

Aus der Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Direktor Prof. Dr. med. Christian Gerloff

Surrogatmarker einer präklinischen Atherosklerose bei unterschiedlichen pathogenetischen Subtypen eines ischämischen Schlaganfalls

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
beim Fachbereich der Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt von

Stefanie Havemeister

aus Elmshorn

Hamburg 2010

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 31.10.2011**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. C. Gerloff

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. S. Baldus

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. J. Fiehler

Meinen lieben Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
EINLEITUNG	7
PATIENTENKOLLEKTIV UND METHODEN	12
Patientenkollektiv	12
Methoden	13
Physikalische Grundlagen der Sonographie	13
Bestimmung der IMT der A. carotis communis	15
Messung der FMD der A. brachialis	16
Messung des ABI	22
Anamnese und Erhebung der Risikofaktoren	23
Statistische Methoden	23
ERGEBNISSE	25
Merkmale des Patientenkollektivs	25
Ergebnisse der Messungen von FMD, IMT und ABI	27
FMD	27
IMT	27
ABI	27
Interrelation der Surrogatmarker einer Makroangiopathie	32
Zusammenhang zwischen den vaskulären Risikofaktoren und den Surrogatmarkern einer Makroangiopathie	34
DISKUSSION	36
Ätiologie und Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls	36
Hintergrund und Ziel der vorliegenden Untersuchung	41
Surrogatmarker einer generalisierten Atherosklerose	42
Messung der FMD an der A. brachialis	43
Bewertung/kritische Betrachtung der Methode	46
Grundlagen der IMT-Messung der A. carotis communis	47
Bewertung/kritische Betrachtung der Methode	48
Grundlagen der ABI-Messung	48
Bewertung/kritische Betrachtung der Methode	49
Ausprägung der Surrogatmarkern einer generalisierten Atherosklerose bei unterschiedlichen Subtypen eines ischämischen Schlaganfalls	50

Schlussfolgerung	53
Zusammenfassung	56
LITERATUR	57
DANKSAGUNGEN	81
ERKLÄRUNG	82

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BMI	body-mass-index
CE	cardio-embolism
DICOM	Digital Imaging an Communication in Medicine
FMD	flow-mediated vasodilatation
KHK	koronare Herzkrankheit
LAA	large-artery atherosclerosis
NO	nitric oxide
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
ROI	region of interest
SAO	small-artery occlusion
SD	Standardabweichung
TIA	transitorisch ischämische Attacke
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
VHF	Vorhofflimmern

EINLEITUNG

Kreislaufkrankungen haben im Jahre 2007 laut Statistischem Bundesamt fast die Hälfte (43,4%) aller Todesursachen in Deutschland ausgemacht. Nach der koronaren Herzkrankheit und bösartigen Neubildungen der Lunge stellten Schlaganfälle (Infarkt und Blutung) 2007 die dritthäufigste Todesursache in Deutschland dar.

Zur Inzidenz zerebrovaskulärer Erkrankungen werden im populationsbasierten „Erlanger Schlaganfallregister“ seit 1994 prospektiv Daten gesammelt (Kolominsky-Rabas and Heuschmann 2002). Danach beträgt die Inzidenz des Schlaganfalles in Deutschland 182 pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Mehr als die Hälfte der Schlaganfälle ereignet sich bei über 75-Jährigen. Aufgrund der demographischen Entwicklung ist mit einem dramatischen Anstieg der Inzidenz des Schlaganfalls in den kommenden Jahren zu rechnen (Lierse, Breckenkamp et al. 2005). In der Zeit von 2006 bis 2025 werden sich in Deutschland vermutlich ca. 3.430.000 Schlaganfälle ereignen, verbunden mit direkten Behandlungskosten in einer Höhe von geschätzten 108,6 Mrd. Euro (Kolominsky-Rabas, Heuschmann et al. 2006).

Unter dem Oberbegriff Schlaganfall verbirgt sich eine heterogene Gruppe zerebrovaskulärer Erkrankungen, denen ein klinisch akut auftretendes neurologisches Defizit gemein ist. Bei der überwiegenden Zahl der akuten Schlaganfälle liegt dem Ereignis eine Minderdurchblutung von Hirngewebe zu Grunde (ischämische Schlaganfälle und TIA, 78,3%), während ein geringerer Anteil der Ereignisse auf Hirnblutungen (hämorrhagische Schlaganfälle, 17,1%) zurückzuführen ist (Kolominsky-Rabas and Heuschmann 2002).

Der häufiger auftretende ischämische Schlaganfall beruht auf einer Unterversorgung des Hirnparenchyms mit Blut. Dadurch entsteht ein lokaler Mangel an Sauerstoff und Glukose. Bereits wenige Sekunden nach Unterbrechung der Blutzufuhr sind die Sauerstoffvorräte in den von der Ischämie betroffenen Neuronen erschöpft. Die lokalen Glukosevorräte reichen etwa für eine halbe Stunde. Während einer Ischämie läuft die Glykolyse aufgrund des frühen Sauerstoffdefizits bald anaerob ab, so dass es zu einer Azidose kommt. Diese ist neben dem Ausfall des Funktionsstoffwechsels der Nervenzellen für ein ischämisches Hirnödem verantwortlich. Durch dieses Ödem

kommt es zu einer Kompression des umliegenden Hirnparenchyms und dadurch zur weiteren Ischämie sowie zur irreversiblen Strukturschädigung der Zelle und schließlich zur Infarzierung des betroffenen Hirnareals (Poeck and Hacke 2006).

Meist wird die Minderperfusion beim ischämischen Schlaganfall durch einen arteriellen Gefäßverschluss im Gehirn verursacht, seltener durch ein extrakraniell gelegenes, hämodynamisch relevantes Strömungshindernis wie z.B. eine Stenose oder ein Verschluss einer supraaortalen Arterie mit dem Resultat sogenannter hämodynamischer Infarkte (<5%) (Hamann, Siebler et al. 2002).

Bei jenen Infarkten, die durch einen arteriellen Gefäßverschluss im Gehirn verursacht werden, unterscheidet man wiederum mikroangiopathische Infarkte (15%) (sogenannte lakunäre Infarkte, verursacht durch eine Hyalinose kleiner perforierender Endarterien) von Territorialinfarkten. Territorialinfarkten liegt meist ein embolischer Verschluss eines arteriellen Gefäßes zugrunde, seltener eine lokale Atherothrombose (Hamann, Siebler et al. 2002).

Ätiopathogenetisch und auch therapeutisch ist die Art der Emboliequelle von entscheidender Bedeutung. So differenziert man arterio-arterielle Embolien (60%), deren Ursprung eine vorbestehende Atherosklerose ist, von kardialen Embolien (15%), die meist auf embolisierende Thromben des linken Vorhofs bei vorbestehender Herzerkrankung (z.B. Vorhofflimmern) zurückzuführen sind (Hamann, Siebler et al. 2002).

Bei jüngeren Menschen und bei Patienten mit Bindegewebserkrankungen (Ehlers-Danlos-Syndrom, Marfan-Syndrom, fibromuskuläre Dysplasie) ist eine Dissektion supraaortaler Gefäße eine häufige Ursache für zerebrale embolische Ereignisse (Mumenthaler and Mattle 2002).

Entsprechend der Ursache eines ischämischen Schlaganfalls erfolgt heute in der klinischen Routine eine Subtypisierung nach ätiopathogenetischen Gesichtspunkten. Die ätiopathogenetischen Subtypen unterscheiden sich bezüglich klinischem Erscheinungsbild, Prognose, therapeutischem Management und Sekundärprophylaxe (Sacco, Whisnant et al. 1991; Sumer and Erturk 2002; Lovett, Coull et al. 2004).

Mit der TOAST-Klassifikation wurde 1993 erstmals eine standardisierte Systematisierung der Subtypen eines ischämischen Schlaganfalls nach ätiopathogenetischen Gesichtspunkten eingeführt (Adams, Bendixen et al. 1993). Danach unterscheidet man fünf ursachenbezogene Subtypen:

- 1.) Makroangiopathie (LAA = *large-artery atherosclerosis*)
- 2.) Kardioembolismus (CE = *cardio-embolism*)
- 3.) Mikroangiopathie (SAO = *small-artery occlusion*)
- 4.) andere bekannte Ursache (z.B. Vaskulitiden)
- 5.) unbekannte Ursache

Zu 1.) Bei jenen ischämischen Schlaganfällen, deren Ätiopathogenese als „Makroangiopathie“ klassifiziert wird, liegt dem Schlaganfall ursächlich eine Atherosklerose großer hirnversorgender Arterien zugrunde (Whisnant, Basford et al. 1990; Poeck and Hacke 2006). Hierbei kann es sich um einen lokalen thrombotischen Verschluss einer hirnversorgenden Arterie handeln oder um einen embolischen intrakraniellen Gefäßverschluss bei einer atherosklerotischen Emboliequelle an proximal gelegenen Arterien (Atherosklerose des Aortenbogens oder der supraaortalen hirnversorgenden Gefäße). Ein embolischer Hirninfarkt auf dem Boden einer Atherosklerose wird als arterio-arteriell-embolischer Infarkt bezeichnet.

Zu 2.) Bei jenen ischämischen Schlaganfällen, deren Ätiopathogenese als „Kardioembolismus“ klassifiziert wird, kommt es zur Embolisierung thrombotischen Materials aus dem Herzen (Narayan, Cain et al. 1997; Fuster, Ryden et al. 2006). Den wichtigsten Pathomechanismus hierbei stellt eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern dar (Berlit 2001). Das Vorhofflimmern gilt unabhängig von seiner Genese als Risikofaktor für einen ischämischen Schlaganfall (Wolf, Dawber et al. 1978; Wolf, Abbott et al. 1991). Das Risiko für embolische Komplikationen bei Patienten mit Vorhofflimmern hängt von mehreren klinischen Faktoren ab und kann anhand des sogenannten CHADS2-Scores quantifiziert werden (Gage, Waterman et al. 2001; Rietbrock, Heeley et al. 2008).

Zu 3.) Bei jenen ischämischen Schlaganfällen, deren Ätiopathogenese als „Mikroangiopathie“ klassifiziert wird, kommt es durch einen lokalen Verschluss

kleiner Endarterien im Gehirn zu kleinen Infarkten, deren Durchmesser meist unter 1,5 cm beträgt (sogenannte lakunäre Infarkte) (Fisher 1965). Die betroffenen kleinen Arterien gehen meist direkt aus den großen Hirnbasisarterien des Circulus arteriosus Willisii ab und sind in deren Verlauf nicht oder nur minimal kollateralisiert. Sie versorgen subkortikale Strukturen wie die Basalganglien und den Hirnstamm. Lakunäre Infarkte befinden sich häufig in den Linsenkernen, im Putamen, im Pons, im Thalamus und in der inneren Kapsel.

Bei Patienten, die einen makroangiopathisch verursachten ischämischen Schlaganfall erlitten haben, liegt meist eine Generalisierung der atherosklerotischen Gefäßveränderungen vor (Drouet 2002). Da das Vorhandensein einer generalisierten Atherosklerose mit einem hohem Risiko einhergeht, weitere vaskuläre Ereignisse zu erleiden (Bots, Hoes et al. 1997; Chambless, Heiss et al. 1997; O'Leary, Polak et al. 1999; Dijk, van der Graaf et al. 2006; Ferrieres, Cambou et al. 2006; Steg, Bhatt et al. 2007), gelten Patienten mit makroangiopathischen Schlaganfällen als vaskuläre Hochrisikopatienten. Therapeutisch wird bei diesen Patienten streng auf eine suffiziente Modifikation relevanter Risikofaktoren geachtet und eine spezifische medikamentöse Sekundärprophylaxe eingeleitet (Hamann, Siebler et al. 2002).

Ob auch bei Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall nicht-makroangiopathischer Ätiologie eine generalisierte Atherosklerose vorliegt und diese Patienten deshalb ebenfalls als Hochrisikopatienten für weitere kardiovaskuläre Ereignisse einzustufen sind, ist bisher nicht ausreichend untersucht.

In den vergangenen Jahren wurden nicht-invasive Methoden etabliert, mit denen klinisch stumme Stadien einer Atherosklerose an mittleren und großen Arterien diagnostiziert und quantifiziert werden können. Da es sich bei der generalisierten Atherosklerose um eine systemische Erkrankung handelt, eignen sich Methoden zum Nachweis einer lokalen Atherosklerose in verschiedenen Regionen als Surrogatmarker einer generalisierten Atherosklerose.

In der vorliegenden Arbeit wurden drei verschiedene nicht-invasive Methoden zum Nachweis einer Atherosklerose angewandt.

1. Die flussvermittelte Vasodilatation (FMD = *flow-mediated dilatation*) der A. brachialis. Sie dient als Surrogatmarker einer endothelialen Dysfunktion, die die initiale Gefäßveränderung bei einer Makroangiopathie darstellt (Celermajer, Sorensen et al. 1992).
2. Mit der Messung der Intima-Media-Dicke (IMT = *intima-media-thickness*) der A. carotis communis mit hochauflösendem B-Mode-Ultraschall können bereits frühe morphologische Änderungen einer Atherosklerose nachgewiesen werden, weit bevor diese klinisch symptomatisch wird (Bots, Hofman et al. 1994; Burke, Evans et al. 1995; Simon, Garipey et al. 2002). Eine erhöhte IMT korreliert eng mit dem Vorliegen einer Atherosklerose im Aortenbogen und erlaubt einen Einblick in die Atherosklerose des gesamten arteriellen Gefäßsystems (Kallikazaros, Tsioufis et al. 2000; Fasseas, Brilakis et al. 2002).
3. Die Ermittlung des Knöchel-Arm-Index (ABI = *ankle-brachial-index*) dient dem Nachweis fortgeschrittener atherosklerotischer Gefäßveränderungen an den peripheren Arterien und ermöglicht die Erfassung einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) als eine Manifestationsform einer systemischen Atherosklerose bereits vor klinischen Symptomen einer pAVK (Yao, Hobbs et al. 1969; Mohler 2003).

In der vorliegenden Arbeit soll das Vorhandensein und die Ausprägung einer präklinischen generalisierten Atherosklerose bei Patienten mit unterschiedlichen Schlaganfall-Subtypen untersucht werden. Es soll geprüft werden, ob es Unterschiede in der Häufigkeit und Ausprägung einer präklinischen generalisierten Atherosklerose bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall unterschiedlicher ätiopathogenetischer Ursachen gibt.

PATIENTENKOLLEKTIV UND METHODEN

Patientenkollektiv

Es wurden 159 Patienten in die Untersuchung einbezogen, die mit der Diagnose „akuter ischämischer Schlaganfall“ (ICD10: I63 oder I64) oder „transitorische ischämische Attacke“ (TIA) (ICD10: G45) auf die Stroke Unit der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf aufgenommen wurden. Eingeschlossen wurden alle Patienten, die nach einer ausführlichen, standardisierten Aufklärung ihre schriftliche Einwilligung gegeben haben. Patienten, die ihre Einwilligung nicht gaben oder aufgrund gesundheitlicher Einschränkungen nicht aufgeklärt werden konnten, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Das Patientenkollektiv wurde angelehnt an die TOAST-Klassifikation (Adams, Bendixen et al. 1993) anhand ihres jeweiligen Schlaganfall-Subtyps in vier Gruppen unterteilt: Ischämischer Schlaganfall durch Makroangiopathie (LAA), Kardioembolismus (CE), Mikroangiopathie (SAO) sowie Schlaganfall anderer bekannter Ursache und Schlaganfall unbekannter Ursache. Die beiden letzteren Subtypen wurden in dieser Studie zu einer Gruppe zusammengefasst. Die Zuordnung der einzelnen Patienten zu den unterschiedlichen TOAST-Subtypen erfolgte durch das ärztliche Personal der Stroke Unit anhand von klinischen, laborchemischen und apparativen Untersuchungsbefunden. Dazu wurde bei jedem Patienten mittels Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) der Schädel dargestellt. Außerdem erfolgte eine neurosonographische Untersuchung der hirnversorgenden Arterien sowie eine kardiale Diagnostik, die aus einem EKG, einem Langzeit-EKG sowie einer Echokardiographie bestand. Jeder Patient erhielt eine ausführliche Labordiagnostik mit besonderem Augenmerk auf Gerinnungsparameter sowie eine ausführliche neurologische Untersuchung mit Verlaufskontrollen der erhobenen Befunde.

Ein Schlaganfall wurde als makroangiopathisch verursacht klassifiziert, wenn neurosonographisch signifikante Stenosen der hirnversorgenden Arterien nachgewiesen wurden oder ein embolischer Verschluss vorlag, dessen Ursache bei vorliegender atherosklerotischer Gefäßkrankheit sowie Abwesenheit typischer kardialer

Emboliequellen (z.B. Vorhofflimmern, echokardiographischer Nachweis eines linksatrialen Thrombus) auf eine arterio-arterielle Genese hindeutete. Im MRT bzw. CT wurden Läsionen, die eine Größe von 15 mm überschritten, als wahrscheinlich makroangiopathisch oder kardiogen-embolisch verursacht klassifiziert. Die Zuordnung eines Schlaganfalls zum Subtyp Kardioembolismus erfolgte bei einem embolischen Verschluss einer hirnversorgenden Arterie oder einer transitorisch ischämischen Attacke bei nachgewiesenem VHF oder echokardiographischem Hinweis auf eine kardiale Emboliequelle. Die klinische Zuordnung als Schlaganfall durch Mikroangiopathie erfolgte beim Vorliegen eines der klassischen lakunären Syndrome (*pure motor stroke, pure sensory stroke, dysarthria clumsy hand, ataxic hemiparesis*) bei gleichzeitigem Fehlen kortikaler Symptome und/oder bildmorphologischem Nachweis eines typischen lakunären Infarktes. Die Zuordnung zur Gruppe der anderen Schlaganfallursachen erfolgte bei jenen Patienten, bei denen eine nicht-atherosklerotische Gefäßerkrankung (z.B. angeborene Bindegewebserkrankungen wie Ehlers-Danlos-Syndrom oder Vaskulitiden) zum Schlaganfall geführt hat. Wenn bei Patienten keine eindeutige Ursache des ischämischen Schlaganfalls identifiziert werden konnte, wurden sie der Gruppe „Schlaganfall unbekannter Ursache“ zugeordnet.

Methoden

Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden drei nicht-invasive, ultraschallgestützte Untersuchungstechniken als Surrogatmarker einer präklinischen Atherosklerose angewandt: (1) die Messung der Dicke des Intima-Media-Komplexes der A. carotis communis (IMT), (2) die Messung der endothelabhängigen Vasodilatation (FMD) der A. brachialis und (3) die Bestimmung des Knöchel-Arm-Index (ABI).

Physikalische Grundlagen der Sonographie

(Delorme and Debus 2005)

Sonographie ist die Anwendung von Ultraschallwellen in der Medizin zur Darstellung körpereigener Strukturen. Die Frequenz (f) dieser Schallwellen liegt oberhalb des menschlichen Hörbereichs bei >20.000 Hz und bewegt sich in der diagnostischen Anwendung meist zwischen 2,5 und 15 MHz. Die Geschwindigkeit (c), mit der sich der

Ultraschall im Körper ausbreitet, hängt vom Medium ab und beträgt in Muskelgewebe und Blut ungefähr 1500 m/sec. Die Wellenlänge (λ) bestimmt den minimalen Abstand zweier Punkte, der noch erkennbar ist. Die drei Kenngrößen Frequenz, Schallgeschwindigkeit und Wellenlänge hängen folgendermaßen zusammen:

$$\lambda = \frac{c}{f}$$

Die Wellenlänge ist danach abhängig von der Frequenz und ist umso kleiner, je höher die Frequenz ist. Ebenso verhält sich das Auflösungsvermögen, das abhängig von der eingestellten Fokuszone axial (in Schallausbreitungsrichtung) in etwa der doppelten Wellenlänge entspricht und nach lateral hin schlechter wird. Da die Eindringtiefe mit ansteigender Frequenz abnimmt, was durch eine frequenzabhängige Absorptionsrate zu erklären ist, ist es in der Praxis wichtig, einen Kompromiss zwischen notwendiger Eindringtiefe und der dabei maximalen Auflösung zu finden. In den hier angewandten Untersuchungen wurden Schallfrequenzen (7 bis 7,5 MHz) bei geringen Eindringtiefen von 2 bis 5 cm angewandt, so dass es zu hoch aufgelösten Darstellungen kam.

