatienten, die Arrhythmien entwickelten, ebenfalls signifikant höhere RRI-LF/HF-Ratios als bei den übrigen Patienten ohne Arrhythmien (63). Nur die 31 Patienten mit erhöhten RRI-LF/HF-Ratios hatten auch erhöhte Katecholamin-Spiegel im Serum (63).

Bei 112 Patienten mit thrombembolischem Schlaganfall fanden Sander und Mitarbeiter, dass erhöhte sympathische Aktivität mit erhöhten Noradrenalin-Serumwerten einen ungünstigen Verlauf des Schlaganfalls prognostiziert (78).

Sympathische Überaktivität hat auch direkte schädliche Effekte auf das Hirngewebe und kann die Hirnschädigungen infolge des Schlaganfalls dadurch verschlechtern, dass sie Entzündung mit Fieber, Leukozytose, Hyperglykämie, Polyzythämie und

eine vermehrte Durchlässigkeit der Bluthirnschranke begünstigt (3; 85). Somit sind unsere Patienten mit klinisch schweren Schlaganfällen und einer damit verbundenen Verschiebung der autonomen Modulation zu sympathischer Prädominanz nicht nur gefährdet, sympathisch vermittelte kardiovaskuläre Komplikationen wie Tachyarrhythmien (91) Herzinfarkte (18), erhöhte Troponin T Spiegel (4), diffuse myofibrilläre Nekrosen, interstielle Myokard-Fibrosen, und Myokard-Vakuolisierungen (4; 56) zu erleiden; die höheren RRI-LF/HF-Ratios dieser Patienten implizieren auch ein vermehrtes Risiko, sekundäre Gehirnschädigungen und Hirnödeme zu erleiden (3; 85) und lassen daher wiederum eine ungünstigere Krankheitsprognose erwarten (78).

Darüber hinaus zeigt die indirekte Korrelation zwischen zunehmend hohen NIHSS-Werten und abnehmenden RMSSD-Werten wie auch abnehmenden Werten der totalen Leistung der RRI-Oszillationen, dass Patienten mit stärker ausgeprägter klinischer Schlaganfall-Symptomatik auch eine stärker ausgeprägte Einschränkung der gesamten autonomen Herzfrequenz-Modulation haben.

Eine allgemeine Abnahme der Herzfrequenzvariabilität und der damit verbundenen autonomen Modulation ist ebenfalls mit ungünstiger Prognose verbunden, wie bereits bei verschiedenen Krankheitsbildern gezeigt wurde, z.B. bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder nach Myokardinfarkt (8; 39; 47), bei ischämischen Hirninfarkten (52), bei chronischer Herzinsuffizienz (58), bei Multiorgan-Versagen (80) wie auch in einer Kohorte älterer Patienten der Framingham Studie (92). Das Risiko kardialer Komplikationen, z.B. durch Arrhythmien oder plötzlichen Herztod, steigt mit Verlust der Herzfrequenzvariabilität an (16; 17; 50; 81; 89). Korpelainen und Mitarbeiter vermuten, dass die Störung der Herzfrequenzvariabilität mit einer schlechteren Prognose nach akutem hemisphärischen Schlaganfall verknüpft ist (42).

Hieraus ergibt sich, dass die Beziehung zwischen dem deutlicheren Verlust autonomer Modulation und der ausgeprägteren klinischen Schlaganfall-Symptomatik, die bereits oben erwähnten Komplikationen begünstigt. Bei Patienten mit höheren NIHSS-Werten trägt sie bei zu der ungünstigen Prognose, die sich aus der Verschiebung der sympathisch-parasympathischen Balance hin zu stärkerer sympathischer und verringerter parasympathischer Modulation ergibt (48). Dabei steigt vor allem das Risiko für maligne Tachyarrhythmien (20; 30; 32; 48).

Eine Minderung der parasympathischen Aktivität wurde auch als deutlicher Prädiktor für eine erhöhte Mortalität beschrieben (12). Insbesondere Tierversuche legen nahe,

dass eine Minderung der parasympathischen Modulation einen negativen Effekt auf die tonisch-vasodilatatorische Aktivität an zerebralen Gefäßen hat und somit zur Vermehrung zerebraler Vasokonstriktion beiträgt (90). Hieraus kann sich wiederum eine Verschlechterung der zerebralen Perfusion und weitere Schädigung von Hirngewebe nach Schlaganfall ergeben (36). Kano und Mitarbeiter folgern aus ihren experimentellen Untersuchungen zum Schlaganfall bei Ratten, dass der parasympathische Modulationsanteil einen protektiven Effekt nach fokal-zerebraler Ischämie hat (36). Talman et al. folgern, dass eine Hochregulierung parasympathischer, vasodilatatorischer Aktivität die Gewebeschädigung verringern kann und somit einen günstigen Effekt beim Schlaganfall hat (88).

Im Umkehrschluss folgern wir, dass eine Reduzierung der parasympathischen Aktivität – die bei unseren Patienten auch mit höheren NIHSS-Werten assoziiert ist – für die Wiederherstellung einer physiologischen zerebralen Perfusion nach Schlaganfall ungünstig, wenn nicht schädlich ist (88).