Erzeugt werden die Ultraschallwellen von piezo-elektrischen Kristallen im Schallkopf, die sich - an Wechselstrom angelegt - periodisch verformen und so elektrische Impulse in mechanische Schwingungen umwandeln. Dieselben Kristalle sind es, die den vom Gewebe reflektierten Schall empfangen und diesen wiederum in elektrische Signale umwandeln. Bei einem Linearschallkopf, wie er in den nachfolgend aufgeführten Untersuchungen verwendet wurde, sind die piezo-elektrischen Kristalle auf einer Geraden angeordnet, die parallele Schallwellen ins Gewebe senden.

Es sind die akustischen Eigenschaften der Wellen im Gewebe, die zur Abbildung genutzt werden. Dazu gehören Reflexion, Brechung, Absorption und Streuung, die an Organ- und Gewebegrenzen durch die unterschiedliche Impedanz in unterschiedlichem Maße auftreten. Der Schallkopf registriert die Eigenschaften der reflektierten Welle, so dass die Laufzeit Rückschlüsse auf die Tiefe des reflektierenden Gewebes gibt und der Grad der Reflexion die Größe des akustischen Widerstands darstellt. Im B(*brightness*) - Mode-Bild werden die empfangenen Signale schließlich abhängig von ihrer Amplitude in verschiedenen Helligkeitsstufen auf dem Bildschirm dargestellt.

Bestimmung der IMT der A. carotis communis

Die neurosonographische Messung der IMT erfolgte im Rahmen der klinischen Routinediagnostik unter Berücksichtigung der Empfehlungen des Mannheim Carotid Intima-Media-Thickness Consensus (Touboul, Hennerici et al. 2007) .

Hierbei fand eine high-end Ultraschallplattform (Sonoline Elegra, Siemens Medical Solutions, München, Deutschland) mit einem linearen 7,5-MHz-Schallkopf (L7) Verwendung. Die Eindringtiefe variierte zwischen 3 und 4 cm.

Die IMT wurde direkt in der im zweidimensionalen B-Mode-Bild dargestellten Arteria carotis communis manuell ausgemessen (semi-automatische IMT-Bestimmung).

Alle Untersuchungen fanden in einem abgedunkelten, geräuscharmen Raum statt. Der Patient lag auf dem Rücken, den Kopf etwas seitlich gedreht, so dass der Untersucher von cranial her gut die zu untersuchenden Halsgefäße erreichen konnte. Der distale Abschnitt der A. carotis communis wurde inklusive ihrer Aufzweigung in die Ae. carotides interna et externa dargestellt. Die Fokustiefe wurde auf die sondenferne Gefäßwand adjustiert.

Die Grenzzonenreflexe der luminalen Intima und der abluminalen Adventitia ergeben bei longitudinaler, rechtwinkliger Haltung des Schallkopfes ein Doppellinienmuster (*double line pattern*), das sowohl an der schallkopfnahen (*near wall*) als auch an der schallkopffernen (*far wall*) Gefäßwand sichtbar ist. Dieses Doppellinienmuster aus zwei echoreichen und einer dazwischen liegenden echoarmen Schicht begrenzt den sogenannten Intima-Media-Komplex, der anatomisch aus der Intima und der Media besteht (*Abbildung 1*) (Pignoli, Tremoli et al. 1986; Wong and Edelstein 1993).

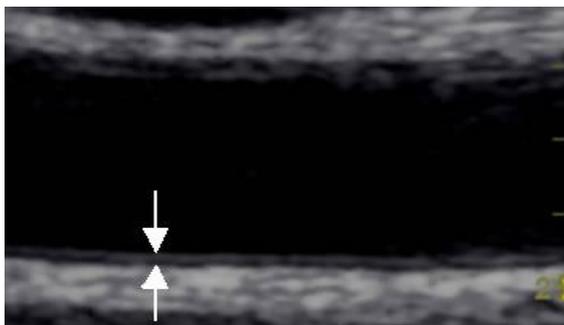


Abbildung 1: Sonographisches B-Mode-Bild der A. carotis communis im Längsschnitt mit Darstellung des Doppellinienmusters (Pfeile) an der far wall, das den Intima-Media-Komplex begrenzt

Die Messung der Dicke des Intima-Media-Komplexes erfolgt im mittleren Feld des B-Mode-Bildes, um einen Bildausschnitt mit bestmöglicher Auflösung (siehe physikalische Grundlagen der Sonographie) zu haben. Da die Messung der IMT der sondenfernen Gefäßwand im Gegensatz zur sondennahen Gefäßwand eng mit der histologischen Dicke des Intima-Media-Komplexes korreliert, wird sonographisch die IMT der *far wall* gewählt.

Die IMT wird manuell im Bereich der distalen 10 mm der A. carotis communis an der dicksten, plaquefreien Stelle als Abstand der beiden echoreichen Linien ausgemessen. Damit beinhaltet die IMT das anatomische Korrelat der Intima und der Media. Bei einer Seitendifferenz der linken und rechten IMT wurde der größere IMT-Wert als individuelle IMT gewertet.

Messung der FMD der A. brachialis

Die Bewertung der Endothelfunktion erfolgte mittels einer Messung der flussvermittelten, endothelabhängigen Vasodilatation der A. brachialis. Die Untersuchungen orientierten sich an den Guidelines für die FMD der International Brachial Artery Reactivity Task Force (Corretti, Anderson et al. 2002).

Für die Messung der endothelabhängigen Vasodilatation wurde ein high-end Ultraschallgerät vom Typ GE Logiq 7 verwendet (General Electric Medical Systems, Solingen, Deutschland). Die Untersuchungen erfolgten mit einem hochauflösenden Linearschallkopf (Sendefrequenz $f = 7\text{MHz}$). Für die Offline-Analyse der Untersuchung wurde auf dem Ultraschallsystem ein Preset programmiert, welches pro Untersuchung eine digitale Sequenz (*loop*) von 150 B-Mode-Einzelbildern (*frames*) über 5 Sekunden gewährleistet. Um möglichst konstante Untersuchungsbedingungen zu schaffen, fanden die Messungen stets im selben ruhigen und abgedunkelten Untersuchungsraum statt.

In der Regel wurde mit einer Eindringtiefe von 4 cm untersucht und gegebenenfalls den individuellen anatomischen Begebenheiten angepasst.

Um eine möglichst hohe Qualität und Reproduzierbarkeit der Messungen zu erreichen, sind nach Empfehlungen der International Brachial Artery Reactivity Task Force eine Vielzahl von Übungsmessungen nötig. Dieses Training fand unter Anleitung eines erfahrenen Untersuchers statt.

Die Patienten wurden am Tag vor der Untersuchung über Zweck, Ablauf und Risiken der Untersuchung aufgeklärt und gaben schriftlich ihre Einwilligung. Da die endothelabhängige Vasodilatation von vielen Faktoren beeinflusst werden kann, blieben die Patienten sechs Stunden vor der Untersuchung nüchtern und sollten in dieser Zeit keinen Kaffee und keine Zigaretten konsumiert haben. Die Patienten wurden angehalten, sich unmittelbar vor der Untersuchung möglichst wenig zu bewegen, um endogene sympathische Stimuli mit möglichen hämodynamischen Auswirkungen zu vermindern. Unmittelbar vor der Untersuchung sollten die Patienten 15 Minuten ruhig liegen.

Für die Messung wurde das Ultraschallgerät an das Kopfende der Liege gestellt. Davor saß der Untersucher, so dass er bei Rückenlage des Patienten dessen rechten Oberarm gut erreichen konnte. Am unbedeckten Oberarm des zu untersuchenden Armes wurde eine breite Blutdruckmanschette (120 mm) angelegt, zunächst aber noch nicht aufgepumpt. Um die A. brachialis optimal darstellen zu können, wurde der rechte Arm in leicht abduzierter und im Ellenbogengelenk leicht gebeugter Haltung positioniert und die Handinnenfläche entspannt auf der Liege abgelegt. Die linke A. brachialis wurde nur ausnahmsweise gemessen, wenn der Patient zum Beispiel an einer rechtsseitigen Hemipastik litt.

Der mit Kontaktgel bestrichene Ultraschallkopf wurde von antero-medial auf die Haut des rechten Oberarms distal der Blutdruckmanschette aufgesetzt, so dass die A. brachialis unmittelbar proximal der Bifurkation in die A. ulnaris und A. radialis abgebildet wurde. Bei einer Eindringtiefe von 4 cm wurde die A. brachialis im B-Mode-Bild longitudinal so dargestellt, dass das Gefäß rechtwinklig getroffen wurde (*Abbildung 2*). Das Gefäß wurde so beschallt, dass der echoreiche Grenzzonenreflex der sogenannten Media-Adventitia-Grenze (M-Linie) über eine weite Strecke des Gefäßes an sondennahe und -ferne Gefäßwand gut abgegrenzt werden konnte (*Abbildung 2*). Dies ist eine unbedingte Voraussetzung für eine korrekte semi-automatisierte Offline-Analyse der Untersuchung. Bei dieser Bildeinstellung wurden mehrere charakteristische Landmarken dokumentiert, um zu einem späteren Zeitpunkt eine identische Bildauswahl zu gewährleisten. Ferner wurde die Kontaktstelle zwischen Haut und

Ultraschallkopf mit einem wasserfesten Stift markiert. Der Patient wurde aufgefordert, den Arm ab diesem Zeitpunkt nicht mehr zu bewegen.

Bei optimaler Einstellung des Bildes wurde ein fünfsekündiger *loop* (entspricht 150 *frames*) aufgenommen und somit der Ausgangsdurchmesser der A. brachialis (*baseline diameter, d_{BL}*) festgehalten.

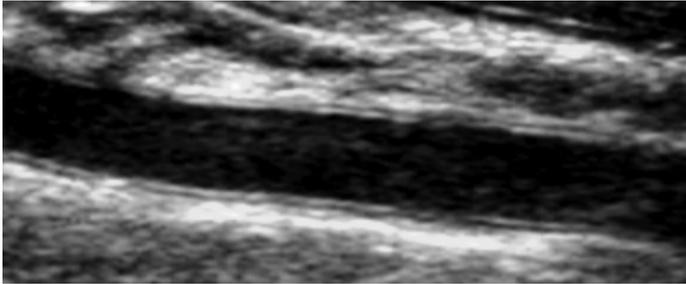


Abbildung 2: Longitudinale Darstellung der A. brachialis im B-Mode-Bild

Durch Aufpumpen der am Oberarm angelegten Blutdruckmanschette auf suprasystolische Drücke (200-250 mmHg) wurde die A. brachialis komprimiert und dadurch eine Ischämie des Armes erzeugt und für 5 Minuten aufrechterhalten. Der Erfolg der kompletten Ischämie wurde durch Ableiten des Dopplersignals aus der A. brachialis kontrolliert (*Abbildung 3*). Die gewünschte Ischämie war erreicht, wenn das Dopplersignal komplett sistierte. Bei Bedarf wurde Luft in die Manschette nachgepumpt, um die Ischämie aufrechtzuerhalten.

Nach fünf Minuten wurde die Blutdruckmanschette entlüftet. Durch die vorangegangene Ischämie kommt es zu einer Beschleunigung des Blutflusses (reaktive Hyperämie), die physiologischerweise nach kurzer Latenz zu einer Vasodilatation des Gefäßes führt (siehe Diskussion). Da eine Minute nach Reperfusion des Gefäßes die maximale Vasodilatation erreicht ist (Corretti, Plotnick et al. 1995), wurde 60 Sekunden nach Deflation der Manschette bei identischer Einstellung des B-Mode-Bildes wie bei der Ausgangsuntersuchung unter Zuhilfenahme der Landmarken erneut ein fünfsekündiger *loop* aufgenommen und damit der Durchmesser der A. brachialis nach stattgehabter Ischämie und Reperfusion (*maximum diameter, d_{max}*) dokumentiert.

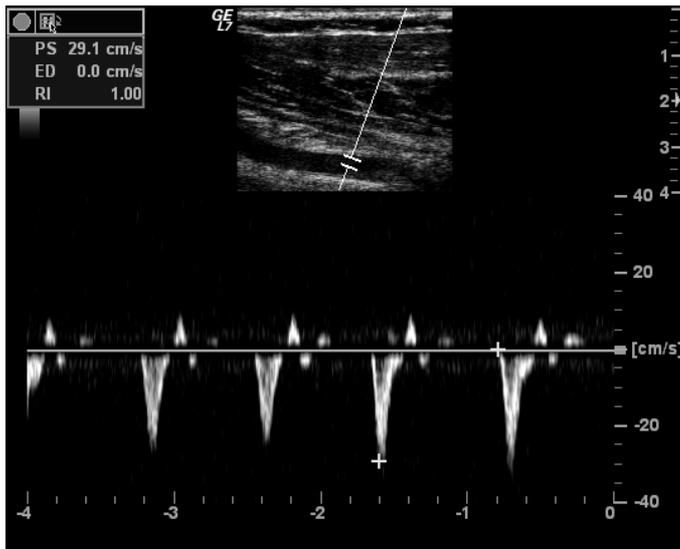


Abbildung 3: Dopplersonographisches Signal in der A. brachialis

Die aufgenommenen *loops* wurden auf einem Transfermedium (CD-ROM bzw. DVD) im DICOM-Format gespeichert und zur Offline-Auswertung auf einen PC übertragen.

Mit Hilfe einer speziell für die Messung der FMD entwickelten Software (Brachial Analyzer; Medical Imaging Application, Iowa, USA) wurden die Messungen an einem herkömmlichen PC offline ausgewertet. Die Software enthält einen DICOM-Reader, der die Bildauswertung ermöglicht.

Der Brachial Analyzer detektiert automatisch die sondennahe und sondenferne Gefäßwand (*near and far vessel border*) und ermittelt aus deren Abstand bei rechtwinklig aufgenommenem Gefäß den Durchmesser des Gefäßes.

Die halbautomatische Bestimmung des Gefäßdurchmessers läuft in fünf Schritten ab: Im ersten Schritt wählt der Untersucher ein Einzelbild (*frame*) von guter Qualität (gut sichtbare Gefäßwand inklusive charakteristischem Doppellinienmuster) aus, bei dem er einen 2 bis 4 cm langen Abschnitt des Gefäßes als *region of interest* (ROI) festlegt, die sich auf jedes der 150 *frames* bezieht (*Abbildung 4*).

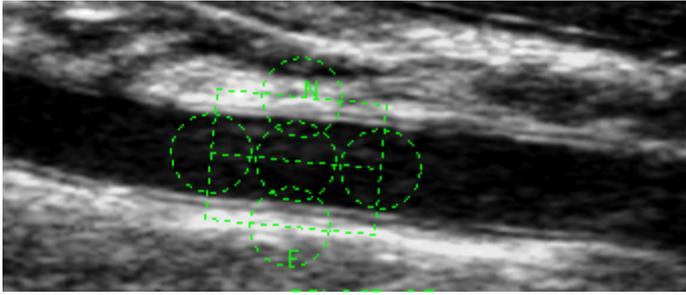


Abbildung 4: Manuelle Festlegung der ROI

Im zweiten Schritt detektiert der Brachial Analyzer automatisch die sondennahe und sondenferne Gefäßwand innerhalb der ROI und markiert diese entlang der M-Linie (Abbildung 5). Der Untersucher kann an dieser Stelle korrigierend eingreifen, falls Artefakte wie Reflexionen eine falsche Gefäßwand simulieren. Entlang dieser markierten Gefäßwand wird im dritten Schritt abhängig von der Breite der ROI vielfach der Abstand zweier gegenüberliegender Punkte gemessen. Je mehr Messpunkte von dem Programm ermittelt werden können, desto höher ist die Realibilität einer Analyse. Aus dem Mittelwert der einzelnen Abstände ergibt sich der in die statistische Analyse aufgenommene Durchmesser des Gefäßes eines *frames*.

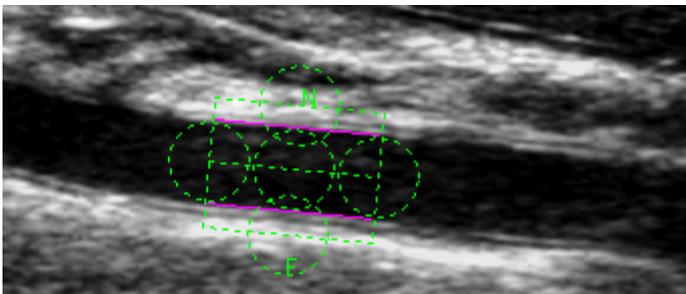


Abbildung 5: automatische Markierung der M-Linien der sondennahen- und fernen Gefäßwand

Während des vierten Schrittes wird der fünfsekündige *loop* abgespielt und die Ermittlung des Gefäßdurchmessers innerhalb der ROI wiederholt sich automatisch bei jedem der 150 *frames*. Das Programm errechnet automatisch den über alle *frames* gemittelten Gefäßdurchmesser und die Standardabweichung des Durchmessers der einzelnen *frames* vom gemittelten Gefäßdurchmesser (Abbildung 6).

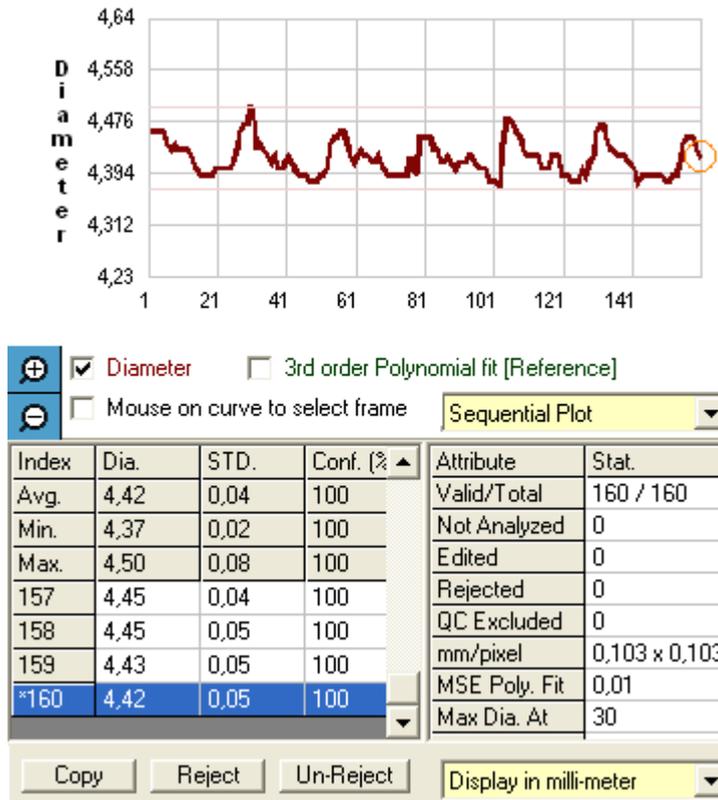


Abbildung 6 : Darstellung der Ergebnisse der Messungen

Zur weiteren Qualitätskontrolle besteht im letzten Schritt die Möglichkeit, Einzelbilder schlechter Qualität oder fehlerhafte Messungen herauszunehmen, indem alle Bilder aussortiert werden, die unterhalb eines festgelegten Konfidenzintervallschwellenwerts liegen. Außerdem kann der Untersucher manuell einzelne Bilder aussortieren.

Besonders in langen Ultraschallsequenzen kann so eine höhere Reliabilität der Messungen gewährleistet werden (Manual, Brachial Analyzer 5, S.50).

Die prozentuale flussvermittelte Vasodilatation (FMD) wird aus dem Verhältnis der Zunahme des Durchmessers ($d_{MAX} - d_{BL}$) zum Ausgangsdurchmesser (d_{BL}) berechnet. Die Zunahme ergibt sich aus der Differenz zwischen dem maximalen Durchmesser (d_{MAX}) und dem Ausgangsdurchmesser (d_{BL}).

$$FMD = \frac{d_{MAX} - d_{BL}}{d_{BL}} \times 100\%$$

Messung des ABI

Zur Bestimmung des Blutdrucks der Arterien der oberen Extremität benötigt man eine Standard-Blutdruckmanschette sowie ein Stethoskop. Für die Blutdruckmessung der Arterien der unteren Extremität braucht man neben einer Blutdruckmanschette in Übergröße ein Gefäßdopplergerät. Hier wurde ein Taschendoppler (Ultra Tec PD 1cv, Mönchengladbach, Deutschland) mit einer 8 MHz-Gefäßsonde verwendet.