Somit scheinen unsere Patienten mit einer schweren klinischen Symptomatik auch infolge der beeinträchtigten parasympathischen Modulation nochmals ein höheres Risiko für eine schlechtere Prognose zu haben, als Patienten mit weniger hohen NIHSS-Werten, also milderer klinischer Symptomatik, und besser erhaltener parasympathischer Funktion.

5.3 Interpretation der Ergebnisse der Baroreflex-Empfindlichkeit

Bei den Patienten mit stärker ausgeprägten Störungen der autonomen Modulation und gleichzeitig schwererer klinischer Symptomatik kommt es auch zu einer zunehmenden Einschränkung der Baroreflex-Empfindlichkeit, d.h. zu einer Verschlechterung der Anpassung von Herzfrequenz und Blutdruck an situative Veränderungen dieser beiden Parameter (22; 34).

Die Abnahme der Baroreflex-Empfindlichkeit bei unseren Patienten – ausgedrückt durch niedrigere BRS-Werte als bei den Kontrollpersonen – und die progressive Einschränkung mit zunehmender klinischer Schwere des Schlaganfalls bestätigen unsere Schlussfolgerung, dass höhere NIHSS-Werte mit einer zunehmend schwereren kardiovaskulär-autonomen Dysregulation einhergehen.

Es gibt ausreichende Hinweise darauf, dass Störung der Baroreflex-Empfindlichkeit nicht nur bei kardialen, renalen oder metabolischen Erkrankungen (35; 49; 64; 68; 74), sondern auch bei Schlaganfall-Patienten mit einer schlechteren Prognose verbunden sind (72; 73; 84, 87).

Robinson und Mitarbeiter fanden in ihrer Kohorte von 124 Schlaganfall-Patienten in Langzeitbeobachtungen signifikant höhere Mortalitätsraten bei den Patienten, die während der ersten 72 Stunden nach Auftreten des Schlaganfalls eine eingeschränkte Baroreflex-Empfindlichkeit hatten (28 % Mortalitätsrate) als bei den Patienten, die während der initialen 72 Stunden regelrechte Baroreflex-Empfindlichkeit aufwiesen (8 % Mortalitätsrate) (72). Die Forschergruppe geht daher auch davon aus, dass Baroreflex-Funktionsstörungen nach Schlaganfall mit einer Störung der zentralen autonomen Regulation verknüpft sind (72).

Im Gegensatz hierzu vermuten Eveson und Mitarbeiter, dass Baroreflex-Versagen nach Schlaganfall mit einer Steifigkeit der Aorta assoziiert ist, da sie bei 31 Schlaganfall-Patienten Korrelationen zwischen Karotis-Arteriosklerose und Minderungen der Baroreflex-Empfindlichkeit nachweisen konnten (23).

Allerdings konnten Sykora und Mitarbeiter bei ihren 96 Patienten mit ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen zeigen, dass die Arteriosklerose der Karotiden keinen Einfluss auf die Baroreflex-Empfindlichkeit hatte (86). In ihrer Studie zeigten die Autoren, dass nur das Volumen des Schlaganfalls und die Beteiligung der Inselregion mit Einschränkungen der Baroreflex-Empfindlichkeit assoziiert waren (86).

Diese Beobachtungen von Sykora und Mitarbeitern unterstützen unsere Schlussfolgerungen, dass höhere NIHSS-Werte auch eine stärkere Beeinträchtigung der Baroreflex-Funktion nach sich ziehen. Größere Hirnläsionen nach Schlaganfall sind somit mit einer schwereren klinischen Schlaganfallsymptomatik verknüpft (51; 83).

Nach den Erkenntnissen zahlreicher Untersuchungen ist zudem die Beteiligung der Inselregion für autonome Funktionsstörungen mit verantwortlich (30; 60; 65). Sykora und Mitarbeiter zeigten bei 45 Patienten mit hämorrhagischem Schlaganfall auch Zusammenhänge zwischen einer Abnahme der Baroreflex-Empfindlichkeit und zunehmend schlechteren NIHSS-Werten; sie fanden, dass die Baroreflex-Empfindlichkeit ein unabhängiger Prädiktor für die kurzfristige Prognose über einen Zeitraum von 10 Tagen darstellt (84).

Baroreflex-Versagen ist mit einer deutlichen Zunahme von Blutdruck-Fluktuationen verbunden (53; 54; 73), die nicht durch die zerebrale Autoregulation gepuffert werden können (19; 33). Somit sind Schlaganfall-Patienten mit schwererer klinischer Symptomatik, also höheren NIHSS-Werten und daraus resultierender geringerer Baroreflex-Empfindlichkeit wiederum einem höheren Risiko sekundärer zerebraler Läsionen durch ungezügelter Blutdruck-Schwankungen und sekundäre

hämorrhagische Transformation oder weitere Gewebeschädigung ausgesetzt (10; 84).

Bei Patienten mit ischämischen Schlaganfällen ist hoher Blutdruck außerdem mit klinischer Verschlechterung, schlechterer Prognose und höherer Mortalität verbunden (93). Darüber hinaus sind es insbesondere die Fluktuationen des Blutdrucks, die für eine Verschlechterung und noch ungünstigere Auswirkung verantwortlich sind, als ein stabiler nicht fluktuierender arterieller Hochdruck mit ähnlichen Durchschnittswerten im 24-Stunden-Verlauf; diese fluktuierenden Blutdruckwerte verschlechtern die Prognose von Schlaganfall-Patienten erheblich (2), da Blutdruck-Fluktuationen schwerere Schädigungen an den Endorganen verursachen als kontinuierlich erhöhter Blutdruck, wie etwa vermehrte linksventrikuläre kardiale Hypertrophie oder progressive Läsionen der Gefäßwände der Karotiden (25; 67; 69; 70; 75).

Wie z.B. in der Ohasama-Studie gezeigt wurde (38), gelten die zunehmende Variabilität des systolischen Blutdrucks, die aus einer Störung der Baroreflex-Funktion resultiert, sowie die Abnahme der Herzfrequenzvariabilität als unabhängige Prädiktoren erhöhter kardiovaskulärer Mortalität in der Durchschnittsbevölkerung.

5.4 Schlussfolgerung

Zusammenfassend bestätigen die signifikanten Korrelationen zwischen Verschlechterungen des klinischen Befundes, wie sie durch zunehmend höhere NIHSS-Werte deutlich werden, und Verschlechterungen aller klinisch-relevanten Parameter der kardiovaskulären autonomen Modulation, dass eine zunehmende Störung der zentral-autonomen Netzwerkfunktion mit zunehmender klinischer Schwere eines Schlaganfalls verknüpft ist.

Obwohl die Korrelations-Koeffizienten zwischen den NIHSS-Werten und den individuellen Parametern nur zwischen Spearman Rho-Werten von 0.29 und 0.47 schwankten, gab es eine sehr hohe Konsistenz dieser Korrelationen zwischen den NIHSS-Werten und dem Anstieg der Parameter, die sympathische Modulation widerspiegeln wie auch der Abnahme der Parameter, die generelle autonome Modulation und parasympathische Modulation sowie Baroreflex-Empfindlichkeit widerspiegeln.

Diese Beständigkeit der kombiniert auftretenden Korrelationen erlaubt die Schlussfolgerung, dass stärker betroffene Patienten geringeres Rehabilitations-Potential (36; 88; 90) haben, da ihr Risiko autonomer Dysregulation mit

nachfolgenden kardiovaskulären und zerebralen Komplikationen erhöht ist (18; 20; 32; 44; 55; 63; 78; 87; 91).

In Übereinstimmung mit früheren Studien (42; 46; 52) zeigen unsere Ergebnisse, dass ein Monitoring der autonomen kardiovaskulären Parameter bei akuten Schlaganfall-Patienten wichtig ist, um Komplikationen, die sich aus einer gestörten zentral-autonomen Funktion ergeben, früh zu erkennen und zu verhindern (6). Einschränkend ist aber zu erwähnen, dass die technischen Voraussetzungen zum Monitoring autonomer Parameter derzeit noch kosten-intensive Geräte und Software-Systeme wie auch spezielle Expertise erfordern. Daher stehen diese Verfahren nicht in breitem Umfang für die Überwachung von Schlaganfall-Patienten zur Verfügung.

Im Gegensatz hierzu ist eine Überwachung von Schlaganfall-Patienten mit Hilfe der NIHSS-Werte jederzeit und leicht durchzuführen und kann an jeder Klinik weltweit als Standardversorgung von Schlaganfall-Patienten durchgeführt werden.

Unsere Befunde unterstützen die Schlussfolgerung, dass die NIHSS-Werte mit einer Verschlechterung der autonomen Modulation korrelieren und daher als Surrogat-Marker für eine progrediente autonome Funktionsstörung betrachtet werden können.

Die Korrelationen, die wir bei unseren Schlaganfallpatienten gefunden haben, lassen die Schlussfolgerung zu, dass die Ergebnisse des NIHSS-Monitorings als ein indirekter Hinweis auf die Stabilität oder Verschlechterung autonomer zerebrovaskulärer Modulation dienen können.

Verschlechterung der NIHSS-Werte sollte eine enge Überwachung von Herzfrequenz, Blutdruck und deren Variabilität nach sich ziehen. Ein Verlust der Herzfrequenzvariabilität und eine zunehmende Variabilität des Blutdrucks müssen als Zeichen eines zunehmenden autonomen Risiko gewertet werden und können als Warnsymptom dienen, so dass therapeutische Interventionen zur Stabilisierung des kardiovaskulären Systems rechtzeitig eingeleitet werden können.