Für die Ermittlung des ABI wird der systolische Blutdruck an beiden Seiten der oberen und unteren Extremität gemessen und ins Verhältnis gesetzt.

An den Armen wird der systolische Blutdruck der A. brachialis mit der Riva-Rocci-Methode bestimmt. Zur Bestimmung des Blutdruckes an der unteren Extremität wird dem Patienten eine übergroße Blutdruckmanschette um den Unterschenkel gelegt. Mit einem Dopplergerät, das einen Fluss in ein akustisches Signal umwandelt, wird die A. tibialis posterior am medialen Knöchel aufgesucht und die Blutdruckmanschette aufgepumpt bis das Dopplersignal verschwunden ist. Dann wird die Luft vorsichtig abgelassen und bei Wiederauftauchen des Dopplersignals der systolische Blutdruck abgelesen. Insbesondere bei fortgeschrittener pAVK mit abgeschwächten Fußpulsen durch stark verengte Gefäße ist es sinnvoll die Untersuchung an der A. dorsalis pedis zu wiederholen.

Der ABI ergibt sich aus dem Verhältnis vom systolischen Blutdruck am Knöchel ($systRR_A$) zum systolischen Blutdruck am Arm ($systRR_B$). Bei seitendifferenten Blutdrücken nimmt man den Mittelwert der beiden Drücke der oberen Extremität, sowie den höchsten gemessenen Blutdruck des Knöchels:

$$ABI = \frac{systRR_A}{systRR_B}$$

Als physiologisch angesehen wird ein ABI zwischen 0,9 und 1,4 (Resnick, Lindsay et al. 2004). Infolge einer Stenosierung peripherer Gefäße sinkt der Blutdruck in den distal der Stenose gelegenen Gefäßabschnitten. Der Blutdruck in den Knöchelarterien ist damit niedriger als in den Armarterien, was in einem erniedrigten ABI resultiert. Bei einem ABI-Wert <0,9 liegt eine pAVK vor (Greenland, Abrams et al. 2000).

Anamnese und Erhebung der Risikofaktoren

Nach der Aufklärung erfolgte eine standardisierte Anamnese der Patienten und eine Erfassung bestimmter Laborparameter. Die Patienten sollten Angaben zu ihrer Körpergröße (KGR in m) und ihrem Körpergewicht (KG in kg) machen, aus denen der Body-Mass-Index (BMI in kg/m²) wie folgt errechnet wurde:

$$BMI = \frac{KG}{KGR^2}$$

Es wurde weiterhin erfragt, ob ein arterieller Hypertonus (systolischer Blutdruck >140 mmHg bzw. diastolischer Blutdruck >90 mmHg oder Einnahme blutdrucksenkender Medikamente), ein Diabetes mellitus (bekannt oder bei einem Nüchternblutzuckerspiegel >110 mg/dl) oder eine Hyperlipidämie (Gesamtcholesterinspiegel >200 mg/dl bzw. LDL-Cholesterin >150 mg/dl oder Einnahme von Statinen) bereits diagnostiziert worden seien und ob die jeweilige Krankheit medikamentös behandelt würde. Die Patienten sollten weiterhin angeben, ob sie schon einmal einen Schlaganfall oder einen Myokardinfarkt erlitten hätten oder ob bei ihnen eine koronare Herzkrankheit mit pektanginösen Beschwerden bekannt sei. Bei der Befragung zum Zigarettenrauchverhalten wurde zwischen einem bestehenden und einem zurückliegenden (mindestens ein halbes Jahr vor dem Schlaganfall) Nikotinabusus unterschieden. Aus den Befundakten wurden Gesamtcholesterinkonzentration (in mg/dl) und die Triglyzerid-Konzentration (in mg/dl) des Serums zum Zeitpunkt der Aufnahme entnommen.

Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software STATISTICA (StatSoft (Europe) GmbH, Hamburg, Deutschland). Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt.

Die deskriptive Statistik enthält bei parametrischen Daten Angaben zum Mittelwert und der Standardabweichung. Unterschiede parametrischer Daten zwischen Gruppen wurden mit Hilfe einer konventionellen ANOVA untersucht. Bei Unterschieden der Mittelwerte zwischen den Gruppen (Schlaganfall-Subtypen) wurden Post-hoc Tests

nach Bonferroni durchgeführt und für paarweise Mittelwertvergleiche zwischen den Gruppen verwendet. Bei nicht-parametrischen Daten wurden die relativen Häufigkeiten der Risikofaktoren für das Gesamtkollektiv und die Gruppen angeführt. Signifikante Unterschiede wurden in Kreuztabellen mit dem Pearson-Chi-Square-Test berechnet. Die Ergebnisse der Messungen der Surrogatmarker (FMD, IMT, ABI) wurden mit Spannweite, Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Unterschiede parametrischer Daten zwischen Gruppen wurden mit Hilfe einer konventionellen ANOVA untersucht. Mittelwertunterschiede zwischen den Gruppen wurden post-hoc nach Bonferroni berechnet. Zusammenhänge zwischen Surrogatmarkern wurden über Pearson-Korrelationsanalysen unter Angabe des Korrelationskoeffizienten r errechnet.

ERGEBNISSE

Merkmale des Patientenkollektivs

Es wurden 159 Patienten mit der Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls (ICD10: I63) oder einer transitorisch ischämischen Attacke (ICD10: G45) in die Untersuchung eingeschlossen. Bei allen Patienten lag das Indexereignis maximal 72 Stunden vor Durchführung der Untersuchungen zurück. Das mittlere Alter der Patienten betrug 64,2 Jahre (Standardabweichung [SD] 13,4, Spannweite 18-91). Es wurden 54 Frauen und 105 Männer untersucht. Frauen waren signifikant älter ($67,6 \pm 12,3$ Jahre) als Männer ($62,4 \pm 13,6$ Jahre; $p=0,019$). Basisdaten und vaskuläre Risikofaktoren des Studienkollektivs sind in *Tabelle 1* zusammengefasst.

Bei 143 der 159 Patienten konnte dem jeweiligen ischämischen Schlaganfall eine gesicherte Ursache gemäß den Schlaganfall-Subtypen LAA, CE oder SAO entsprechend der TOAST-Klassifikation zugeordnet werden: 80 Patienten wurden der Schlaganfall-Subtyp-Gruppe LAA zugeordnet, 35 Patienten der Schlaganfall-Subtyp-Gruppe CE und 28 Patienten der Schlaganfall-Subtyp-Gruppe SAO. In *Tabelle 2* werden unveränderliche und veränderliche Risikofaktoren für zerebrovaskuläre Ereignisse in den Gruppen LAA, CE und SAO zusammengefasst.

Die Geschlechterverteilung war in den Schlaganfall-Subtyp-Gruppen signifikant unterschiedlich (*Tabelle 2*). In der Gruppe LAA war ein signifikant höherer Männeranteil als in der Gruppe CE ($p=0,006$). Der Risikofaktor arterieller Hypertonus war ebenfalls signifikant ungleich verteilt (*Tabelle 2*). In den Gruppen LAA ($p=0,025$) und SAO ($p=0,003$) hatten signifikant mehr Patienten einen arteriellen Hypertonus als in der Gruppe CE. Bei den übrigen Parametern gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Schlaganfall-Subtyp-Gruppen.

Basisdaten	n=159
Geschlecht [♀/♂], n (% männlich)	54/105 (66,0)
Alter , Mittelwert ±SD	64,2±13,4
BMI [kg/m ²], Mittelwert ±SD	25,74±4,26
Raucher , %	30,8
Ex-Raucher , %	28,3
art. Hypertonus , %	76,7
Diabetes mellitus , %	33,3
Hyperlipidämie , %	49,7
vorheriger Schlaganfall , %	33,3
symptomatische KHK , %	28,3

Tabelle 1: Unveränderliche und veränderliche Risikofaktoren für zerebrovaskuläre Ereignisse.

BMI=Body-Mass-Index

Basisdaten	LAA	CE	SAO	p
	N=80	n=35	n=28	
Geschlecht [♀/♂], n (% männl.)	20/60 (75,0)	18/17 (48,6)	8/20 (71,4)	0,018
Alter [Jahre], Mittelwert ±SD	63,7±12,1	65,3±16,3	66,3±10,7	n.s.
BMI [kg/m ²], Mittelwert ±SD	26,02±4,11	24,55±4,94	26,63±4,06	n.s.
Raucher , %	48,2	32,0	61,1	n.s.
Ex-Raucher , %	27,5	28,6	32,1	n.s.
art. Hypertonus , %	83,8	64,7	96,2	0,006
Diabetes mellitus , %	39,2	28,6	38,5	n.s.
Hyperlipidämie , %	52,0	41,2	70,4	n.s.
vorheriger Schlaganfall , %	40,0	26,5	37,5	n.s.
symptomatische KHK , %	30,1	48,4	21,7	n.s.

Tabelle 2: Unveränderliche und veränderliche Risikofaktoren für zerebrovaskuläre Ereignisse in den Schlaganfall-Subtyp-Gruppen LAA, CE und SAO

Ergebnisse der Messungen von FMD, IMT und ABI

FMD

Die FMD rangierte zwischen 0% und 22,4% des Ausgangsdurchmessers (Mittelwert \pm SD, 7,04 \pm 4,76%). Die FMD war in den drei Schlaganfall-Subtyp-Gruppen signifikant unterschiedlich (*Tabelle 3*). Die FMD war in den Gruppen LAA (p=0,006) und SAO (p=0,003) jeweils hochsignifikant niedriger als in der Gruppe CE (*Tabelle 3*, *Abbildung 7*).

IMT

Die IMT rangierte zwischen 0,6 und 3,4 mm (Mittelwert \pm SD, 1,34 \pm 0,51 mm). Die mittlere IMT war in den drei Schlaganfall-Subtyp-Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (*Tabelle 3*, *Abbildung 8*). Eine pathologisch erhöhte IMT (\geq 1,0 mm) fand sich bei 79,4% aller Patienten. Die Rate von Patienten mit einer pathologisch erhöhten IMT war in den Schlaganfall-Subtyp-Gruppen signifikant unterschiedlich (*Tabelle 4*). In den Gruppen LAA (p=0,02) und SAO (p=0,04) war die Rate von Patienten mit einer pathologisch erhöhten IMT jeweils signifikant höher als in der Gruppe CE.

ABI

Es wurden ABI-Werte zwischen 0,51 und 1,37 gemessen (Mittelwert \pm SD, 0,94 \pm 0,18). In den Schlaganfall-Subtyp-Gruppen war der ABI signifikant unterschiedlich (*Tabelle 3*). Der ABI war in der Gruppe SAO signifikant niedriger als in der Gruppe CE (p=0,024) (*Abbildung 9*). In der Gruppe LAA war der ABI nicht signifikant verschieden von den Gruppen SAO und CE. Insgesamt fand sich bei 30,8% der Patienten ein pathologisch erniedrigter ABI (<0,9). Die Rate von Patienten mit pathologisch erniedrigtem ABI war in den Schlaganfall-Subtyp-Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (*Tabelle 4*).

	LAA	CE	SAO	p
FMD [%]	6,31±3,65	9,67±6,49	5,81±4,74	0,002
IMT [mm]	1,38±0,53	1,20±0,49	1,45±0,48	n.s.
ABI	0,94±0,18	1,03±0,14	0,86±0,21	0,027

Tabelle 3: Mittelwerte± Standardabweichungen von FMD, IMT, und ABI bezogen auf die Schlaganfall-Subtyp-Gruppen

	LAA	CE	SAO	p
Anteil Patienten mit	82,2	61,8	92,9	0,007
IMT≥1,0mm [%]				
Anteil Patienten mit	31,8	15,0	50,0	n.s.
ABI<0,9 [%]				

Tabelle 4: Pathologische IMT und ABI in den Schlaganfall-Subtyp-Gruppen. In der Literatur liegen bisher keine Daten über einen physiologischen Referenzbereich für FMD-Werte vor.