6 Literaturverzeichnis

1. Adams, H. P., Jr., B. H. Bendixen, L. J. Kappelle, J. Biller, B. B. Love, D. L. Gordon und E. E. Marsh, 3rd (1993). "Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment." *Stroke* 24(1): 35-41.
2. Aslanyan, S., F. Fazekas, C. J. Weir, S. Horner und K. R. Lees (2003). "Effect of blood pressure during the acute period of ischemic stroke on stroke outcome: a tertiary analysis of the GAIN International Trial." *Stroke* 34(10): 2420-5.
3. Ay, H., E. M. Arsava, W. J. Koroshetz und A. G. Sorensen (2008). "Middle cerebral artery infarcts encompassing the insula are more prone to growth." *Stroke* 39(2): 373-8.
4. Ay, H., W. J. Koroshetz, T. Benner, M. G. Vangel, C. Melinosky, E. M. Arsava, C. Ayata, M. Zhu, L. H. Schwamm und A. G. Sorensen (2006). "Neuroanatomic correlates of stroke-related myocardial injury." *Neurology* 66: 1325-9.
5. Barron, S. A., Z. Rogovski und J. Hemli (1994). "Autonomic consequences of cerebral hemisphere infarction." *Stroke* 25(1): 113-6.
6. Benarroch, E. E. (1997). *The Central Autonomic Network. Clinical Autonomic Disorders*. P. A. Low. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers: 17-23.
7. Bernardi, L., B. Bianchini, G. Spadacini, S. Leuzzi, F. Valle, E. Marchesi, C. Passino, A. Calciati, M. Vigano, M. Rinaldi, L. Martinelli, G. Finardi und P. Sleight (1995). "Demonstrable cardiac reinnervation after human heart transplantation by carotid baroreflex modulation of RR interval." *Circulation* 92: 2895-2903.
8. Bigger, J. T., Jr., R. E. Kleiger, J. L. Fleiss, L. M. Rolnitzky, R. C. Steinman und J. P. Miller (1988). "Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction." *Am J Cardiol* 61(4): 208-15.
9. Bogert, L. W. und J. J. van Lieshout (2005). "Non-invasive pulsatile arterial pressure and stroke volume changes from the human finger." *Exp Physiol* 90(4): 437-46.
10. Butcher, K., S. Christensen, M. Parsons, D. A. De Silva, M. Ebinger, C. Levi, T. Jeerakathil, B. C. Campbell, P. A. Barber, C. Bladin, J. Fink, B. Tress, G. A. Donnan und S. M. Davis (2010). "Postthrombolysis blood pressure elevation is associated with hemorrhagic transformation." *Stroke* 41(1): 72-7.

11. Cencetti, S., A. Lagi, M. Cipriani, L. Fattorini, G. Bandinelli und L. Bernardi (1999). "Autonomic control of the cerebral circulation during normal and impaired peripheral circulatory control." *Heart* 82(3): 365-72.
12. Cole, C. R., E. H. Blackstone, F. J. Pashkow, C. E. Snader und M. S. Lauer (1999). "Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality." *N Engl J Med* 341(18): 1351-7.
13. Davenport, R. J., M. S. Dennis, I. Wellwood und C. P. Warlow (1996). "Complications after acute stroke." *Stroke* 27: 415-20.
14. Dawson, S. L., B. N. Manktelow, T. G. Robinson, R. B. Panerai und J. F. Potter (2000). "Which parameters of beat-to-beat blood pressure and variability best predict early outcome after acute ischemic stroke?" *Stroke* 31(2): 463-8.
15. De Haan, R., J. Horn, M. Limburg, J. Van Der Meulen und P. Bossuyt (1993). "A comparison of five stroke scales with measures of disability, handicap, and quality of life." *Stroke* 24(8): 1178-81.
16. DeGiorgio, C. M. und A. C. DeGiorgio "SUDEP and heart rate variability." *Epilepsy Res* 90(3): 309-10; author reply 311-2.
17. Degiorgio, C. M., P. Miller, S. Meymandi, A. Chin, J. Epps, S. Gordon, J. Gornbein und R. M. Harper "RMSSD, a measure of vagus-mediated heart rate variability, is associated with risk factors for SUDEP: The SUDEP-7 Inventory." *Epilepsy Behav.*
18. Dhamoon, M. S., W. Tai, B. Boden-Albala, T. Rundek, M. C. Paik, R. L. Sacco und M. S. Elkind (2007). "Risk of myocardial infarction or vascular death after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study." *Stroke* 38(6): 1752-8.
19. Diehl, R. R., D. Linden, D. Lucke und P. Berlit (1995). "Phase relationship between cerebral blood flow velocity and blood pressure. A clinical test of autoregulation." *Stroke* 26(10): 1801-4.
20. Dutsch, M., M. Burger, C. Dorfler, S. Schwab und M. J. Hilz (2007). "Cardiovascular autonomic function in poststroke patients." *Neurology* 69(24): 2249-55.
21. Eckberg, D. L. und P. Sleight (1992). *Human baroreflexes in health and disease*. New York, Oxford University Press.
22. Eckberg, D. L. und P. Sleight (1992). *Human Baroreflexes in Health and Disease*. Oxford, New York, Oxford University Press.
23. Eveson, D. J., T. G. Robinson, N. S. Shah, R. B. Panerai, S. K. Paul und J. F. Potter (2005). "Abnormalities in cardiac baroreceptor sensitivity in acute