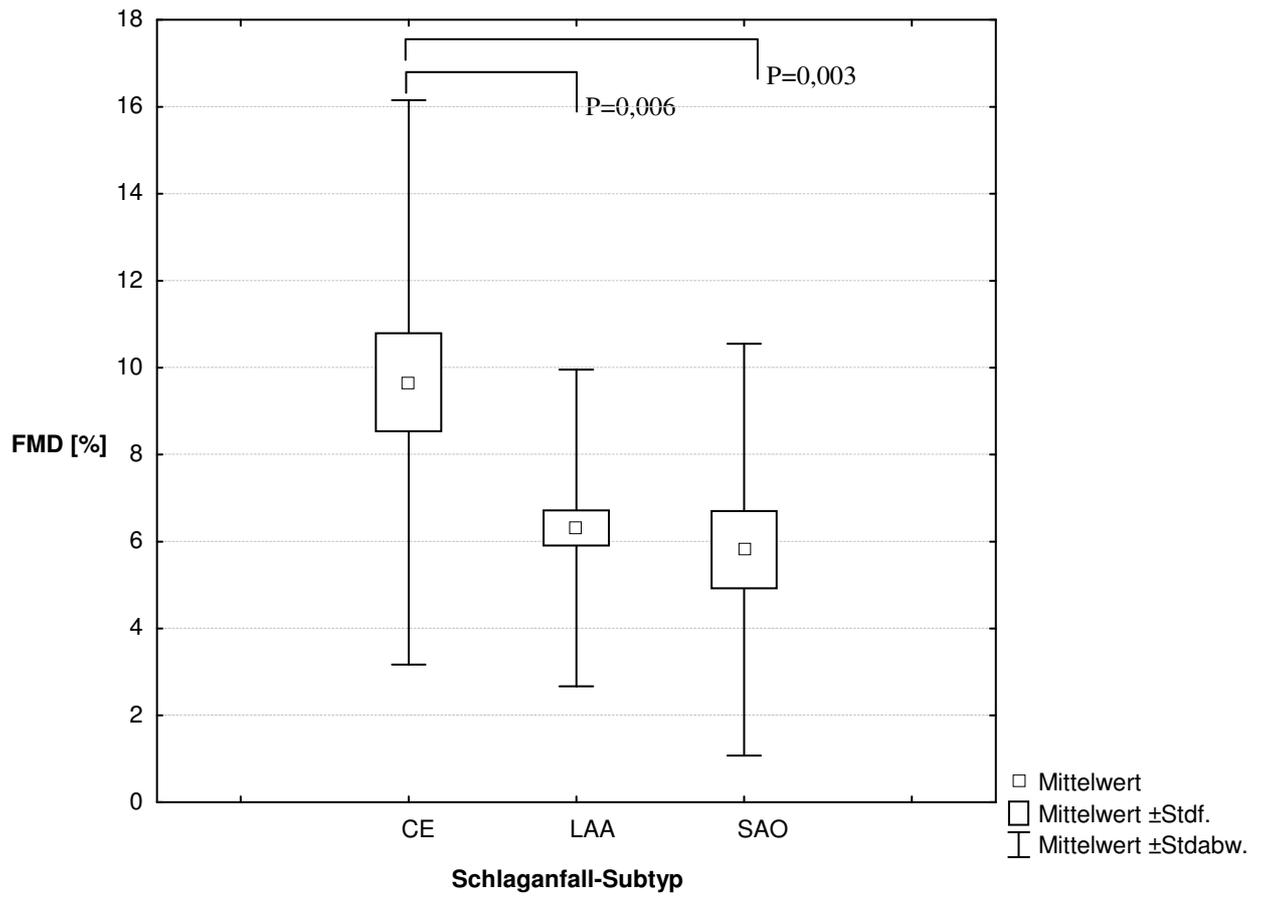


Abbildung 7: FMD [%] bei den Schlaganfall-Subtyp-Gruppen LAA, CE und SAO

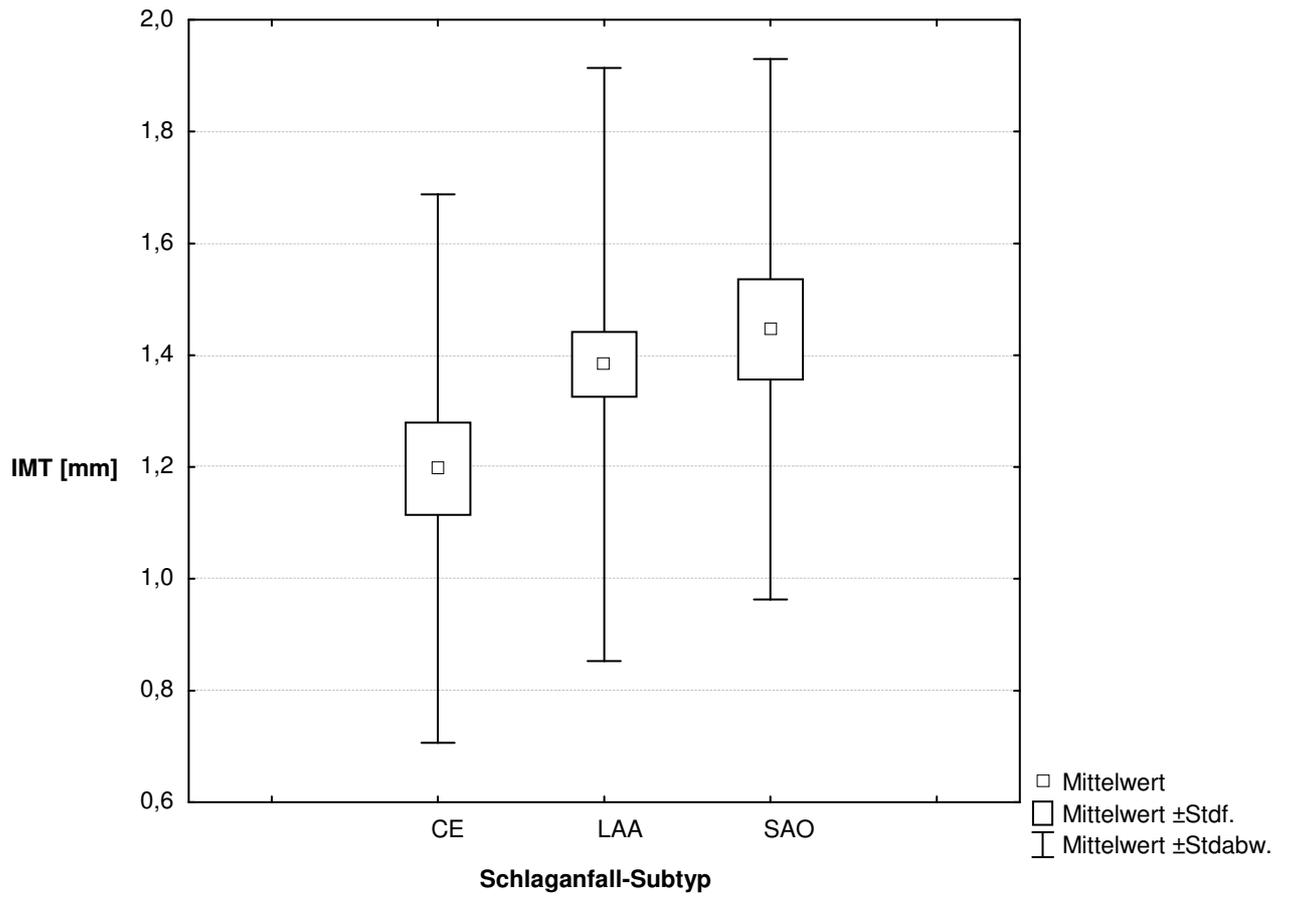


Abbildung 8: IMT [mm] bei den Schlaganfall-Subtyp-Gruppen LAA, CE und SAO

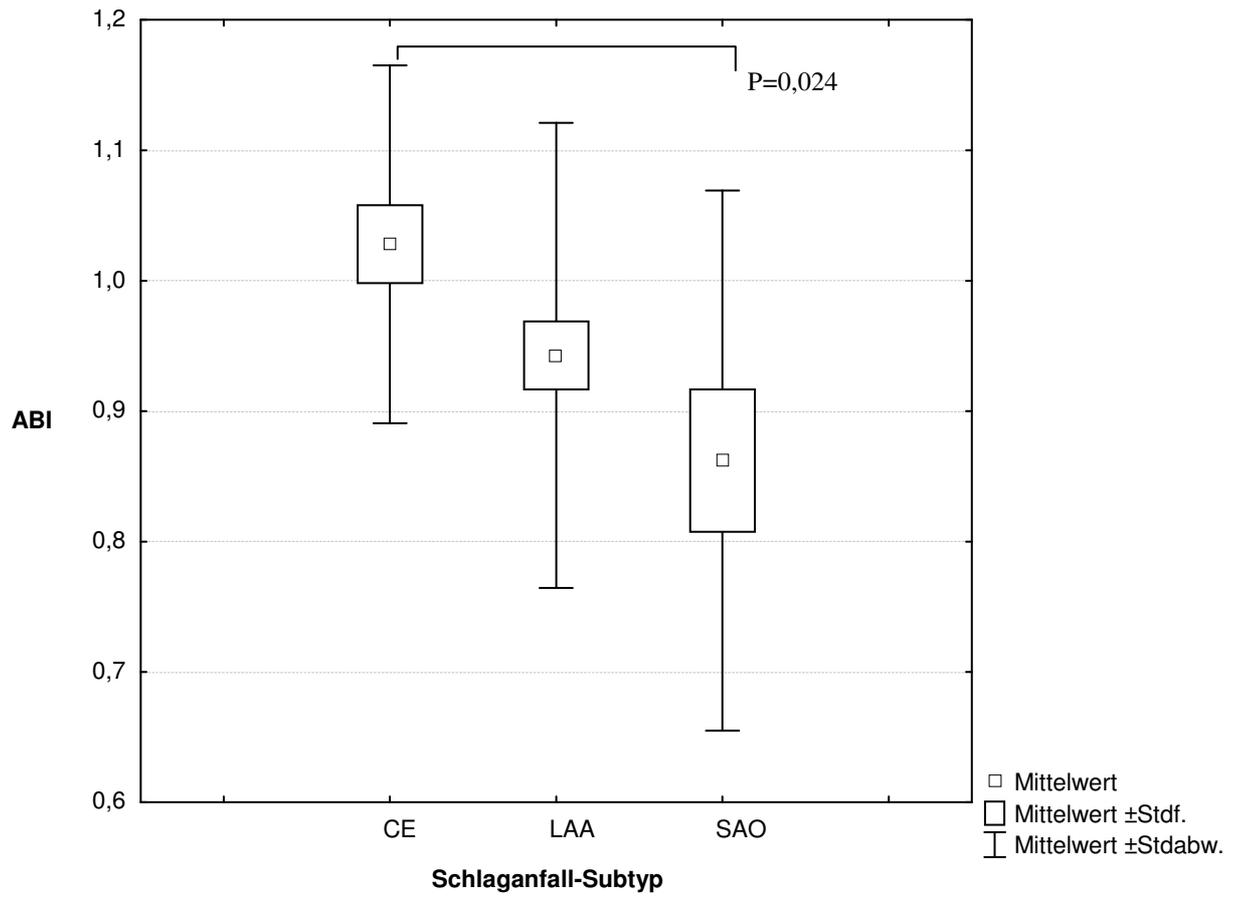


Abbildung 9: ABI bei den Schlaganfall-Subtyp-Gruppen LAA, CE und SAO

Interrelation der Surrogatmarker einer Makroangiopathie

Es bestanden signifikante Zusammenhänge zwischen den drei gemessenen Surrogatmarkern einer Atherosklerose. Je höher die IMT war, desto niedriger waren die gemessene FMD ($r=-0,28$; $p<0,001$) (Abbildung 10) und der ABI ($r=-0,32$; $p=0,004$) (Abbildung 11). Auch zwischen der FMD und dem ABI zeigte sich ein signifikanter wenngleich flacher positiver Zusammenhang: Je niedriger die gemessenen FMD-Werte, desto niedriger waren die ABI-Werte ($r=0,23$; $p=0,041$) (Abbildung 12).

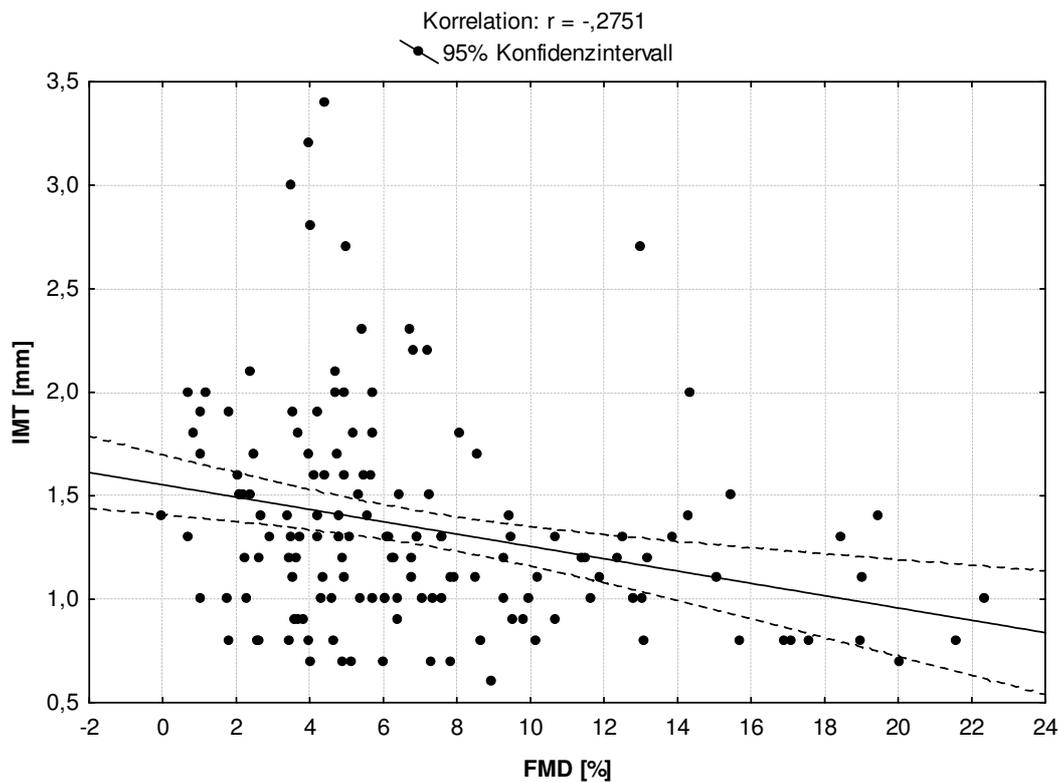


Abbildung 10: Korrelation von IMT [mm] und FMD [%]

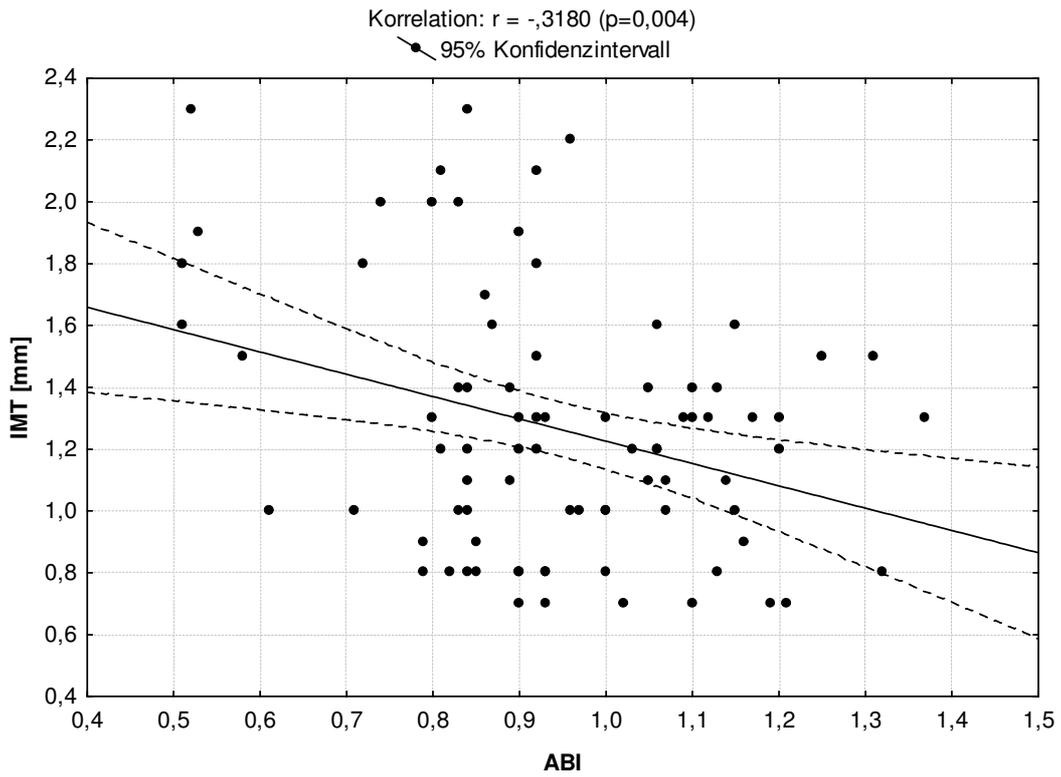


Abbildung 11: Korrelation von IMT [mm] und ABI

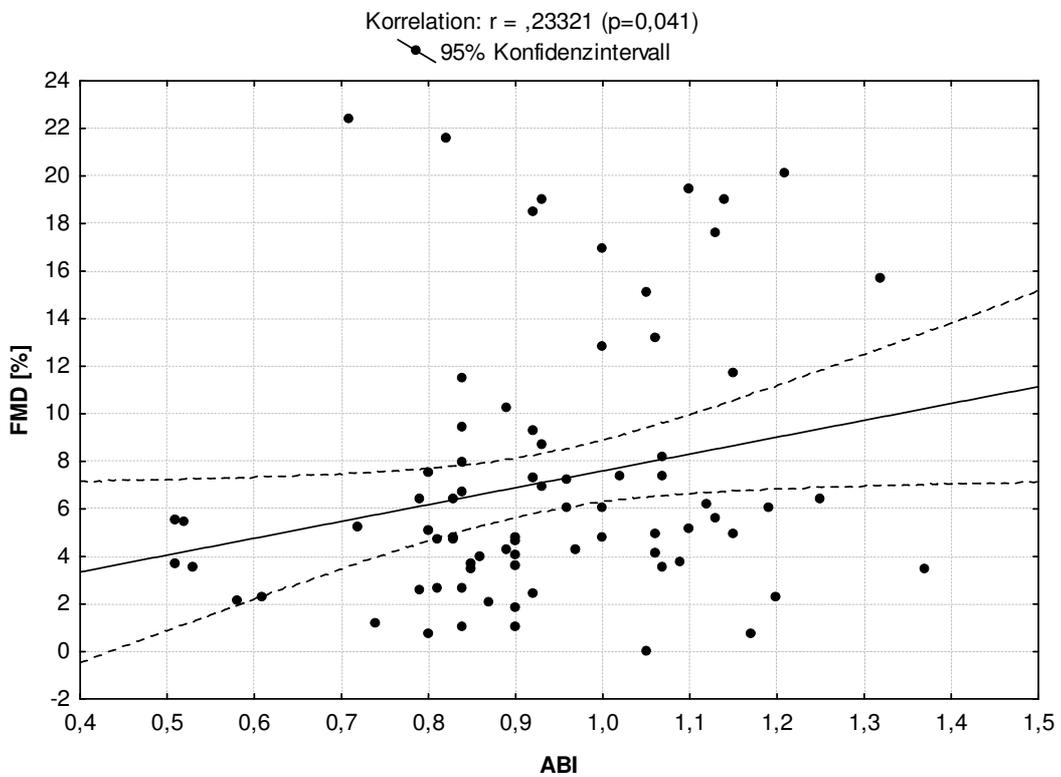


Abbildung 12: Korrelation von FMD [%] und ABI

Zusammenhang zwischen den vaskulären Risikofaktoren und den Surrogatmarkern einer Makroangiopathie

In dem untersuchten Studienkollektiv wurden Unterschiede in der Ausprägung von Surrogatmarkern einer Atherosklerose in Abhängigkeit vom Vorliegen vaskulärer Risikofaktoren beobachtet. Patienten mit arteriellem Hypertonus hatten hochsignifikant niedrigere FMD-Werte und hochsignifikant höhere IMT-Werte als Patienten ohne arteriellen Hypertonus (*Tabelle 5*). Der ABI war nicht signifikant unterschiedlich bei Patienten mit respektive ohne arteriellen Hypertonus. Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall in der Vorgeschichte hatten signifikant höhere IMT-Werte als Patienten ohne einen vorhergehenden ischämischen Schlaganfall (*Tabelle 5*). Die FMD und der ABI waren in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Raucher hatten im Vergleich zu Nicht-Rauchern hochsignifikant niedrigere ABI-Werte (*Tabelle 5*). Die FMD und die IMT waren in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. In dem untersuchten Studienkollektiv hatten Patienten mit Diabetes mellitus geringfügig höhere ABI-Werte als Patienten ohne Diabetes mellitus (*Tabelle 5*). Die FMD und die IMT waren in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Bezüglich der dichotomisierten vaskulären Risikofaktoren Geschlecht, Hyperlipidämie und symptomatische KHK ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Surrogatmarkern (*Tabelle 5*).

	FMD [%]	IMT [mm]	ABI
Geschlecht			
♀	7,16±SD	1,26	0,94
♂	6,98±SD	1,38	0,95
Raucher			
ja	6,62	1,35	0,86
nein	7,20	1,29	1,02***
art. Hypertonus			
ja	6,32	1,43	0,93
nein	9,52***	1,02***	1,01
Diabetes mellitus			
ja	6,99	1,29	0,98
nein	7,25	1,43	0,89*
Hyperlipidämie			
ja	6,89	1,34	0,93
nein	7,25	1,33	0,97
vorheriger Schlaganfall			
ja	6,50	1,47	0,92
nein	7,56	1,27*	0,97
symptomatische KHK			
ja	7,27	1,32	0,97
nein	5,98	1,34	0,92

Tabelle 5: Zusammenhang zwischen dichotomisierten zerebrovaskulären Risikofaktoren und Surrogatmarkern einer Makroangiopathie. * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$

DISKUSSION

In vorliegender Arbeit wurde untersucht, ob bei Patienten mit verschiedenen pathogenetischen Subtypen eines ischämischen Schlaganfalls Unterschiede im Vorkommen und der Ausprägung einer generalisierten Atherosklerose bestehen.

Die Ergebnisse zeigen, dass sowohl bei dem pathogenetischen Subtyp Makroangiopathie (LAA) als auch bei den Subtypen Kardioembolismus (CE) und Mikroangiopathie (SAO) häufig eine generalisierte Atherosklerose vorkommt. Diese war bei den Subtypen LAA und SAO häufiger und ausgeprägter als bei dem Subtyp CE.

Ätiologie und Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls

Der ischämische Schlaganfall stellt häufig die erste klinische Manifestation einer schon lange bestehenden Herz-/Gefäßerkrankung dar. Mit der Diagnosestellung beginnt die Suche nach der Ätiologie des Ereignisses. Anhand von laborchemischen Parametern, elektrophysiologischen Untersuchungen, bildgebenden und neurosonographischen Untersuchungsverfahren sowie dem klinischen Bild kann häufig die individuelle Pathogenese geklärt und einem der folgenden ätiologischen Schlaganfall-Subtypen der TOAST-Klassifikation (siehe Methoden) zugeordnet werden: Schlaganfall durch Makroangiopathie, Kardioembolie oder Mikroangiopathie.

1. Ein makroangiopathisch verursachter Gefäßverschluss entsteht auf dem Boden einer Atherosklerose der Aorta oder der größeren, supraortalen hirnversorgenden Gefäße. Es kommt entweder zu einem Verschluss eines atherosklerotisch veränderten Gefäßes selbst (Atherothrombose) oder zu einer Embolisation von thrombotischem Material oder Debrisfragmenten mit embolischem Verschluss eines weiter distal gelegenen Gefäßes (arterio-arterielle Embolie). Die Atherosklerose ist eine multifaktorielle, systemische Gefäßerkrankung (Drouet 2002), die über einen längeren Zeitraum entsteht. In einer frühen Manifestationsform kann sie bereits bei Kindern nachgewiesen werden (Napoli, D'Armiento et al. 1997; Strong, Malcom et al. 1999).

Die Atherosklerose wird als ein chronisch entzündlicher Prozess in der Tunica intima der Gefäßwand angesehen, der in mehreren, histologisch voneinander abgrenzbaren Stadien verläuft (Ross 1999):

Nach der *response-to-injury*-Theorie kommt es initial zu einer Schädigung des Gefäßendothels durch unterschiedliche (Risiko-) Faktoren. Dazu zählen u.a. ein erhöhtes und modifiziertes LDL-Cholesterin, ein arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, freie Radikale durch z.B. Zigarettenrauchen sowie erhöhte Homocysteinspiegel. Aber auch nicht-modifizierbare Faktoren wie höheres Lebensalter, männliches Geschlecht und genetische Faktoren spielen eine Rolle. Die endotheliale Schädigung führt zu einer Dysfunktion, die die bis dahin homöostatischen und anti-atherogenen Eigenschaften des Gefäßendothels verändert. Diese Endotheldysfunktion als frühestes Stadium der Atherogenese lässt sich bereits mit der Methode der FMD nachweisen (s.u.). Das Endothel antwortet auf den schädigenden, oxidativen Stress mit einer inflammatorischen Reaktion. Dadurch kommt es zur Migration und intrainimalen Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen und somit zu einer Verdickung der Intima, die sonographisch mit der IMT-Messung zu erfassen ist. Freigesetzte endotheliale, inflammatorische Zytokine locken Makrophagen und Lymphozyten an, welche in der arteriellen Gefäßwand akkumulieren. Zirkulierende Lipide lagern sich in der Läsion ab und werden zum Teil von Makrophagen aufgenommen, die dann histologisch als so genannte Schaumzellen imponieren. Makroskopisch nennt man diese Ansammlung von Lipiden *fatty streaks*. Als Versuch des Organismus, die Gefäßwandläsion zu reparieren, bildet sich auf ihr eine fibröse Kappe. Zwar ist die Oberfläche dadurch vorerst wieder hergestellt, unter ihr entsteht jedoch häufig ein nekrotischer Kern, der kalzifizieren kann. Diese Formation nennt man „atherosklerotische Plaque“ (Drouet 2002). Dies ist die fortgeschrittene, komplizierte Läsion, die das Gefäßlumen zum Teil einengt oder rupturieren kann. Im Fall einer Plaqueruptur werden vasoaktive Faktoren aus dem Inneren der Plaque frei, die zur lokalen Thrombozytenaggregation und Fibrinanlagerung führen. Dadurch kann das betroffene Gefäß binnen kurzer Zeit durch einen Thrombus verschlossen werden (Atherothrombose). Es kann jedoch auch durch Ablösung von Thrombozytenaggregaten und/oder Fibrinanlagerungen zu einer Embolisation dieses Materials kommen, so dass weiter distal gelegene Gefäße verschlossen werden können (arterio-arterielle Embolie). Beides sind, wie oben bereits erwähnt, häufige Ursachen eines makroangiopathisch bedingten ischämischen Schlaganfalls. Andere häufige Manifestationsorte einer atherosklerotischen Gefäßkrankheit sind die Herzkranzgefäße und die

Extremitätenarterien (Viles-Gonzalez, Fuster et al. 2004). Am Herzen kann die Gefäßveränderung als koronare Herzerkrankung symptomatisch werden oder gar in einen Myokardinfarkt münden. Sind die Extremitäten betroffen, dort insbesondere die Beine, kommt es bei lokaler Einengung zur peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, die als Claudicatio intermittens und in Form trophischer Störungen manifest werden kann. Aber auch sie kann sich als akuter Gefäßverschluss zeigen. Mithilfe der ABI-Messung kann man bereits beginnende, subklinische Verengungen der beinversorgenden Arterien identifizieren (s.u.). In jedem Fall besteht beim Vorliegen einer generalisierten Atherosklerose die Gefahr der genannten Komplikationen. Im ungünstigsten Fall kommt es dadurch zu einer irreparablen Schädigung mit Absterben von Teilen des abhängigen Organs. Dies ist abhängig von der Dauer und dem Ausmaß der Unterbrechung der Blutzufuhr. Für das Individuum können dauerhafte Behinderung und Pflegebedürftigkeit die Folge sein.

2. Bei einem Schlaganfall durch eine kardiale Embolie stellt thrombotisches Material im Herzen die Quelle des Embolus dar. Die Ursachen, die zur intrakardialen Thrombus-Entstehung führen, sind vielfältig. Nach der jeweiligen Neigung zur Embolisation unterteilt man die verschiedenen kardialen Emboliequellen in solche mit hohem und solche mit geringerem Risiko (Palacio and Hart 2002):

- Ein hohes Risiko für eine kardiale Embolie besteht bei Vorhofflimmern (VHF). Seltener, aber auch mit einem hohen Risiko behaftet, sind eine Mitralklappenstenose, ein kurz zurückliegender Myokardinfarkt, eine dilatative Kardiomyopathie, entzündliche Endokarditiden oder die Kombination aus einem Vorhofseptumaneurysma mit persistierendem Foramen ovale.
- Ein geringeres Risiko besteht bei einem Mitralklappenprolaps oder einer Kalzifikation des Mitralklappenrings, einem isolierten Vorhofseptumaneurysma, einem isolierten persistierenden Foramen ovale u.a.

Das VHF stellt als Herzrhythmusstörung mit der höchsten Prävalenz die häufigste Ursache kardialer Embolien dar. In der europäischen Bevölkerung sind 5,5% der über 55-Jährigen von VHF betroffen, und die Prävalenz nimmt mit steigendem Lebensalter noch deutlich zu (Heeringa, van der Kuip et al. 2006).

Das VHF gilt als unabhängiger Risikofaktor für einen ischämischen Schlaganfall (Wolf, Abbott et al. 1991; Kannel and Benjamin 2008). Bei über 75-Jährigen stellt es sogar die häufigste Ursache für einen ischämischen Schlaganfall dar (Feinberg, Blackshear et al. 1995). Das Risiko eines embolischen Ereignisses auf dem Boden von VHF wird durch das zusätzliche Vorhandensein bestimmter Risikofaktoren erhöht. Zu diesen gehören u.a. ein arterieller Hypertonus, ein Diabetes mellitus, ein Lebensalter über 75 Jahren, eine vorangegangene zerebrale Durchblutungsstörung sowie das Vorliegen einer chronischen Herzinsuffizienz. Unter Berücksichtigung dieser Risikofaktoren kann mit Hilfe des sogenannten CHADS2-Scores bei Patienten mit VHF das Risiko für kardiogen-embolische Ereignisse abgeschätzt werden (Gage, Waterman et al. 2001; Rietbrock, Heeley et al. 2008). Herzerkrankungen jedweder Ursache, die mit Druck- und Formveränderungen des linken Vorhofs einhergehen oder entzündlicher Natur sind, können zum Vorhofflimmern führen (Vaziri, Larson et al. 1994). Eine hypertensive Herzerkrankung (Levy 1997; Kannel, Wolf et al. 1998) und eine KHK, insbesondere mit der Komplikation Myokardinfarkt (Wong, White et al. 2000), prädisponieren zum Vorhofflimmern und stellen neben einem rheumatischen Mitralvitium (Grigioni, Avierinos et al. 2002) (valvuläres Vorhofflimmern) die häufigsten Ursachen des Vorhofflimmerns dar. Pathophysiologisch kommt es durch asynchrone Kontraktionen und eingeschränkte Kontraktilität des Vorhofmyokards zur Stase des Blutes, wodurch die Entwicklung von Thromben begünstigt wird (Goldman, Pearce et al. 1999; Hart and Halperin 2001). Von diesen Thromben können sich Teile ablösen und in periphere Arterien embolisieren. Dies kann z.B. bei Verschluss einer hirnversorgenden Arterie zu einem ischämischen Schlaganfall führen. Darüber hinaus konnte bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern eine Erhöhung prothrombotischer Marker (z.B. von-Willebrand-Faktor) im Blutplasma nachgewiesen werden (Gustafsson, Blomback et al. 1990; Lip, Lowe et al. 1995). Dies ist möglicherweise auf eine Verletzung des endokardialen Endothels zurückzuführen, die eine vermehrte Bereitstellung des Plättchenadhäsionsmoleküls von-Willebrand-Faktor zur Folge hat und somit die Thrombozytenaggregation initialisiert (Fukuchi, Watanabe et al. 2001). Kardiale Embolien in zerebrale Gefäße haben häufig ausgedehnte Territorialinfarkte zur Folge, meist im Versorgungsgebiet der A. cerebri media.

3. Der Schlaganfall auf dem Boden einer zerebralen Mikroangiopathie entsteht durch den Verschluss kleiner, penetrierender Markarterien. Als Mechanismus für den mikroangiopathischen Gefäßverschluss werden eine Lipohyalinose und eine Mikroatherombildung der kleinen Gefäße (*small vessel disease*) angesehen (Fisher 1968; Fisher 1982). Die Hyalinose stellt eine subendotheliale Substanzablagerung dar, die das Gefäßlumen zunehmend verlegt. Ein langjähriger Hypertonus sowie ein Diabetes mellitus gelten als die wichtigsten Risikofaktoren für diese Ablagerungen und somit für mikroangiopathisch verursachte, sogenannte lakunäre Hirninfarkte (Tuszynski, Petito et al. 1989; Mast, Thompson et al. 1995; Khan, Porteous et al. 2007). Es werden daneben noch andere Entstehungsmechanismen des lakunären Infarktes diskutiert. So legt eine Studie, die eine erhöhte Korrelation zwischen A. cerebri media-Atherosklerose und lakunären Infarkten ergab, den Schluss nahe, dass die kleinen Gefäße direkt an ihrem Abgang aus der A. cerebri media durch die dort lokalisierten atherosklerotischen (makroangiopathischen) Veränderungen verschlossen werden können (Lee, Kim et al. 2005). Außerdem gibt es Hinweise auf eine endotheliale Beteiligung bei der Entstehung einer Mikroangiopathie, die sich in Form einer Aktivierung und Dysfunktion des Endothels offenbaren (Fassbender, Bertsch et al. 1999; Hassan, Hunt et al. 2003). Möglicherweise äußert sich eine Endothelfunktionsstörung also abhängig von der Größe eines Gefäßes unterschiedlich: Während in größeren Gefäßen der thrombotische Verschluss im Vordergrund steht, besteht bei den kleinen Gefäßen eine frühe Hyalinose mit nachfolgender gestörter Autoregulation und Schädigung der Bluthirnschranke (Markus 2008). Die klinische Manifestation eines lakunären Infarktes unterscheidet sich zum Teil von Hirninfarkten durch Verschlüsse der größeren und mittleren Hirnbasisgefäße bzw. deren Äste bei makroangiopathisch oder kardiogen-embolisch verursachten Schlaganfällen. Da es sich meist um kleine Infarkte (<15 mm) handelt, besteht oft eine ausgestanzte Symptomatik in Form eines der klassischen lakunären Syndrome (*pure motor stroke, pure sensory stroke, dysarthria clumsy hand, ataxic hemiparesis*).

Hintergrund und Ziel der vorliegenden Untersuchung

Unabhängig vom pathogenetischen Subtyp eines ischämischen Schlaganfalls ist dieser meist die Manifestation einer seit längerer Zeit bestehenden Gefäßerkrankung. Diese steht wiederum jeweils direkt oder indirekt mit bestimmten Risikofaktoren wie z.B. einem arteriellen Hypertonus, einem Diabetes mellitus, einer Dyslipidämie oder einem langjährigen Zigarettenkonsum in Zusammenhang. Diese klassischen vaskulären Risikofaktoren gelten im Prinzip für alle pathogenetischen Subtypen eines ischämischen Schlaganfalls, wenngleich es Unterschiede in der Bedeutung der Risikofaktoren in Bezug auf den jeweiligen Subtyp gibt (Bogousslavsky, Van Melle et al. 1988; Grau, Weimar et al. 2001; Kolominsky-Rabas, Weber et al. 2001; Bejot, Caillier et al. 2008). Die vaskulären Risikofaktoren wirken systemisch auf das gesamte Gefäßsystem. Ein makroangiopathisch verursachter Schlaganfall ist daher Ausdruck einer atherosklerotischen Gefäßerkrankung, die sich als eine generalisierte Gefäßveränderung darstellt (Drouet 2002). Die wichtigsten Manifestationen einer Atherosklerose ereignen sich an den Gefäßen des Herzens, der Extremitäten - hier sind besonders die Beinarterien betroffen - und an den hirnversorgenden Arterien (Viles-Gonzalez, Fuster et al. 2004). Es liegen hohe Komorbiditätsraten zwischen diesen unterschiedlich lokalisierten Manifestationen vor (Bhatt, Steg et al. 2006). Damit einhergehend besteht ein hohes Risiko, nach einem vaskulären Ereignis ein weiteres im selben oder einem weiteren Gefäßbett zu erleiden (Lichtman, Krumholz et al. 2002; Vickrey, Rector et al. 2002; Wong and Li 2003; Ferrieres, Cambou et al. 2006; Paraskevas, Mikhailidis et al. 2007; Poredos and Jug 2007; Steg, Bhatt et al. 2007) (Lovett, Coull et al. 2004). Der Grund hierfür ist der systemische Charakter der zugrunde liegenden Gefäßveränderung, namentlich die Makroangiopathie. Bei Patienten mit einem Schlaganfall durch eine Makroangiopathie ist die Behandlung der modifizierbaren Gefäßrisikofaktoren (fett- und energiereiche Ernährung, Bewegungsmangel, hoher BMI, Zigarettenrauchen und übermäßiger Alkoholkonsum) daher von entscheidender Bedeutung, um das Risiko für weitere vaskuläre Ereignisse zu senken. Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass eine medikamentöse Verbesserung der Endothelfunktion durch Gabe eines Statins, ACE-Hemmers oder eines AT1-Blockers möglich ist (siehe unten). Da eine effektive Risikoreduktion eines erneuten kardiovaskulären Ereignisses möglich ist (Diener, Putzki et al. 2008), ist die korrekte Identifikation der Patientengruppe mit hohem kardiovaskulärem Risiko entscheidend.

Für Patienten, die einen ischämischen Schlaganfall durch Mikroangiopathie oder eine kardiale Embolie erlitten haben, liegen dagegen kaum Daten darüber vor, ob auch sie durch eine Generalisierung einer Atherosklerose ebenfalls als vaskuläre Hochrisikopatienten einzuordnen sind. Bei Bestehen einer hohen Komorbidität einer generalisierten Atherosklerose mit nicht-makroangiopathisch verursachten Schlaganfällen läge eine konsequente Sekundärprophylaxe mit Reduktion modifizierbarer vaskulärer Risikofaktoren, wie sie bei Schlaganfällen durch Makroangiopathie üblich ist, nahe.

In vorliegender Arbeit wurde untersucht, ob bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall nicht-makroangiopathischer Ursache (Mikroangiopathie oder Kardioembolismus) eine subklinische, generalisierte Atherosklerose nachweisbar ist.

Dazu wurden bei Patienten mit der Diagnose „ischämischer Schlaganfall“ (ICD10: I63 oder I64) oder „TIA“ (ICD10: G45) nicht-invasive Methoden angewandt, die Surrogatmarker für bereits subklinische Stadien einer generalisierten Atherosklerose untersuchen. Diese wurden in Bezug auf die unterschiedlichen pathogenetischen Subtypen eines ischämischen Schlaganfalls verglichen.

Surrogatmarker einer generalisierten Atherosklerose

In der vorliegenden Untersuchung wurden drei validierte, nicht-invasive Methoden zur Erfassung einer Atherosklerose angewandt: 1. Messung der flussvermittelten Vasodilatation der A. brachialis (FMD), 2. Messung der Intima-Media-Dicke der A. carotis communis (IMT) und 3. Bestimmung des Index des systolischen arteriellen Blutdrucks im Unterschenkel zu jenem im Oberarm (ABI). Die Gemeinsamkeit dieser drei Methoden, die an unterschiedlichen Orten des arteriellen Systems angewandt werden, ist, dass sie das Vorliegen einer generalisierten atherosklerotischen Gefäßerkrankung anzeigen. Neben den unterschiedlichen Gefäßlokalisationen, an denen untersucht wird, unterscheiden sich die drei Methoden außerdem darin, in welchem Stadium der Atherogenese bereits Veränderungen nachweisbar sind. Durch die FMD wird eine Funktionseinschränkung des Gefäßendothels untersucht, die schon in einem sehr frühen Stadium der Atherosklerose auftritt und damit morphologischen Gefäßveränderungen vorausgeht. Dagegen ist bei der Messung der IMT bereits ein

morphologisches Korrelat der Atherosklerose nachweisbar, ohne dass die Verdickung der Gefäßwand hämodynamische Konsequenzen haben muss oder bereits Quelle thrombembolischer Komplikationen geworden ist. Und beim ABI sind pathologische Werte erst dann zu erwarten, wenn die Atherosklerose weiter fortgeschritten und der Gefäßdurchmesser durch atherosklerotische Plaques in den Beinarterien bereits vermindert ist.

Im Folgenden sind die Prinzipien der Methoden zur Abschätzung einer Atherosklerose dargestellt.

Messung der FMD an der A. brachialis

Die flussvermittelte Vasodilatation (FMD = *flow-mediated vasodilatation*) dient der indirekten Abschätzung der Endothelfunktion durch Messung der endothelabhängigen Vasodilatation der A. brachialis. Sie untersucht Änderungen des Gefäßdurchmessers als Folge von Scherkräften (*shear stress*), die durch den Blutfluss auf die Gefäßwand einwirken. Physiologischerweise verursacht *shear stress* eine Gefäßdilataion (s.u.). Für dieses Phänomen ist die Funktionsfähigkeit des Endothels maßgeblich verantwortlich (Furchgott and Zawadzki 1980; Pohl, Holtz et al. 1986; Rubanyi, Romero et al. 1986). Das Endothel bildet die innere Oberfläche sämtlicher Blutgefäße und hat somit eine strategisch wichtige Position zwischen zirkulierendem Blut und den darunter liegenden glatten Gefäßmuskelzellen. Das Endothel ist ein großes para- und autokrines Organ, das über die Freisetzung vasoaktiver Substanzen den Blutfluss reguliert und für die Homöostase des Gefäßes sorgt. Zu den Funktionen des Endothels gehören die Modulation des Vasotonus durch die bedarfsgesteuerte Sekretion vasodilatierender oder vasokonstriktorischer Substanzen, die Steuerung der Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen und die Regulation der antithrombotischen und antiadhäsiven Eigenschaften der Gefäßwand. Ein strukturell und funktionell intaktes Endothel ist eine notwendige Voraussetzung für ein gesundes Gefäßsystem, während eine endotheliale Dysfunktion den ersten Schritt zur atherosklerotischen Gefäßkrankheit darstellt (Ross 1999). Die endotheliale Dysfunktion hat eine vermehrte Plättchenaggregation und Leukozytenadhäsion an der Gefäßwand zur Folge und geht mit einer unkontrollierten Proliferation glatter Muskelzellen einher (Nabel 1991). Außerdem bedingt die Dysfunktion eine eingeschränkte Vasodilatationsfähigkeit des Gefäßes durch eine

verminderte Ausschüttung endothelialer Vasodilatoren. Der wichtigste Vasodilatator ist das Stickstoffmonoxyd (NO) (Joannides, Haefeli et al. 1995; Meredith, Currie et al. 1996). Eine verminderte NO-Aktivität kann bei geschädigtem Endothel (Boger, Bode-Boger et al. 1996) und beim Vorliegen einer Atherosklerose (Oemar, Tschudi et al. 1998) nachgewiesen werden. Durch die FMD können indirekt Rückschlüsse auf die NO-Freisetzung im Endothel und damit auf die endotheliale Funktion gewonnen werden. Der Reiz für das Endothel, NO freizusetzen, sind Scherkräfte, die auf die Gefäßwand einwirken. Für die FMD-Messung werden diese Scherkräfte, die physiologischerweise zur Vasodilatation des Gefäßes führen, durch eine reaktive Hyperämie erzeugt. Die reaktive Hyperämie resultiert im Versuch aus einer fünfminütigen Unterversorgung des Unterarmes mit Blut, indem die A. brachialis mit einer Blutdruckmanschette soweit komprimiert wird, dass dopplersonographisch kontrolliert kein Blutfluss mehr stattfindet. Bei Wiedereröffnen der Arterie durch Entlüften der Blutdruckmanschette kommt es zu einem beschleunigten Blutfluss, der sich an der Arterienwand als *shear stress* äußert. Die Scherkräfte üben einen mechanischen Reiz aus, der senkrecht zur Richtung des Blutstromes auf die Gefäßwand wirkt. Daraufhin öffnen sich Ca^{2+} -aktivierte K^+ -Kanäle an der luminalen Endothelzellmembran und ein K^+ -Einstrom bewirkt eine Hyperpolarisation der Endothelzelle (Olesen, Clapham et al. 1988; Cooke JP 1991; Miura, Wachtel et al. 2001). Die daraufhin einströmenden Ca^{2+} -Ionen aktivieren die endotheliale NO-Synthetase (eNOS), die L-Arginin zu L-Citrullin oxidiert, wobei NO entsteht (Palmer, Ashton et al. 1988; Forstermann, Closs et al. 1994). Das freigesetzte NO aktiviert eine Guanylatzyklase-Kaskade, die in einer Relaxation der glatten Gefäßmuskelzellen mündet - das Gefäß dilatiert (Abbildung 13). Bei endothelialer Dysfunktion mit einer geringeren NO-Aktivität (s.o.) fällt die Vasodilatation entsprechend geringer aus.

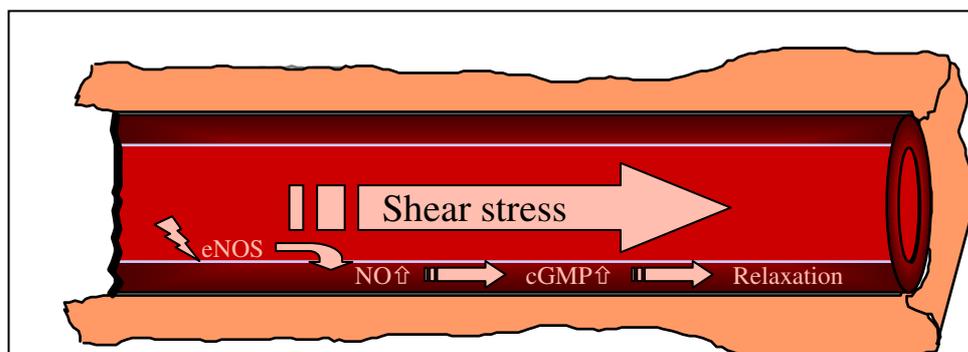


Abbildung 13: Schematische Darstellung der endothelabhängigen Vasodilatation durch shear stress

Da eine Endotheldysfunktion das Initialstadium der Atherosklerose markiert und morphologischen Gefäßwandveränderungen vorausgeht, eignet sich die Messung der FMD als Surrogatmarker einer sehr frühen, noch subklinischen Makroangiopathie.

Eine Endothelfunktionsstörung ist als initialer Schritt der Systemerkrankung Atherosklerose ebenfalls systemischer Natur (Anderson, Gerhard et al. 1995). Es kann also bei einer an der A. brachialis festgestellten Endothelfunktionsstörung durch eine verminderte FMD von einer beginnenden Atherosklerose des gesamten arteriellen Gefäßsystems ausgegangen werden. Diese Annahme ist durch Studien gut belegt. So konnten Shechter et al. eine Assoziation einer Endotheldysfunktion der A. brachialis und verschiedener Manifestationen kardiovaskulärer Erkrankungen zeigen (Shechter M, Marai I et al. 2007). Eine gestörte Endothelfunktion der A. brachialis konnte nachgewiesen werden bei Patienten mit koronarer Atherosklerose (Kaku, Mizuno et al. 1998; Zhang, Zhao et al. 2000), koronarer Endothelfunktionsstörung (Anderson, Uehata et al. 1995; Teragawa, Ueda et al. 2005), bei Patienten mit atherosklerotischen Plaques in der A. carotis (Rundek T, Hundle R et al. 2006) und bei Patienten mit pAVK (Yataco, Corretti et al. 1999).

Diese Theorien wurden gefestigt durch eine Reihe von Studien, die eine Korrelation zwischen einer pathologischen Endothelfunktion und den klassischen Risikofaktoren einer Atherosklerose wie Rauchen, Übergewicht, arteriellen Hypertonus und Hypercholesterinämie zeigten (Celermajer, Sorensen et al. 1992; Chowienczyk, Watts et al. 1992; Celermajer, Sorensen et al. 1994; Gokce, Holbrook et al. 2001; Tounian, Aggoun et al. 2001; Benjamin, Larson et al. 2004). Diese Daten unterstützen die Hypothese, dass die Messung der FMD zur Detektion eines frühen Stadiums der Atherosklerose geeignet ist. Darüber hinaus hat die Messung der FMD auch einen prognostischen Wert. So konnte ein Zusammenhang zwischen einer schlechten Endothelfunktion und dem späteren Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse gezeigt werden (Suwaidi, Hamasaki et al. 2000; Perticone, Ceravolo et al. 2001; Halcox, Schenke et al. 2002; Yeboah, Crouse et al. 2007). Der prognostische Wert ist besonders für kardiale Gefäßerkrankungen bestätigt, während zu zerebrovaskulären Ereignissen keine ausreichenden Daten vorliegen.