- ischaemic stroke patients are related to aortic stiffness." *Clin Sci (Lond)* 108(5): 441-7.
24. Fortin, J., W. Marte, R. Grullenberger, A. Hacker, W. Habenbacher, A. Heller, C. Wagner, P. Wach und F. Skrabal (2006). "Continuous non-invasive blood pressure monitoring using concentrically interlocking control loops." *Comput Biol Med* 36(9): 941-57.
 25. Frattola, A., G. Parati, C. Cuspidi, F. Albini und G. Mancina (1993). "Prognostic value of 24-hour blood pressure variability." *J Hypertens* 11(10): 1133-7.
 26. Friedrich, C., H. Rudiger, C. Schmidt, B. Herting, S. Prieur, S. Junghanns, K. Schweitzer, C. Globas, L. Schols, D. Berg, H. Reichmann und T. Ziemssen (2008). "Baroreflex sensitivity and power spectral analysis in different extrapyramidal syndromes." *J Neural Transm* 115(11): 1527-36.
 27. Friedrich, C., H. Rudiger, C. Schmidt, B. Herting, S. Prieur, S. Junghanns, K. Schweitzer, C. Globas, L. Schols, D. Berg, H. Reichmann und T. Ziemssen (2010). "Baroreflex sensitivity and power spectral analysis during autonomic testing in different extrapyramidal syndromes." *Mov Disord* 25(3): 315-24.
 28. Hilz, M. J. (2002). Quantitative autonomic functional testing in clinical trials. *Neuromuscular Function and Disease*. R. Brown, C. Bolton und M. Aminoff. Philadelphia, W.B. Saunders Company: 1899-1929.
 29. Hilz, M. J. (2002). Quantitative autonomic functional testing in clinical trials. *Neuromuscular Function and Disease*. R. Brown, C. Bolton und M. Aminoff. Philadelphia, W.B. Saunders Company: 1899-1929.
 30. Hilz, M. J., M. Dutsch, K. Perrine, P. K. Nelson, U. Rauhut und O. Devinsky (2001). "Hemispheric influence on autonomic modulation and baroreflex sensitivity." *Ann Neurol* 49(5): 575-84.
 31. Hilz, M. J., H. Marthol, S. Schwab, E. H. Kolodny, M. Brys und B. Stemper (2010). "Enzyme replacement therapy improves cardiovascular responses to orthostatic challenge in Fabry patients." *J Hypertens* 28(7): 1438-1448.
 32. Hilz, M. J. und S. Schwab (2008). "Stroke-induced sudden-autonomic death: areas of fatality beyond the insula." *Stroke* 39(9): 2421-2.
 33. Hilz, M. J., B. Stemper, J. G. Heckmann und B. Neundorfer (2000). "[Mechanisms of cerebral autoregulation, assessment and interpretation by means of transcranial doppler sonography]." *Fortschr Neurol Psychiatr* 68(9): 398-412.
 34. Hilz, M. J., B. Stemper und B. Neundorfer (2000). "[Physiology and methods for studying the baroreceptor reflex]." *Fortschr Neurol Psychiatr* 68(1): 37-47.

35. Johansson, M., S. A. Gao, P. Friberg, M. Annerstedt, J. Carlstrom, T. Ivarsson, G. Jensen, S. Ljungman, O. Mathillas, F. D. Nielsen und U. Strombom (2007). "Baroreflex effectiveness index and baroreflex sensitivity predict all-cause mortality and sudden death in hypertensive patients with chronic renal failure." *J Hypertens* 25(1): 163-8.
36. Kano, M., M. A. Moskowitz und M. Yokota (1991). "Parasympathetic denervation of rat pial vessels significantly increases infarction volume following middle cerebral artery occlusion." *J Cereb Blood Flow Metab* 11(4): 628-37.
37. Kasner, S. E. (2006). "Clinical interpretation and use of stroke scales." *Lancet Neurol* 5(7): 603-12.
38. Kikuya, M., A. Hozawa, T. Ohokubo, I. Tsuji, M. Michimata, M. Matsubara, M. Ota, K. Nagai, T. Araki, H. Satoh, S. Ito, S. Hisamichi und Y. Imai (2000). "Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study." *Hypertension* 36(5): 901-6.
39. Kleiger, R. E., J. P. Miller, J. T. Bigger, Jr. und A. J. Moss (1987). "Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction." *Am J Cardiol* 59(4): 256-62.
40. Klingelhofer, J. und D. Sander (1997). "Cardiovascular consequences of clinical stroke." *Baillieres Clin Neurol* 6(2): 309-35.
41. Korpelainen, J. T., H. V. Huikuri, K. A. Sotaniemi und V. V. Myllyla (1996). "Abnormal heart rate variability reflecting autonomic dysfunction in brainstem infarction." *Acta Neurol Scand* 94(5): 337-42.
42. Korpelainen, J. T., K. A. Sotaniemi, H. V. Huikuri und V. V. Myllyla (1996). "Abnormal heart rate variability as a manifestation of autonomic dysfunction in hemispheric brain infarction." *Stroke* 27(11): 2059-63.
43. Korpelainen, J. T., K. A. Sotaniemi, A. Makikallio, H. V. Huikuri und V. V. Myllyla (1999). "Dynamic behavior of heart rate in ischemic stroke." *Stroke* 30(5): 1008-13.
44. Korpelainen, J. T., K. A. Sotaniemi und V. V. Myllyla (1999). "Autonomic nervous system disorders in stroke." *Clin Auton Res* 9(6): 325-33.
45. Krause, M., H. Rudiger, M. Bald, A. Nake und E. Paditz (2009). "Autonomic blood pressure control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus." *Pediatr Diabetes* 10(4): 255-63.
46. Kuriyama, N., T. Mizuno, F. Niwa, Y. Watanabe und M. Nakagawa (2009). "Autonomic nervous dysfunction during acute cerebral infarction." *Neurol Res*.