Bewertung/kritische Betrachtung der Methode

Da die Messung der FMD mit untersucherabhängigen Schwankungen behaftet ist, wird in den Guidelines der International Brachial Artery Reactivity Task Force für die FMD-Messung eine mehrmonatige Trainingsphase mit mindestens 100 Messungen empfohlen (Corretti, Anderson et al. 2002). Um die untersucherabhängigen Fehler in dieser Untersuchung möglichst klein zu halten, wurden sämtliche Untersuchungen dieser Arbeit von demselben Untersucher durchgeführt, der gemäß den Empfehlungen eine ausreichende Anzahl Probeuntersuchungen absolviert hat. Des Weiteren wird die flussabhängige Vasodilatation von vielen Faktoren beeinflusst: Dazu gehören Koffein (Umemura, Ueda et al. 2006) und Nikotingenuss (Motoyama, Kawano et al. 1997) oder der Verzehr besonders fetthaltiger Lebensmittel kurz vor der Messung (Vogel, Corretti et al. 1997). Aufgrund nachgewiesener Effekte des Antioxidans Vitamin C auf die Endothelfunktion (Levine, Frei et al. 1996; Motoyama, Kawano et al. 1997) wird empfohlen, auf eine Vitamin-C-Einnahme vor der Untersuchung zu verzichten. Aber auch sympathische Stimuli haben einen Einfluss auf die FMD. Daher wurden die Patienten dieser Untersuchung angehalten, mindestens sechs Stunden vor der Untersuchung auf Essen, den Konsum von Kaffee oder Zigaretten zu verzichten sowie 15 Minuten vor der Untersuchung ruhig zu liegen. Die Auswertung der B-Mode-Bilder mit Hilfe einer speziellen Software ist exakter als eine manuelle Auswertung. Bei der computergestützten Auswertung wird der Gefäßdurchmesser automatisch bestimmt (sog. Edge-Detection-Verfahren). Hierbei muss die automatische Auswertung von einem Untersucher überwacht werden, da das System Artefakte (z.B. Reflexionen in der Muskulatur, die parallel zur Gefäßwand liegen) im B-Mode-Bild als Gefäßwände fehlinterpretieren kann.

Beurteilend kann man über die Messung der FMD sagen, dass die FMD eine geeignete Methode ist, Atherosklerose bereits in einem sehr frühen Stadium mittels einer nicht-invasiven Technik untersuchen. Besonders in klinischen Studien mit hohen Fallzahlen lässt sich die FMD gut anwenden. Für den klinischen Alltag erscheint die Methode jedoch zu aufwendig. Außerdem gibt es mangels größerer Untersuchungen gefäßgesunder Probanden bisher keine validierten Referenzwerte, die die Grenze zwischen physiologischen und pathologischen FMD-Werten anzeigen.

Grundlagen der IMT-Messung der A. carotis communis

Während die FMD den Fortschritt der Atherosklerose indirekt über die Funktionseinbußen des Endothels beurteilt, misst man mit der IMT morphologische Veränderungen der Gefäßwand. Wie weiter oben beschrieben, liegt der Atherosklerose ein entzündlicher Prozess zugrunde, bei dem es zur Akkumulation von Fettzellen und Makrophagen in der Intima der Gefäßwand kommt. Dies und die Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen führen zu einer Verdickung der Intima (Ross 1999; Stary 2000). Da die Intima im Ultraschall nicht von der Media abzugrenzen ist, wird zur Quantifizierung der Intimadicke der sonographisch im B-Bild gut sichtbare Komplex aus beiden Schichten gemessen (sog. Intima-Media-Dicke, IMT). Die Verdickung des Intima-Media-Komplexes ist bereits in frühen (subklinischen) Stadien der Atherosklerose als spezifisches Doppellinienmuster sonographisch nachweisbar (Pignoli, Tremoli et al. 1986; Bonithon-Kopp, Touboul et al. 1996; Zureik, Ducimetiere et al. 2000; Magyar, Szikszai et al. 2003). Dabei stimmt die sonographisch bestimmte IMT (gemessen an der sondenfernen Gefäßwand) mit der histologisch gemessenen, realen Intimadicke gut überein (Wong and Edelstein 1993; Montauban van Swijndregt, The et al. 1996). In Studien und in der klinischen Routine wird üblicherweise die IMT der A. carotis communis gemessen, da dieses Gefäß aufgrund der oberflächlichen Lage gut mit Ultraschall zu erreichen ist, das Gefäß über einen ausreichend langen Abschnitt parallel zur Hautoberfläche verläuft und viele Validierungsstudien der IMT-Messung an diesem Gefäß durchgeführt wurden. Eine IMT $\geq 1,0$ mm gilt als pathologisch verdickt. Eine pathologisch verdickte IMT ist mit einem mehr als zweifach erhöhten Risiko für akute koronare Ereignisse assoziiert (Salonen and Salonen 1991). In derselben Studie konnte auch gezeigt werden, dass jede weitere Verdickung um 1 mm das Risiko wiederum etwa verdoppelt. Es wurde vielfach gezeigt, dass eine verdickte IMT mit systemischen Manifestationen einer atherosklerotischen Gefäßerkrankung assoziiert ist, so dass davon ausgegangen werden kann, dass eine verdickte IMT eine generalisierte Atherosklerose widerspiegelt (Bots, Hofman et al. 1994; Burke, Evans et al. 1995; Crouse, Craven et al. 1995; Bots, Hofman et al. 1996; Allan, Mowbray et al. 1997). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass das Vorliegen einer verdickten IMT ein Prädiktor für das Auftreten späterer kardiovaskulärer Ereignisse darstellt (O'Leary, Polak et al. 1992; Bots, Hoes et al. 1997; Chambless, Heiss et al. 1997; O'Leary, Polak et al. 1999). Der prädiktive Wert der IMT-Messung gilt für ältere und für jüngere Individuen

gleichermaßen (Davis, Dawson et al. 2001; Lorenz, von Kegler et al. 2006) und gilt sogar bei Patienten mit bereits manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Dijk, van der Graaf et al. 2006; Kitagawa, Hougaku et al. 2007). Der verdickten IMT kommt prognostisch eine ähnliche Bedeutung zu wie die Erfassung der „klassischen“ Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. Dies konnte in Studien gezeigt werden, die eine Assoziation zwischen den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und der IMT-Verdickung nachwiesen (Heiss, Sharrett et al. 1991; Davis, Dawson et al. 2001). Einen besonders hohen prognostischen Wert hat eine IMT-Erhöhung für das Risiko ischämischer Schlaganfälle (Chambless, Folsom et al. 2000; Hollander, Hak et al. 2003; Dijk, van der Graaf et al. 2006).

Bewertung/kritische Betrachtung der Methode

Die Messung der IMT ist eine sehr gute Methode, um eine generalisierte Atherosklerose nachzuweisen und um Aussagen über die Krankheitsprogression zu machen. Sie ist nicht-invasiv, schnell und einfach durchzuführen und kaum untersucherabhängig. Außerdem ist sie kosteneffektiv. Anderen nicht-invasiven bildgebenden Verfahren (z.B. MR-/ CT-Angiographie) ist die IMT-Bestimmung insbesondere in der Diagnostik früher Stadien der Atherosklerose klar überlegen. Das liegt unter anderem an einer Arterienverengung, die in der Frühphase der Atherosklerose auftritt. Dadurch wird die beginnende, durch die Wandverdickung bedingte, Lumeneinengung zunächst kompensiert. Die radiologisch nachweisbare Lumeneinengung ist somit zeitlich erst nach der mittels Ultraschall messbaren Wandverdickung zu erkennen (Glagov, Weisenberg et al. 1987; Steinke, Els et al. 1994; Polak, Kronmal et al. 1996; Labropoulos, Zarge et al. 1998). Die Messung der IMT ist sehr gut reproduzierbar (Riley, Barnes et al. 1992; Sankatsing, de Groot et al. 2005) und sehr reliabel (Espeland, Craven et al. 1996). Allerdings nimmt die Reproduzierbarkeit der Messungen mit zunehmender IMT-Erhöhung ab (Stensland-Bugge, Bonna et al. 1997).

Grundlagen der ABI-Messung

Die Bestimmung des ABI (*ankle-brachial-index* = Knöchel-Arm-Index) dient der Abschätzung einer Atherosklerose der unteren Extremität, die als pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit) bezeichnet wird. Die morphologischen Gefäßveränderungen im Rahmen der Atherosklerose haben zu diesem Zeitpunkt bereits

eine hämodynamische Konsequenz; so kommt es poststenotisch zu einer Erniedrigung des Blutdrucks gegenüber dem systemischen Blutdruck (gemessen an der oberen Extremität) (Yao, Hobbs et al. 1969). Mittels eines Indexes aus dem systolischen Blutdruck der unteren Extremität gegenüber dem der oberen Extremität wird die Differenz dieser Werte quantifiziert. Als physiologisch gilt ein ABI zwischen 0,9 und 1,4, während ein ABI außerhalb dieser Grenzen auf eine pAVK hinweist (Resnick, Lindsay et al. 2004). Es konnte gezeigt werden, dass ein erniedrigter ABI als Ausdruck einer Atherosklerose der unteren Extremität mit Atherosklerose an anderen Lokalisationen assoziiert ist (Schroll and Munck 1981; Zheng ZJ, Sharrett AR et al. 1997; Fowkes, Low et al. 2006). So konnten vermehrt atherosklerotische Veränderungen der Koronararterien und hirnversorgenden Arterien bei Patienten mit erniedrigtem ABI-Wert festgestellt werden (Newman, Siscovick et al. 1993; McDermott, Liu et al. 2005; Poredos and Jug 2007). Diese Untersuchungen legen nahe, dass sich der ABI als ein Surrogatmarker für eine generalisierte Atherosklerose eignet. Der hohe prädiktive Wert eines erniedrigten ABI-Wertes bezüglich eines erhöhten Risikos für weitere kardiovaskuläre Erkrankungen und einer erhöhten Mortalität konnte in zahlreichen Studien belegt werden (McKenna, Wolfson et al. 1991; Criqui, Langer et al. 1992; Leng, Fowkes et al. 1996; Violi, Criqui et al. 1996; Newman, Shemanski et al. 1999; Heald, Fowkes et al. 2006). In einigen Studien wurde speziell eine Assoziation eines niedrigen ABI-Wertes mit einem ischämischen Schlaganfall oder einer TIA gezeigt (Tsai, Folsom et al. 2001; Murabito, Evans et al. 2003; Nakano T, Ohkuma H et al. 2004).

Bewertung/kritische Betrachtung der Methode

Die Messung des ABI ist eine einfache, nicht-invasive Methode zur Diagnose einer pAVK und zur Risikostratifizierung von Patienten bezüglich ihres kardiovaskulären Risikos. Die Methode gilt als sehr gut reproduzierbar und hoch reliabel (Fowkes, Housley et al. 1988; Holland-Letz, Endres et al. 2007). Falsch hohe ABI-Werte können gemessen werden, wenn die Beinarterien aufgrund ausgeprägter Kalzifizierungen nicht mehr dem Blutdruck entsprechend komprimiert werden (Weitz, Byrne et al. 1996; Stein, Hriljac et al. 2006). Aus diesem Grund betrachtet man auch Werte über 1,4 als atherosklerosebedingt pathologisch (Resnick, Lindsay et al. 2004).

Zur Bestimmung des ABI wird der Blutdruck der oberen Extremität als Referenz für den systemischen Blutdruck genommen. In seltenen Fällen kann eine arterielle Verschlusskrankheit an den Armarterien zu einem falschen Wert führen (Mohler 2003).

Ausprägung der Surrogatmarkern einer generalisierten Atherosklerose bei unterschiedlichen Subtypen eines ischämischen Schlaganfalls

Die Ergebnisse der nicht-invasiven Messungen von Surrogatmarkern einer Atherosklerose in dieser Dissertationsarbeit zeigen, dass bei allen drei pathogenetischen Subtypen eines ischämischen Schlaganfalls Zeichen einer generalisierten Atherosklerose nachgewiesen werden können. Die Ausprägung der Surrogatmarker einer Atherosklerose war bei Mikroangiopathie (SAO) und Makroangiopathie (LAA) stärker als bei kardialer Embolie (CE).

Bei der Messung der Endothelfunktion zeigte sich eine signifikante Verschlechterung der Endothelfunktion bei Schlaganfallpatienten der Gruppen SAO und LAA gegenüber der Gruppe CE. Bei der Gruppe SAO waren die Werte für die FMD insgesamt noch schlechter als für die Gruppe LAA. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Chen et al., die Endothelfunktionsstörungen bei allen Schlaganfall-Subtypen mit der stärksten Ausprägung bei lakunären Hirninfarkten feststellten (Chen, Wang et al. 2006). Ausgeprägte Endotheldysfunktionen konnten auch Pretnar-Oblak et al. bei Patienten mit Schlaganfall bei SAO gegenüber einer Kontrollgruppe mit ähnlichen Risikofaktoren nachweisen (Pretnar-Oblak, Sabovic et al. 2006). Chlumský et al. fanden ebenso wie wir eine bessere Endothelfunktion bei kardiogen-embolisch verursachten Schlaganfällen als bei ischämischen Schlaganfällen anderer Ätiologien (Chlumský, J. et al. 2005). Die Anzahl der Studien, die die Endothelfunktion bei unterschiedlichen pathogenetischen Subtypen eines ischämischen Schlaganfalls untersuchen, ist noch gering. Die bisherigen Beobachtungen zeigen, dass nicht nur bei Schlaganfällen durch Makroangiopathie sondern insbesondere auch bei mikroangiopathisch verursachten Schlaganfällen eine Endotheldysfunktion nachweisbar ist und somit eine generalisierte Atherosklerose in einem frühen Stadium vorliegen kann.

Die Messungen der IMT in vorliegender Untersuchung ergaben zwischen den Schlaganfall-Subtypen keine signifikanten Unterschiede der mittleren IMT. Jedoch

zeigten sich signifikante Unterschiede für die Häufigkeit pathologischer IMT-Werte ($\geq 1,0$ mm). Während unter den Patienten mit SAO über 90% und bei Patienten mit LAA über 80% einen pathologischen IMT-Wert aufwiesen, wurde bei der Gruppe CE nur bei gut 60% eine pathologische IMT-Erhöhung gemessen. Bei allen Schlaganfall-Subtypen konnte eine Assoziation mit pathologischen IMT-Werten ($\geq 1,0$ mm) beobachtet werden. Der Zusammenhang zwischen einer erhöhten IMT und dem Auftreten zerebrovaskulärer Ereignisse konnte bereits in diversen Studien festgestellt werden (Bots, Hoes et al. 1997; O'Leary, Polak et al. 1999; Chambless, Folsom et al. 2000; Lorenz, von Kegler et al. 2006). Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen zeigte eine Studie von Touboul et al. eine Assoziation höherer IMT-Werte mit den Schlaganfall-Subtypen LAA und SAO, wobei erstgenannte (LAA) geringfügig höhere Werte aufwiesen (Touboul, Elbaz et al. 2000). Nagai et al. wiesen bei Patienten mit LAA und SAO gegenüber Patienten ohne Schlaganfall signifikant höhere IMT-Werte nach, während bei Schlaganfällen anderer Ursachen (inklusive CE) keine signifikanten Unterschiede zu Nicht-Schlaganfallpatienten vorlagen (Nagai, Kitagawa et al. 2002). In unseren Daten zeigte sich ein Trend zu besonders dicken Intima-Media-Komplexen bei Patienten mit SAO. Demgegenüber fanden Cupini et al. bei lakunären Infarkten niedrigere IMT-Werte als bei Patienten mit nicht-lakunären Infarkten (Cupini, Pasqualetti et al. 2002). Dies könnte mit den unterschiedlichen Basisdaten der untersuchten Patienten zu erklären sein. Es ist bekannt, dass die IMT mit zunehmendem Lebensalter ebenfalls zunimmt (Rembold, Ayers et al. 2003). Bei unseren Daten ist das Durchschnittsalter der Patienten mit mikroangiopathischen Schlaganfällen und im Durchschnitt höheren IMT-Werten höher als bei den anderen Schlaganfall-Subtyp-Gruppen. Bei Cupini et al. ist dies genau umgekehrt. Hier ist sowohl die IMT (mittlere IMT 0,91 mm) als auch das Lebensalter (mittleres Alter 68,4 Jahre) bei Patienten mit lakunärem Schlaganfall im Durchschnitt geringer als bei Patienten mit nicht-lakunärem Schlaganfall (mittlere IMT 1,04 mm, mittleres Alter 70,3 Jahre). Und noch ein weiterer Aspekt könnte die unterschiedlichen Ergebnisse erklären. Ein arterieller Hypertonus ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung einer Atherosklerose und damit einhergehend einer Verdickung der IMT (Bots, Hofman et al. 1993; Suurkula, Agewall et al. 1994). Bei Cupini et al. ist ein arterieller Hypertonus häufiger in der Gruppe der nicht-lakunären Infarkte (67,9%) mit den höheren IMT-Werten vertreten als bei lakunären Infarkten (61,5%). In unserer Patientengruppe war ein arterieller Hypertonus häufiger bei den Patienten mit SAO vorhanden. Zu einem ähnlichen Ergebnis wie

Cupini et al. kamen Pruissen et al., die Patienten mit SAO und LAA miteinander verglichen und für die Gruppe SAO kleinere IMT-Werte (mittlere IMT 0,92mm) gegenüber LAA (mittlere IMT 1,08 mm) fanden (Pruissen, Gerritsen et al. 2007). Auch hier könnte die unterschiedliche Altersstruktur (SAO 58,2 Jahre vs. LAA 63,0 Jahre) eine mögliche Erklärung sein. Anders ist hier allerdings die Rate der Patienten mit arteriellem Hypertonus verteilt (SAO 69% vs. LAA 58,2%).

Die Bestimmung des ABI ergab für die Gruppe der mikroangiopathisch verursachten Schlaganfälle deutlich schlechtere Werte als für die Gruppe der makroangiopathischen Schlaganfälle und kardiogen-embolischen Schlaganfälle, die weniger häufig pathologische ABI-Werte ($<0,9$) aufwiesen. Bei der Gruppe der SAO war der Anteil derer mit pathologischen ABI und damit einer pAVK wesentlich höher als in den anderen Gruppen. In der Literatur finden sich bis jetzt keine Studien, die explizit ABI-Werte zwischen unterschiedlichen Schlaganfall-Subtypen untersuchen. In der SCALA-Studie (Weimar, Goertler et al. 2007), die den Nutzen pathologischer ABI-Werte zur Risikostratifizierung bei Schlaganfall-Patienten untersucht, finden sich bei 50,8 % der Patienten ein $ABI \leq 0,9$. Dies ist vergleichbar mit unseren Daten, wenn man die Grenze für pathologische Werte hier ebenfalls bei $\leq 0,9$ anlegt ($ABI < 0,9$ bei 30,8% vs. $ABI \leq 0,9$ bei 55,1%). In der SCALA-Studie finden sich keine Angaben zur Häufigkeit pathologischer ABI-Werte bei den unterschiedlichen Schlaganfall-Subtypen.

Die Ergebnisse der Messungen von IMT, ABI und FMD waren jeweils signifikant miteinander korreliert. Je höher die IMT, desto niedriger waren die FMD und der ABI, während eine niedrige FMD mit einem niedrigen ABI assoziiert war. Diese Zusammenhänge zwischen Surrogatmarkern der Atherosklerose wurden schon in früheren Studien beschrieben: Zwischen der IMT und dem ABI wurde eine inverse Korrelation nachgewiesen (Bots, Hofman et al. 1994; Allan, Mowbray et al. 1997). Ebenso zeigten sich IMT und FMD in inversem Verhältnis zueinander (Hashimoto, Eto et al. 1999; Juonala, Viikari et al. 2004; Campuzano, Moya et al. 2006). Eine Studie beschrieb eine Assoziation aller drei Surrogatmarker miteinander (Kobayashi, Akishita et al. 2004). Die Korrelation der Surrogatmarker untereinander unterstreicht zum einen den systemischen Charakter der atherosklerotischen Gefäßkrankheit, da die verschiedenen Surrogatmarker an unterschiedlichen arteriellen Lokalisationen gemessen

werden. Zum anderen gibt es Hinweise darauf, dass es bei Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall zur Diagnostik einer eventuell noch subklinischen generalisierten Atherosklerose ausreicht, nur einen Surrogatmarker, z.B. die IMT-Messung anzuwenden.