47. La Rovere, M. T., J. T. Bigger, Jr., F. I. Marcus, A. Mortara und P. J. Schwartz (1998). "Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators." *Lancet* 351(9101): 478-84.
48. La Rovere, M. T., G. D. Pinna, S. H. Hohnloser, F. I. Marcus, A. Mortara, R. Nohara, J. T. Bigger, Jr., A. J. Camm und P. J. Schwartz (2001). "Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials." *Circulation* 103(16): 2072-7.
49. Lanfranchi, P. A. und V. K. Somers (2002). "Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications." *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 283(4): R815-26.
50. Liew, R. "Prediction of sudden arrhythmic death following acute myocardial infarction." *Heart* 96(14): 1086-94.
51. Lovblad, K. O., A. E. Baird, G. Schlaug, A. Benfield, B. Siewert, B. Voetsch, A. Connor, C. Burzynski, R. R. Edelman und S. Warach (1997). "Ischemic lesion volumes in acute stroke by diffusion-weighted magnetic resonance imaging correlate with clinical outcome." *Ann Neurol* 42(2): 164-70.
52. Makikallio, A. M., T. H. Makikallio, J. T. Korpelainen, K. A. Sotaniemi, H. V. Huikuri und V. V. Myllyla (2004). "Heart rate dynamics predict poststroke mortality." *Neurology* 62(10): 1822-6.
53. Mancia, G., A. Ferrari, L. Gregorini, G. Parati, G. Pomidossi, G. Bertinieri, G. Grassi und A. Zanchetti (1980). "Blood pressure variability in man: its relation to high blood pressure, age and baroreflex sensitivity." *Clin Sci (Lond)* 59 Suppl 6: 401s-404s.
54. Mancia, G., G. Parati, G. Pomidossi, R. Casadei, M. Di Rienzo und A. Zanchetti (1986). "Arterial baroreflexes and blood pressure and heart rate variabilities in humans." *Hypertension* 8(2): 147-53.
55. Micieli, G. und A. Cavallini (2008). "The autonomic nervous system and ischemic stroke: a reciprocal interdependence." *Clin Auton Res* 18(6): 308-17.
56. Natelson, B. H., R. V. Suarez, C. F. Terrence und R. Turizo (1998). "Patients with epilepsy who die suddenly have cardiac disease." *Arch Neurol* 55(6): 857-60.
57. Naver, H. K., C. Blomstrand und B. G. Wallin (1996). "Reduced heart rate variability after right-sided stroke." *Stroke* 27(2): 247-51.

58. Nolan, J., P. D. Batin, R. Andrews, S. J. Lindsay, P. Brooksby, M. Mullen, W. Baig, A. D. Flapan, A. Cowley, R. J. Prescott, J. M. Neilson und K. A. Fox (1998). "Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart)." *Circulation* 98(15): 1510-6.
59. Oppenheimer, S., J. Wilson und C. Guiraudon (1991). "Insular cortex stimulation produces lethal cardiac arrhythmias: a mechanism of sudden death?" *Brain Res* 550: 115-21.
60. Oppenheimer, S. M., A. Gelb, J. P. Girvin und V. C. Hachinski (1992). "Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation." *Neurology* 42(9): 1727-32.
61. Oppenheimer, S. M., A. Gelb, J. P. Girvin und V. C. Hachinski (1992). "Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation." *Neurology* 42: 1727-32.
62. Oppenheimer, S. M. und V. C. Hachinski (1992). "The cardiac consequences of stroke." *Neurol Clin* 10(1): 167-76.
63. Orlandi, G., S. Fanucchi, G. Strata, L. Pataleo, L. Landucci Pellegrini, C. Prontera, A. Martini und L. Murri (2000). "Transient autonomic nervous system dysfunction during hyperacute stroke." *Acta Neurol Scand* 102(5): 317-21.
64. Ormezzano, O., J. L. Cracowski, J. L. Quesada, H. Pierre, J. M. Mallion und J. P. Baguet (2008). "EVALuation of the prognostic value of BARoreflex sensitivity in hypertensive patients: the EVABAR study." *J Hypertens* 26(7): 1373-8.
65. Ozdemir, O. und V. Hachinski (2008). "Brain lateralization and sudden death: its role in the neurogenic heart syndrome." *J Neurol Sci* 268(1-2): 6-11.
66. Pagani, M., F. Lombardi, S. Guzzetti, O. Rimoldi, R. Furlan, P. Pizzinelli, G. Sandrone, G. Malfatto, S. Dell'Orto, E. Piccaluga und et al. (1986). "Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog." *Circ Res* 59(2): 178-93.
67. Palatini, P., M. Penzo, A. Racioppa, E. Zugno, G. Guzzardi, M. Anaclerio und A. C. Pessina (1992). "Clinical relevance of nighttime blood pressure and of daytime blood pressure variability." *Arch Intern Med* 152(9): 1855-60.
68. Parati, G., M. Di Rienzo und G. Mancia (2001). "Dynamic modulation of baroreflex sensitivity in health and disease." *Ann N Y Acad Sci* 940: 469-87.

69. Parati, G. und G. Mancia (2001). "Blood pressure variability as a risk factor." *Blood Press Monit* 6(6): 341-7.
70. Parati, G., G. Pomidossi, F. Albin, D. Malaspina und G. Mancia (1987). "Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension." *J Hypertens* 5(1): 93-8.
71. Rincon, F., M. Dhamoon, Y. Moon, M. C. Paik, B. Boden-Albala, S. Homma, M. R. Di Tullio, R. L. Sacco und M. S. Elkind (2008). "Stroke location and association with fatal cardiac outcomes: Northern Manhattan Study (NOMAS)." *Stroke* 39(9): 2425-31.
72. Robinson, T. G., S. L. Dawson, P. J. Eames, R. B. Panerai und J. F. Potter (2003). "Cardiac baroreceptor sensitivity predicts long-term outcome after acute ischemic stroke." *Stroke* 34(3): 705-12.
73. Robinson, T. G., M. James, J. Youde, R. Panerai und J. Potter (1997). "Cardiac baroreceptor sensitivity is impaired after acute stroke." *Stroke* 28(9): 1671-6.
74. Rosengard-Barlund, M., L. Bernardi, J. Fagerudd, M. Mantysaari, C. G. Af Bjorkesten, H. Lindholm, C. Forsblom, J. Waden und P. H. Groop (2009). "Early autonomic dysfunction in type 1 diabetes: a reversible disorder?" *Diabetologia* 52(6): 1164-72.
75. Rothwell, P. M., S. C. Howard, E. Dolan, E. O'Brien, J. E. Dobson, B. Dahlof, P. S. Sever und N. R. Poulter "Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension." *Lancet* 375(9718): 895-905.
76. Rudiger, H. und M. Bald (2001). "Spontaneous baroreflex sensitivity in children and young adults calculated in the time and frequency domain." *Auton Neurosci* 93(1-2): 71-8.
77. Rudiger, H., L. Klinghammer und K. Scheuch (1999). "The trigonometric regressive spectral analysis- a method for mapping of beat-to-beat recorded cardiovascular parameters on to frequency domain compared with Fourier transformation." *Comput Methods Programs Biomed* 58: 1-15.
78. Sander, D., K. Winbeck, J. Klingelhofer, T. Etgen und B. Conrad (2001). "Prognostic relevance of pathological sympathetic activation after acute thromboembolic stroke." *Neurology* 57(5): 833-8.
79. Saul, J. P., R. D. Berger, M. H. Chen und R. J. Cohen (1989). "Transfer function analysis of autonomic regulation. II. Respiratory sinus arrhythmia." *Am J Physiol* 256: 153-161.

80. Schmidt, H., U. Muller-Werdan, T. Hoffmann, D. P. Francis, M. F. Piepoli, M. Rauchhaus, R. Prondzinsky, H. Loppnow, M. Buerke, D. Hoyer und K. Werdan (2005). "Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups." *Crit Care Med* 33(9): 1994-2002.
81. Schwartz, P. J. (1998). "The autonomic nervous system and sudden death." *Eur Heart J* 19 Suppl F: F72-80.
82. Siebig, S., F. Rockmann, K. Sabel, I. Zuber-Jerger, C. Dierkes, T. Brunner und C. E. Wrede (2009). "Continuous non-invasive arterial pressure technique improves patient monitoring during interventional endoscopy." *Int J Med Sci* 6(1): 37-42.
83. Silva, G. S., F. O. Lima, E. C. Camargo, W. S. Smith, M. H. Lev, G. J. Harris, E. F. Halpern, W. Koroshetz und K. L. Furie "Gender Differences in Outcomes after Ischemic Stroke: Role of Ischemic Lesion Volume and Intracranial Large-Artery Occlusion." *Cerebrovasc Dis* 30(5): 470-475.
84. Sykora, M., J. Diedler, S. Poli, A. Rupp, P. Turcani und T. Steiner "Blood pressure course in acute stroke relates to baroreflex dysfunction." *Cerebrovasc Dis* 30(2): 172-9.
85. Sykora, M., J. Diedler, A. Rupp, P. Turcani, A. Rocco und T. Steiner (2008). "Impaired baroreflex sensitivity predicts outcome of acute intracerebral hemorrhage." *Crit Care Med* 36(11): 3074-9.
86. Sykora, M., J. Diedler, A. Rupp, P. Turcani und T. Steiner (2009). "Impaired baroreceptor reflex sensitivity in acute stroke is associated with insular involvement, but not with carotid atherosclerosis." *Stroke* 40(3): 737-42.
87. Sykora, M., J. Diedler, P. Turcani, W. Hacke und T. Steiner (2009). "Baroreflex: a new therapeutic target in human stroke?" *Stroke* 40(12): e678-82.
88. Talman, W. T., J. Corr, D. Nitschke Dragon und D. Wang (2007). "Parasympathetic stimulation elicits cerebral vasodilatation in rat." *Auton Neurosci* 133(2): 153-7.
89. "Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use." (1996). *Circulation* 93: 1043-1065.
90. Toda, N., K. Ayajiki, T. Tanaka und T. Okamura (2000). "Preganglionic and postganglionic neurons responsible for cerebral vasodilation mediated by nitric oxide in anesthetized dogs." *J Cereb Blood Flow Metab* 20(4): 700-8.