Gegenstand dieser Arbeit war es nicht, bestimmte Gefäßrisikofaktoren in Bezug auf die Surrogatmarker einer Atherosklerose zu untersuchen. Der Vollständigkeit halber sei jedoch erwähnt, dass es signifikante Unterschiede in der Ausprägung der Surrogatmarker bei unterschiedlichen Gefäßrisikofaktoren gibt. So zeigte sich bei Rauchern ein erniedrigter ABI gegenüber Nichtrauchern, bei Patienten mit einem arteriellen Hypertonus konnten schlechtere IMT- und FMD-Werte gemessen werden als bei normotonen Patienten, bei Diabetes mellitus-Patienten konnten geringfügig höhere ABI-Werte gemessen werden als bei jenen ohne Diabetes mellitus und das Vorliegen eines vorangegangenen ischämischen Schlaganfalls war mit erhöhten IMT-Werten assoziiert. Diese Ergebnisse machen deutlich, welche Bedeutung modifizierbare Risikofaktoren in der Pathogenese der Atherosklerose haben. Sie sind ein entscheidender therapeutischer Angriffspunkt.

Schlussfolgerung

Die hier vorliegenden Daten zeigen, dass mittels der Surrogatmarker für eine generalisierte Atherosklerose diese nicht nur bei Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall durch Makroangiopathie nachgewiesen wurde, sondern dass insbesondere auch Patienten mit einem Schlaganfall durch Mikroangiopathie häufig von einer ausgeprägten generalisierten Atherosklerose betroffen sind. Diese Patienten sind daher ebenso wie jene, die einen makroangiopathischen Schlaganfall erlitten haben, als Hochrisikopatienten für ein erneutes zerebro- oder kardiovaskuläres Ereignis einzustufen.

Für die Praxis bedeutet dies, dass auch bei Patienten mit einem nicht-makroangiopathischen Schlaganfall eine ausführliche Gefäßdiagnostik mittels Surrogatmarkern einer vielleicht noch subklinischen generalisierten Atherosklerose betrieben werden muss. Dazu gehört maßgeblich eine neurosonographische Untersuchung der hirnversorgenden Arterien mit Bestimmung der IMT an der A. carotis

communis. Besonders bei Patienten mit einem klinischen lakunären Syndrom und einer in der Bildgebung dazu passenden lakunären Läsion darf nicht auf weitere Gefäßdiagnostik verzichtet werden. Es sollte bei jedem Patienten mit dem Verdacht auf einen ischämischen Schlaganfall eine ausführliche neurosonographische Untersuchung zur Detektion makroangiopathischer Gefäßveränderungen oder subklinischer Stadien einer Atherosklerose mittels Bestimmung der IMT erfolgen. Ergänzend kann einfach und nicht-invasiv die Berechnung des ABI zum Nachweis einer pAVK erfolgen und, wie oben aufgezeigt, als Surrogatmarker einer generalisierten Atherosklerose und zur Risikostratifizierung dienen. Das Vorliegen eines pathologischen ABI-Wertes ist mit einem schlechteren Outcome nach ischämischem Schlaganfall verbunden (Agnelli, Cimminiello et al. 2006). Mithilfe dieser beiden gut validierten Surrogatmarker einer generalisierten Atherosklerose können zuverlässig bereits frühe Stadien dieser Gefäßerkrankung diagnostiziert werden und zur Risikostratifizierung von Schlaganfall-Patienten sämtlicher pathogenetischer Subtyp-Gruppen dienen. Die Untersuchung der Endothelfunktion mittels FMD ist im klinischen Alltag wenig praktikabel, da sie relativ zeitaufwendig ist und bei nicht-standardisierten Bedingungen hohen intraindividuellen Schwankungen unterlegen und somit nicht objektivierbar ist.

Eine Kombination aus IMT-Messung und ABI-Bestimmung erscheint geeignet, unter Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall diejenigen herauszufiltern, bei denen ein hohes Risiko eines erneuten vaskulären Ereignisses besteht. Um dieses Risiko effektiv zu verringern, muss eine Optimierung des individuellen vaskulären Risikoprofils erfolgen (Diener, Putzki et al. 2008). Dazu gehört etwa eine konsequente medikamentöse Einstellung eines arteriellen Hypertonus sowie eines Diabetes mellitus, der Einsatz von Statinen bei Hypercholesterinämie und Thrombozytenfunktionshemmern (z.B. Acetylsalicylsäure) zur Sekundärprophylaxe. Daneben sollte auf Zigaretten und einen übermäßigen Alkoholkonsum verzichtet werden sowie regelmäßige körperliche Ertüchtigung stattfinden. Bei erhöhtem BMI sollte das Körpergewicht reduziert werden. Es ist also von großer prognostischer Bedeutung, Patienten mit einem erhöhten vaskulären Risiko zu identifizieren und entsprechend zu beraten und zu behandeln.

Neben therapeutischen Maßnahmen, die endothelschädigende und damit atherosklerosebegünstigende Faktoren vermindern, hat sich in den letzten Jahren der

Einsatz von Medikamenten etabliert, die einen positiven Effekt auf die Endothelfunktion zu haben scheinen. Sie wirken sowohl protektiv für eine weitere Schädigung als auch reversibel auf eine bisherige Schädigung. Diese endothelverbessernde Wirkung wurde für Statine (O'Driscoll, Green et al. 1997; Simons, Sullivan et al. 1998; Bonetti, Lerman et al. 2003; Strey, Young et al. 2006), ACE-Hemmer (Mancini, Henry et al. 1996; O'Driscoll, Green et al. 1999; Prasad, Narayanan et al. 2000; Yavuz, Koç et al. 2003) und AT1-Rezeptor-Blocker (Cheetham, O'Driscoll et al. 2001; Yavuz, Koç et al. 2003) in Studien belegt. Dies spricht für die Bevorzugung dieser Substanzen bei Patienten mit nachweislich vorliegender Makroangiopathie, deren initialer Schritt, wie oben ausführlich erläutert, eine gestörte Endothelfunktion darstellt.

Zusammenfassung

Die flussvermittelte Vasodilatation (FMD), die Intima-Media-Dicke (IMT) und der Knöchel-Arm-Index (ABI) sind gut validierte Surrogatmarker einer generalisierten Atherosklerose. In vorliegender Dissertation wurde untersucht, ob bei Patienten mit verschiedenen pathogenetischen Subtypen eines ischämischen Schlaganfalls Unterschiede im Vorkommen und der Ausprägung einer generalisierten Atherosklerose bestehen. Dazu wurden diese drei Methoden bei 143 Patienten mit der Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls oder einer transitorisch ischämischen Attacke angewandt, denen gemäß der TOAST-Kriterien eine ätiopathogenetische Schlaganfall-Subtyp-Gruppe Makroangiopathie (LAA), Kardioembolismus (CE) oder Mikroangiopathie (SAO) zugeordnet werden konnte.

Die FMD [%] war in den Gruppen LAA ($6,31 \pm 3,65$; $p=0,006$) und SAO ($5,81 \pm 4,74$; $p=0,003$) jeweils hochsignifikant niedriger als in der Gruppe CE ($9,67 \pm 6,49$). Die mittlere IMT ($1,34 \pm 0,51$ mm) war in den drei Schlaganfall-Subtyp-Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Eine pathologisch erhöhte IMT ($\geq 1,0$ mm) fand sich bei 79,4% aller Patienten. In den Gruppen LAA ($p=0,02$) und SAO ($p=0,04$) war die Rate von Patienten mit einer pathologisch erhöhten IMT jeweils signifikant höher als in der Gruppe CE. Der ABI war in der Gruppe SAO ($0,86 \pm 0,21$) signifikant niedriger als in der Gruppe CE ($1,03 \pm 0,14$; $p=0,024$). In der Gruppe LAA ($0,94 \pm 0,18$) war der ABI nicht signifikant verschieden von den Gruppen SAO und CE. Insgesamt fand sich bei 30,8% der Patienten ein pathologisch erniedrigter ABI ($< 0,9$).

Die Ergebnisse zeigen, dass sowohl bei dem pathogenetischen Subtyp LAA als auch bei den Subtypen CE und SAO häufig eine generalisierte Atherosklerose vorkommt, bei den Subtypen LAA und SAO häufiger und ausgeprägter als bei dem Subtyp CE. Es sollte also nicht nur bei Patienten mit makroangiopathisch verursachtem Schlaganfall an die Koexistenz einer generalisierten Makroangiopathie gedacht werden, sondern insbesondere auch bei Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall auf dem Boden einer Mikroangiopathie. Durch den Einsatz von Surrogatmarkern für das Vorliegen einer generalisierten Atherosklerose können Patienten mit erhöhtem Risiko für ein erneutes makroangiopathisch verursachtes, kardiovaskuläres Ereignis identifiziert und entsprechend behandelt werden.

Literatur

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

Agnelli, G., C. Cimminiello, G. Meneghetti and S. Urbinati (2006). "Low ankle-brachial-index predicts an adverse 1-year outcome after acute coronary and cerebrovascular events." Journal of Thrombosis and Haemostasis **4**(12): 2599-2606.

Allan, P. L., P. I. Mowbray, A. J. Lee and F. G. R. Fowkes (1997). "Relationship Between Carotid Intima-Media Thickness and Symptomatic and Asymptomatic Peripheral Arterial Disease: The Edinburgh Artery Study." Stroke **28**(2): 348-353.

Anderson, T. J., M. D. Gerhard, I. T. Meredith, F. Charbonneau, D. Delagrang, M. A. Creager, A. P. Selwyn and P. Ganz (1995). "Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis." The American Journal of Cardiology **75**(6, Supplement 1): 71B-74B.

Anderson, T. J., A. Uehata, M. D. Gerhard, I. T. Meredith, S. Knab, D. Delagrang, E. H. Lieberman, P. Ganz, M. A. Creager and A. C. Yeung (1995). "Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations." J Am Coll Cardiol **26**(5): 1235-1241.

Bejot, Y., M. Caillier, D. Ben Salem, G. Couvreur, O. Rouaud, G. V. Osseby, J. Durier, C. Marie, T. Moreau and M. Giroud (2008). "Ischaemic stroke subtypes and associated risk factors: a French population based study." J Neurol Neurosurg Psychiatry **79**(12): 1344-1348.

Benjamin, E. J., M. G. Larson, M. J. Keyes, G. F. Mitchell, R. S. Vasan, J. F. Keaney, Jr., B. T. Lehman, S. Fan, E. Osypiuk and J. A. Vita (2004). "Clinical Correlates and

Heritability of Flow-Mediated Dilation in the Community: The Framingham Heart Study." Circulation **109**(5): 613-619.

Berlit, P. (2001). Internistische Ursachen zerebrovaskulärer Erkrankungen. Der Schlaganfall. Pathogenese, Klinik, Diagnostik und Therapie akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. A. Hartmann and W. Heiss. Darmstadt, Steinkopff Verlag: 61-88.

Bhatt, D. L., P. G. Steg, E. M. Ohman, A. T. Hirsch, Y. Ikeda, J.-L. Mas, S. Goto, C.-S. Liao, A. J. Richard, J. Rother, P. W. F. Wilson and R. R. I. for the (2006). "International Prevalence, Recognition, and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in Outpatients With Atherothrombosis." JAMA **295**(2): 180-189.

Boger, R. H., S. M. Bode-Boger and J. C. Frolich (1996). "The -arginine--nitric oxide pathway: role in atherosclerosis and therapeutic implications." Atherosclerosis **127**(1): 1-11.

Bogousslavsky, J., G. Van Melle and F. Regli (1988). "The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke." Stroke **19**(9): 1083-1092.

Bonetti, P. O., L. O. Lerman, C. Napoli and A. Lerman (2003). "Statin effects beyond lipid lowering--are they clinically relevant?" Eur Heart J **24**(3): 225-248.

Bonithon-Kopp, C., P.-J. Touboul, C. Berr, C. Leroux, F. Mainard, D. Courbon and P. Ducimetiere (1996). "Relation of Intima-Media Thickness to Atherosclerotic Plaques in Carotid Arteries : The Vascular Aging (EVA) Study." Arterioscler Thromb Vasc Biol **16**(2): 310-316.

Bots, M., A. Hofman, A. de Bruyn, P. de Jong and D. Grobbee (1993). "Isolated systolic hypertension and vessel wall thickness of the carotid artery. The Rotterdam Elderly Study." Arterioscler Thromb Vasc Biol **13**(1): 64.

Bots, M. L., A. W. Hoes, P. J. Koudstaal, A. Hofman and D. E. Grobbee (1997). "Common Carotid Intima-Media Thickness and Risk of Stroke and Myocardial Infarction : The Rotterdam Study." Circulation **96**(5): 1432-1437.

Bots, M. L., A. Hofman, P. T. V. M. De Jong and D. E. Grobbee (1996). "Common carotid intima-media thickness as an indicator of atherosclerosis at other sites of the carotid artery the Rotterdam Study." Annals of Epidemiology **6**(2): 147-153.

Bots, M. L., A. Hofman and D. E. Grobbee (1994). "Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. The Rotterdam Study." Arterioscler Thromb **14**: 1885-1891.

Burke, G. L., G. W. Evans, W. A. Riley, A. R. Sharrett, G. Howard, R. W. Barnes, W. Rosamond, R. S. Crow, P. M. Rautaharju and G. Heiss (1995). "Arterial Wall Thickness Is Associated With Prevalent Cardiovascular Disease in Middle-Aged Adults : The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study." Stroke **26**(3): 386-391.

Campuzano, R., J. Moya, A. García-Lledó, J. Tomas, S. Ruiz, A. Megías, J. Balaguer and E. Asín (2006). "Endothelial dysfunction, intima-media thickness and coronary reserve in relation to risk factors and Framingham score in patients without clinical atherosclerosis." J Hypertens **24**(8): 1581-8.

Celermajer, D. S., K. E. Sorensen, C. Bull, J. Robinson and J. E. Deanfield (1994). "Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction." J Am Coll Cardiol **24**(6): 1468-1474.

Celermajer, D. S., K. E. Sorensen, V. M. Gooch, Miller, I. D. Sullivan, J. K. Lloyd, J. E. Deanfield and D. J. Spiegelhalter (1992). "Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis." The Lancet **340**(8828): 1111-1115.

Celermajer, D. S., K. E. Sorensen, V. M. Gooch, D. J. Spiegelhalter, O. I. Miller, I. D. Sullivan, J. K. Lloyd and J. E. Deanfield (1992). "Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis." Lancet **340**(8828): 1111-5.

Chambless, L. E., A. R. Folsom, L. X. Clegg, A. R. Sharrett, E. Shahar, F. J. Nieto, W. D. Rosamond and G. Evans (2000). "Carotid Wall Thickness is Predictive of Incident Clinical Stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study." Am. J. Epidemiol. **151**(5): 478-487.

Chambless, L. E., G. Heiss, A. R. Folsom, W. Rosamond, M. Szklo, A. R. Sharrett and L. X. Clegg (1997). "Association of Coronary Heart Disease Incidence with Carotid Arterial Wall Thickness and Major Risk Factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993." Am. J. Epidemiol. **146**(6): 483-494.

Cheetham, C., G. O'Driscoll, K. Stanton, R. Taylor and D. Green (2001). "Losartan, an angiotensin type I receptor antagonist, improves conduit vessel endothelial function in Type II diabetes." Clin. Sci. **100**(1): 13-17.

Chen, P. L., P. Y. Wang, W. H. Sheu, Y. T. Chen, Y. P. Ho, H. H. Hu and H. Y. Hsu (2006). "Changes of brachial flow-mediated vasodilation in different ischemic stroke subtypes." Neurology **67**(6): 1056-1058.

Chlumský, J., Charv and J. t (2005). "Endothelial Dysfunction, Distensibility and Intima-media Thickness and Aetiology of Stroke." The Journal of International Medical Research **33**: 555-561.

Chowienczyk, P. J., G. F. Watts, J. R. Cockcroft and J. M. Ritter (1992). "Impaired endothelium-dependent vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolaemia." The Lancet **340**(8833): 1430-1432.

Cooke JP, R. E. J., Andon NA, Loscalzo J, Dzau VJ. (1991). "Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator." J Clin Invest. **88**(5): 1663-71.

Corretti, M. C., T. J. Anderson, E. J. Benjamin, D. Celermajer, F. Charbonneau, M. A. Creager, J. Deanfield, H. Drexler, M. Gerhard-Herman, D. Herrington, P. Vallance, J. Vita and R. Vogel (2002). "Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the

International Brachial Artery Reactivity Task Force." J Am Coll Cardiol **39**(2): 257-265.

Corretti, M. C., G. D. Plotnick and R. A. Vogel (1995). "Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound." Am J Physiol Heart Circ Physiol **268**(4): H1397-1404.

Criqui, M., R. Langer, A. Fronek, H. Feigelson, M. Klauber, T. McCann and B. D (1992). "Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease." N Engl J Med **326**(6): 381-6.

Crouse, J. r., T. Craven, A. Hagaman and M. Bond (1995). "Association of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery." Circulation **92**(5): 1141-7.

Cupini, L. M., P. Pasqualetti, M. Diomedi, F. Vernieri, M. Silvestrini, B. Rizzato, F. Ferrante and G. Bernardi (2002). "Carotid Artery Intima-Media Thickness and Lacunar Versus Nonlacunar Infarcts." Stroke **33**(3): 689-694.

Davis, P. H., J. D. Dawson, W. A. Riley and R. M. Lauer (2001). "Carotid Intimal-Medial Thickness Is Related to Cardiovascular Risk Factors Measured From Childhood Through Middle Age: The Muscatine Study." Circulation **104**(23): 2815-2819.

Delorme, S. and J. Debus (2005). Sonographie. Stuttgart, Thieme.

Diener, H. C., N. Putzki, P. Berlit, G. Deuschl, C. Elger, R. Gold, W. Hacke, A. Hufschmidt, H. Mattle, U. Meier, W. H. Oertel, H. Reichmann, E. Schmutzhard, C. W. Wallesch and M. Weller (2008). Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. Stuttgart, Thieme Verlag.

Dijk, J. M., Y. van der Graaf, M. L. Bots, D. E. Grobbee, A. Algra and S. s. g. on behalf of the (2006). "Carotid intima-media thickness and the risk of new vascular events in patients with manifest atherosclerotic disease: the SMART study." Eur Heart J **27**(16): 1971-1978.

Drouet, L. (2002). "Atherothrombosis is a systemic disease." Cerebrovasc Dis **13**(Suppl. 1): 1-6.

Espeland, M. A., T. E. Craven, W. A. Riley, J. Corson, A. Romont and C. D. Furberg (1996). "Reliability of Longitudinal Ultrasonographic Measurements of Carotid Intimal-Medial Thicknesses." Stroke **27**(3): 480-485.

Fassbender, K., T. Bertsch, O. Mielke, F. Muhlhauser and M. Hennerici (1999). "Adhesion Molecules in Cerebrovascular Diseases : Evidence for an Inflammatory Endothelial Activation in Cerebral Large- and Small-Vessel Disease." Stroke **30**(8): 1647-1650.

Fasseas, P., E. S. Brilakis, B. Leybishkis, M. Cohen, A. B. Sokil, N. Wolf, R. L. Dorn, A. Roberts and W. VanDecker (2002). "Association of Carotid Artery Intima-Media Thickness with Complex Aortic Atherosclerosis in Patients with Recent Stroke." Angiology **53**(2): 185-189.

Feinberg, W., J. Blackshear, A. Laupacis, R. Kronmal and H. RG. (1995). "Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications." Arch Intern Med **155**(5): 469-73.

Ferrieres, J., J.-P. Cambou, J.-L. Gayet, M.-A. Herrmann and A. Leizorovicz (2006). "Prognosis of patients with atherothrombotic disease: A prospective survey in a non-hospital setting." International Journal of Cardiology **112**(3): 302-307.

Fisher, C. M. (1965). "Lacunes: Small, deep cerebral infarcts." Neurology **15**(8): 774-.

Fisher, C. M. (1968). "The arterial lesions underlying lacunes." Acta Neuropathol (Berl) **12**(1): 1-15.