91. Tokgozoglu, S. L., M. K. Batur, M. A. Top uoglu, O. Saribas, S. Kes und A. Oto (1999). "Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death." *Stroke* 30(7): 1307-11.
92. Tsuji, H., F. J. Venditti, Jr., E. S. Manders, J. C. Evans, M. G. Larson, C. L. Feldman und D. Levy (1994). "Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study." *Circulation* 90(2): 878-83.
93. Willmot, M., J. Leonardi-Bee und P. M. Bath (2004). "High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review." *Hypertension* 43(1): 18-24.
94. Ziemssen, T., J. Gasch und H. Ruediger (2008). "Influence of ECG sampling frequency on spectral analysis of RR intervals and baroreflex sensitivity using the EUROBAVAR data set." *J Clin Monit Comput* 22(2): 159-68.

7 Abkürzungsverzeichnis

RRI	RR-Intervall
BP	Blutdruck
BPsys	systolischer Blutdruck
BPdia	diastolischer Blutdruck
RESP	Atemfrequenz
LF	low frequency
HF	high frequency
Norm	normalisiert
NU	normalized units
CV	Variationskoeffizient
RMSSD	square root of the mean squared successive differences
SD	Standardabweichung
BRS	Baroreflex-Empfindlichkeit
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
TRS	trigonometrische regressive Spektralanalyse
Abb	Abbildung

8 Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Max Josef Hilz dafür bedanken, dass er mir intensiv dabei geholfen hat, die nach Erlangen zu kommen, meinen Aufenthalt mit Forschungsgeldern ermöglicht hat und mir das Thema dieser Doktorarbeit zugewiesen hat.

Ohne seine Hilfe und kompetente Betreuung wäre diese Arbeit undenkbar gewesen. Durch sein Engagement war es mir erst möglich, nach Deutschland zu kommen und an dieser interessanten Studie teilzunehmen.

Herrn Professor Dr. S. Schwab, dem Direktor der Neurologischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg, danke ich, dass ich an seiner Klinik wissenschaftlich arbeiten konnte.

Des Weiteren danke ich Frau Julia Köhn, Herrn Sebastian Möller sowie Herrn Dr. Harald Marthol für ihre selbstlose Hilfe und Betreuung.

Dank sage ich auch Frau Beate Beck, Frau Susanne Wilharm und Frau Birgit Wolf, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

Ich danke allen für die schöne und sehr lehrreiche Zeit, die ich in Erlangen verbringen durfte.

9 Lebenslauf

Aynur Akhundova

Assistenzärztin

Neurologische Klinik der Medizinischen
Universität Aserbaidshans

NAME	Aynur Akhundova
GEBURSTDATUM	16.11.1978
GEBURTSORT	Sabirabad, Aserbaidshans
PRIVATADRESSE in Erlangen	Am Färberhof 6, Haus 65 D-91052 Erlangen Tel: +49-1578-2615665
PRIVATADRESSE in Baku	Zig Schosse 1, Haus 11a AZ-1026 Baku Tel.: +994 50 491 69 21
AKTUELLE DIENSTADRESSE	Neurologische Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg Schwabachanlage 6 D-91054 Erlangen aynur.akhundova@uk-erlangen.de
DIENSTADRESSE in Baku	Lehrstuhl für Neurologie und Medizinische Genetik an der Medizinischen Universität Aserbaidshans Bakikhanov 23, AZ-1022, Baku akhundova.aynur@mail.ru
FAMILIENSTAND	ledig
ELTERN	
Vater	Akhundov Fatdah (Chefarzt Klinik Nr.10,Baku, verstorben),
Mutter	Miriyeva Nazaket (Krankenschwester)
GESCHWISTER	
Schwester	Akhundova Afet, (Lehrerin)
Brüder	Akhundov Nabi (Betriebswirt) Akhundov Babek (Betriebswirt)

STAATSANGEHÖRIGKEIT

Aserbaidsschanisch

HEIMATLAND

Aserbaidsschan

SCHULE UND STUDIUM

1985-1995

Allgemeinbildende Mittelschule Nr. 63,
Baku, Aserbaidsschan

1996-2002

Medizinische Universität Aserbaidsschan,
Baku, Aserbaidsschan

2002-2004

Klinische Vollassistenz als Nervenärztin
an der Medizinischen Universität
Aserbaidsschan, Baku, Aserbaidsschan

ABSCHLÜSSE

1995

Abitur, Allgemeinbildende Mittelschule
Nr. 63, Baku, Aserbaidsschan

2002

Diplom mit Auszeichnung

2004

Zertifikat als Nervenärztin

BERUFLICHER WERDEGANG

2002 bis 2004

Klinische Vollassistenz am Lehrstuhl für
Neurologie und Medizinische Genetik an
der Medizinischen Universität
Aserbaidsschan

2004 bis 2008

Oberlaborantin am Lehrstuhl für
Neurologie und Medizinische Genetik an
der Medizinischen Universität
Aserbaidsschan

2007

Gastärztin in der Neurologischen Klinik
des Pädagogischen und
Experimentellen Krankenhauses in
Ankara, Gesundheitsministerium der
Türkei

2009

Assistentin am Lehrstuhl für Neurologie
und Medizinische Genetik an der
Medizinischen Universität
Aserbaidsschan

seit 01.04.2009

Gastwissenschaftlerin im Autonomen
Labor unter der Leitung von Herrn Prof.
Dr. Dr. Hilz an der Neurologischen Klinik
des Universitätsklinikums Erlangen-
Nürnberg

MITGLIEDSCHAFT IN GESELSCHAFTEN

2005

Aserbaidsschanische Gesellschaft für
Neurologie

2005

Welt Epilepsie Liga