Fisher, C. M. (1982). "Lacunar strokes and infarcts: a review." Neurology **32**(8): 871-6.

Forstermann, U., E. I. Closs, J. S. Pollock, M. Nakane, P. Schwarz, I. Gath and H. Kleinert (1994). "Nitric oxide synthase isozymes. Characterization, purification, molecular cloning, and functions." Hypertension **23**(6): 1121-1131.

Fowkes, F. G., E. Housley, C. C. Macintyre, R. J. Prescott and C. V. Ruckley (1988). "Variability of ankle and brachial systolic pressures in the measurement of atherosclerotic peripheral arterial disease." J Epidemiol Community Health **42**(2): 128-133.

Fowkes, F. G. R., L.-P. Low, S. Tuta, J. Kozak and A. I. on behalf of the (2006). "Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study." Eur Heart J **27**(15): 1861-1867.

Fukuchi, M., J. Watanabe, K. Kumagai, Y. Katori, S. Baba, K. Fukuda, T. Yagi, A. Iguchi, H. Yokoyama, M. Miura, Y. Kagaya, S. Sato, K. Tabayashi and K. Shirato (2001). "Increased von Willebrand factor in the endocardium as a local predisposing factor for thrombogenesis in overloaded human atrial appendage." J Am Coll Cardiol **37**(5): 1436-1442.

Furchgott, R. F. and J. V. Zawadzki (1980). "The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine." Nature **280**: 373-6.

Fuster, V., L. E. Ryden, D. S. Cannom, H. J. Crijns, A. B. Curtis, K. A. Ellenbogen, J. L. Halperin, J.-Y. Le Heuzey, G. N. Kay, J. E. Lowe, S. B. Olsson, E. N. Prystowsky, J. L. Tamargo, S. Wann, M. Acc/Aha Task Force, S. C. Smith, Jr., A. K. Jacobs, C. D. Adams, J. L. Anderson, E. M. Antman, J. L. Halperin, S. A. Hunt, R. Nishimura, J. P. Ornato, R. L. Page, B. Riegel, G. Esc Committee For Practice, S. G. Priori, J.-J. Blanc, A. Budaj, A. J. Camm, V. Dean, J. W. Deckers, C. Despres, K. Dickstein, J. Lekakis, K. McGregor, M. Metra, J. Morais, A. Osterspey, J. L. Tamargo and J. L. Zamorano (2006). "ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines

for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society." Circulation **114**(7): e257-354.

Gage, B. F., A. D. Waterman, W. Shannon, M. Boechler, M. W. Rich and M. J. Radford (2001). "Validation of Clinical Classification Schemes for Predicting Stroke: Results From the National Registry of Atrial Fibrillation." JAMA **285**(22): 2864-2870.

Glagov, S., E. Weisenberg, C. Zarins, R. Stankunavicius and G. Kolettis (1987). "Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries." N Engl J Med **316**(22): 1371-5.

Gokce, N., M. Holbrook, S. J. Duffy, S. Demissie, L. A. Cupples, E. Biegelsen, J. F. Keaney, Jr., J. Loscalzo and J. A. Vita (2001). "Effects of Race and Hypertension on Flow-Mediated and Nitroglycerin-Mediated Dilatation of the Brachial Artery." Hypertension **38**(6): 1349-1354.

Goldman, M. E., L. A. Pearce, R. G. Hart, M. Zabalgoitia, R. W. Asinger, R. Safford and J. L. Halperin (1999). "Pathophysiologic Correlates of Thromboembolism in Nonvalvular Atrial Fibrillation: I. Reduced Flow Velocity in the Left Atrial Appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] Study)." Journal of the American Society of Echocardiography **12**(12): 1080-1087.

Grau, A. J., C. Weimar, F. Buggle, A. Heinrich, M. Goertler, S. Neumaier, J. Glahn, T. Brandt, W. Hacke and H.-C. Diener (2001). "Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke: The German Stroke Data Bank." Stroke **32**(11): 2559-2566.

Greenland, P., J. Abrams, G. P. Aurigemma, M. G. Bond, L. T. Clark, M. H. Criqui, J. R. Crouse, III, L. Friedman, V. Fuster, D. M. Herrington, L. H. Kuller, P. M. Ridker, W. C. Roberts, W. Stanford, N. Stone, H. J. Swan, K. A. Taubert and L. Wexler (2000). "Prevention Conference V : Beyond Secondary Prevention : Identifying the High-Risk Patient for Primary Prevention : Noninvasive Tests of Atherosclerotic Burden : Writing Group III." Circulation **101**(1): e16-22.

Grigioni, F., J.-F. Avierinos, L. H. Ling, C. G. Scott, K. R. Bailey, A. J. Tajik, R. L. Frye and M. Enriquez-Sarano (2002). "Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: Determinants and long-term outcome." J Am Coll Cardiol **40**(1): 84-92.

Gustafsson, C., M. Blomback, M. Britton, A. Hamsten and J. Svensson (1990). "Coagulation factors and the increased risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation." Stroke **21**(1): 47-51.

Halcox, J. P. J., W. H. Schenke, G. Zalos, R. Mincemoyer, A. Prasad, M. A. Waclawiw, K. R. A. Nour and A. A. Quyyumi (2002). "Prognostic Value of Coronary Vascular Endothelial Dysfunction." Circulation **106**(6): 653-658.

Hamann, G., M. Siebler and W. Scheidt (2002). Schlaganfall. Klinik - Diagnostik - Therapie. Interdisziplinäres Handbuch. München, Düsseldorf, Augsburg, ecomed.

Hart, R. G. and J. L. Halperin (2001). "Atrial Fibrillation and Stroke : Concepts and Controversies." Stroke **32**(3): 803-808.

Hashimoto, M., M. Eto, M. Akishita, K. Kozaki, J. Ako, K. Iijima, S. Kim, K. Toba, M. Yoshizumi and Y. Ouchi (1999). "Correlation Between Flow-Mediated Vasodilatation of the Brachial Artery and Intima-Media Thickness in the Carotid Artery in Men." Arterioscler Thromb Vasc Biol **19**(11): 2795-2800.

Hassan, A., B. J. Hunt, M. O'Sullivan, K. Parmar, J. M. Bamford, D. Briley, M. M. Brown, D. J. Thomas and H. S. Markus (2003). "Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis." Brain **126**(2): 424-432.

Heald, C. L., F. G. R. Fowkes, G. D. Murray and J. F. Price (2006). "Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: Systematic review." Atherosclerosis **189**(1): 61-69.

Heeringa, J., D. A. M. van der Kuip, A. Hofman, J. A. Kors, G. van Herpen, B. H. C. Stricker, T. Stijnen, G. Y. H. Lip and J. C. M. Witteman (2006). "Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study." Eur Heart J **27**(8): 949-953.

Heiss, G., A. R. Sharrett, R. Barnes, L. E. Chambless, M. Szklo, C. Alzola and A. I. the (1991). "Carotid Atherosclerosis Measured by B-Mode Ultrasound in Populations: Associations with Cardiovascular Risk Factors in the ARIC Study." Am. J. Epidemiol. **134**(3): 250-256.

Holland-Letz, T., H. G. Endres, S. Biedermann, M. Mahn, J. Kunert, S. Groh, D. Pittrow, P. von Bilderling, R. Sternitzky and C. Diehm (2007). "Reproducibility and reliability of the ankle-brachial index as assessed by vascular experts, family physicians and nurses." Vascular Medicine **12**(2): 105-112.

Hollander, M., A. E. Hak, P. J. Koudstaal, M. L. Bots, D. E. Grobbee, A. Hofman, J. C. M. Witteman and M. M. B. Breteler (2003). "Comparison Between Measures of Atherosclerosis and Risk of Stroke: The Rotterdam Study." Stroke **34**(10): 2367-2372.

Joannides, R., W. E. Haefeli, L. Linder, V. Richard, E. H. Bakkali, C. Thuillez and T. F. Luscher (1995). "Nitric Oxide Is Responsible for Flow-Dependent Dilatation of Human Peripheral Conduit Arteries In Vivo." Circulation **91**(5): 1314-1319.

Juonala, M., J. S. A. Viikari, T. Laitinen, J. Marniemi, H. Helenius, T. Ronnema and O. T. Raitakari (2004). "Interrelations Between Brachial Endothelial Function and Carotid Intima-Media Thickness in Young Adults: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study." Circulation **110**(18): 2918-2923.

Kaku, B., S. Mizuno, K. Ohsato, T. Murakami, I. Moriuchi, Y. Arai, Y. Nio, H. Hirase, M. Nagata, Y. Takahashi and M. Ohnaka (1998). "The correlation between coronary stenosis index and flow-mediated dilation of the brachial artery." Jpn Circ J. **62**(6): 425-30.

Kallikazaros, I. E., C. P. Tsioufis, C. I. Stefanadis, C. E. Pitsavos and P. K. Toutouzas (2000). "Closed Relation Between Carotid and Ascending Aortic Atherosclerosis in Cardiac Patients." Circulation **102**(90003): III-263-268.

Kannel, W. and E. Benjamin (2008). "Final Draft Status of the Epidemiology of Atrial Fibrillation." **92**(1): 17-40.

Kannel, W. B., P. A. Wolf, E. J. Benjamin and D. Levy (1998). "Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates." Am J Cardiol **82**(8A): 2N-9N.

Khan, U., L. Porteous, A. Hassan and H. S. Markus (2007). "Risk factor profile of cerebral small vessel disease and its subtypes." J Neurol Neurosurg Psychiatry **78**(7): 702-706.

Kitagawa, K., H. Hougaku, H. Yamagami, H. Hashimoto, T. Itoh, Y. Shimizu, D. Takahashi, S. Murata, Y. Seike, K. Kondo, T. Hoshi, S. Furukado, Y. Abe, Y. Yagita, M. Sakaguchi, M. Tagaya, H. Etani, R. Fukunaga, Y. Nagai, M. Matsumoto and M. Hori (2007). "Carotid Intima-Media Thickness and Risk of Cardiovascular Events in High-Risk Patients." Cerebrovascular Diseases **24**(1): 35-42.

Kobayashi, K., M. Akishita, W. Yu, M. Hashimoto, M. Ohni and K. Toba (2004). "Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis: flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity." Atherosclerosis **173**(1): 13-18.

Kolominsky-Rabas, P. L. and P. U. Heuschmann (2002). "Inzidenz, Ätiologie und Langzeitprognose des Schlaganfalls." Fortschr Neurol Psychiat **70**: 657-662.

Kolominsky-Rabas, P. L., P. U. Heuschmann, D. Marschall, M. Emmert, N. Baltzer, B. Neundorfer, O. Schoffski, K. J. Krobot and S. for the CompetenceNet (2006). "Lifetime Cost of Ischemic Stroke in Germany: Results and National Projections From a Population-Based Stroke Registry: The Erlangen Stroke Project." Stroke **37**(5): 1179-1183.

- Kolominsky-Rabas, P. L., M. Weber, O. Gefeller, B. Neundoerfer and P. U. Heuschmann (2001). "Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to TOAST Criteria: Incidence, Recurrence, and Long-Term Survival in Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study." Stroke **32**(12): 2735-2740.
- Labropoulos, N., J. Zarge, M. A. Mansour, S. S. Kang and W. H. Baker (1998). "Compensatory arterial enlargement is a common pathobiologic response in early atherosclerosis." The American Journal of Surgery **176**(2): 140-143.
- Lee, D. K., J. S. Kim, S. U. Kwon, S.-H. Yoo and D.-W. Kang (2005). "Lesion Patterns and Stroke Mechanism in Atherosclerotic Middle Cerebral Artery Disease: Early Diffusion-Weighted Imaging Study." Stroke **36**(12): 2583-2588.
- Leng, G. C., F. G. R. Fowkes, A. J. Lee, J. Dunbar, E. Housley and C. V. Ruckley (1996). "Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study." BMJ **313**(7070): 1440-1443.
- Levine, G. N., B. Frei, S. N. Koulouris, M. D. Gerhard, J. F. Keaney, Jr. and J. A. Vita (1996). "Ascorbic Acid Reverses Endothelial Vasomotor Dysfunction in Patients With Coronary Artery Disease." Circulation **93**(6): 1107-1113.
- Levy, S. (1997). "Factors Predisposing to the Development of Atrial Fibrillation." Pacing and Clinical Electrophysiology **20**(10): 2670-2674.
- Lichtman, J. H., H. M. Krumholz, Y. Wang, M. J. Radford and L. M. Brass (2002). "Risk and Predictors of Stroke After Myocardial Infarction Among the Elderly: Results From the Cooperative Cardiovascular Project." Circulation **105**(9): 1082-1087.
- Lierse, M., J. Breckenkamp, I. Wingendorf and U. Laaser (2005). "Morbiditäts- und Mortalitätsraten des Schlaganfalls in Deutschland: Eine bevölkerungsbezogene Szenarioanalyse." Akt Neurol **32**: 136-142.

Lip, G. Y., G. D. Lowe, A. Rumley and F. G. Dunn (1995). "Increased markers of thrombogenesis in chronic atrial fibrillation: effects of warfarin treatment." Br Heart J **73**(6): 527-33.

Lorenz, M. W., S. von Kegler, H. Steinmetz, H. S. Markus and M. Sitzer (2006). "Carotid Intima-Media Thickening Indicates a Higher Vascular Risk Across a Wide Age Range: Prospective Data From the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS)." Stroke **37**(1): 87-92.

Lovett, J., A. Coull and P. Rothwell (2004). "Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies." Neurology **62**(4): 569-73.

Magyar, M. T., Z. Szikszai, J. Balla, A. Valikovics, J. Kappelmayer, S. Imre, G. Balla, V. Jeney, L. Csiba and D. Bereczki (2003). "Early-Onset Carotid Atherosclerosis Is Associated With Increased Intima-Media Thickness and Elevated Serum Levels of Inflammatory Markers." Stroke **34**(1): 58-63.

Mancini, G. B. J., G. C. Henry, C. Macaya, B. J. O'Neill, A. L. Pucillo, R. G. Carere, T. J. Wargovich, H. Mudra, T. F. Luscher, M. I. Klibaner, H. E. Haber, A. C. G. Uprichard, C. J. Pepine and B. Pitt (1996). "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition With Quinapril Improves Endothelial Vasomotor Dysfunction in Patients With Coronary Artery Disease: The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study." Circulation **94**(3): 258-265.

Markus, H. S. (2008). "Genes, endothelial function and cerebral small vessel disease in man." Exp Physiol **93**(1): 121-127.

Mast, H., J. L. P. Thompson, S.-H. Lee, J. P. Mohr and R. L. Sacco (1995). "Hypertension and Diabetes Mellitus as Determinants of Multiple Lacunar Infarcts." Stroke **26**(1): 30-33.

McDermott, M. M., K. Liu, M. H. Criqui, K. Ruth, D. Goff, M. F. Saad, C. Wu, S. Homma and A. R. Sharrett (2005). "Ankle-Brachial Index and Subclinical Cardiac and

Carotid Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis." Am. J. Epidemiol. **162**(1): 33-41.

McKenna, M., S. Wolfson and L. Kuller (1991). "The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality." Atherosclerosis **87**(2-3): 119-128.

Meredith, I. T., K. E. Currie, T. J. Anderson, M. A. Roddy, P. Ganz and M. A. Creager (1996). "Postischemic vasodilation in human forearm is dependent on endothelium-derived nitric oxide." Am J Physiol Heart Circ Physiol **270**(4): H1435-1440.

Miura, H., R. E. Wachtel, Y. Liu, F. R. Loberiza, Jr., T. Saito, M. Miura and D. D. Gutterman (2001). "Flow-Induced Dilation of Human Coronary Arterioles : Important Role of Ca²⁺-Activated K⁺ Channels." Circulation **103**(15): 1992-1998.

Mohler, E. R., III (2003). "Peripheral Arterial Disease: Identification and Implications." Arch Intern Med **163**(19): 2306-2314.

Montauban van Swijndregt, A. D., S. H. K. The, E. J. Gussenhoven, C. T. Lancee, H. Rijsterborgh, E. de Groot, A. F. W. van der Steen, N. Bom and R. G. A. Ackerstaff (1996). "An in vitro evaluation of the line pattern of the near and far walls of carotid arteries using B-mode ultrasound." Ultrasound in Medicine & Biology **22**(8): 1007-1015.

Motoyama, T., H. Kawano, K. Kugiyama, O. Hirashima, M. Ohgushi, M. Yoshimura, H. Ogawa and H. Yasue (1997). "Endothelium-dependent vasodilation in the brachial artery is impaired in smokers: effect of vitamin C." Am J Physiol Heart Circ Physiol **273**(4): H1644-1650.

Mumenthaler, M. and H. Mattle (2002). Neurologie. Zürich, Bern, Georg Thieme Verlag.

Murabito, J., J. Evans, M. Larson, K. Nieto, D. Levy and P. Wilson (2003). "The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease, and death: the Framingham Study." Arch Intern Med. **163**(16): 1939.

Nabel, E. G. (1991). "Biology of the impaired endothelium." The American Journal of Cardiology **68**(12): 6-8.

Nagai, Y., K. Kitagawa, H. Yamagami, K. Kondo, H. Hougaku, M. Horii and M. Matsumoto (2002). "Carotid artery intima-media thickness and plaque score for the risk assessment of stroke subtypes." Ultrasound in Medicine & Biology **28**(10): 1239-1243.

Nakano T, Ohkuma H and S. S (2004). "Measurement of ankle brachial index for assessment of atherosclerosis in patients with stroke." Cerebrovascular Diseases **17**(2-3): 212-7.

Napoli, C., F. D'Armiento, F. Mancini, A. Postiglione, J. Witztum, G. Palumbo and W. Palinski (1997). "Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions." J Clin Invest. **100**(11): 2680-90.

Narayan, S. M., M. E. Cain and J. M. Smith (1997). "Atrial fibrillation." The Lancet **350**(9082): 943-950.

Newman, A. B., L. Shemanski, T. A. Manolio, M. Cushman, M. Mittelmark, J. F. Polak, N. R. Powe and D. Siscovick (1999). "Ankle-Arm Index as a Predictor of Cardiovascular Disease and Mortality in the Cardiovascular Health Study." Arterioscler Thromb Vasc Biol **19**(3): 538-545.

Newman, A. B., D. S. Siscovick, T. A. Manolio, J. Polak, L. P. Fried, N. O. Borhani and S. K. Wolfson (1993). "Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group." Circulation **88**(3): 837-845.

O'Driscoll, G., D. Green, A. Maiorana, K. Stanton, F. Colreavy and R. Taylor (1999). "Improvement in endothelial function by angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus." J Am Coll Cardiol **33**(6): 1506-1511.

O'Driscoll, G., D. Green and R. R. Taylor (1997). "Simvastatin, an HMG–Coenzyme A Reductase Inhibitor, Improves Endothelial Function Within 1 Month." Circulation **95**(5): 1126-1131.

O'Leary, D., J. Polak, R. Kronmal, S. Kittner, M. Bond, S. J. Wolfson, W. Bommer, T. Price, J. Gardin and P. Savage (1992). "Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group." Stroke **23**(12): 1752-60.

O'Leary, D. H., J. F. Polak, R. A. Kronmal, T. A. Manolio, G. L. Burke, S. K. Wolfson and G. The Cardiovascular Health Study Collaborative Research (1999). "Carotid-Artery Intima and Media Thickness as a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke in Older Adults." N Engl J Med **340**(1): 14-22.

Oemar, B. S., M. R. Tschudi, N. Godoy, V. Brovkovich, T. Malinski and T. F. Luscher (1998). "Reduced Endothelial Nitric Oxide Synthase Expression and Production in Human Atherosclerosis." Circulation **97**(25): 2494-2498.

Olesen, S.-P., D. Clapham and P. Davies (1988). "Haemodynamic shear stress activates a K⁺ current in vascular endothelial cells." Nature **331**(6152): 168-170.

Palacio, S. and R. Hart (2002). "Neurologic manifestations of cardiogenic embolism: an update." Neurol Clin **20**(1): 179-93.

Palmer, R. M., D. S. Ashton and S. Moncada (1988). "Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine." Nature **333**: 664-6.

Paraskevas, K. I., D. P. Mikhailidis and C. D. Liapis (2007). "Internal Carotid Artery Occlusion: Association With Atherosclerotic Disease in Other Arterial Beds and Vascular Risk Factors." Angiology **58**(3): 329-335.

Perticone, F., R. Ceravolo, A. Pujia, G. Ventura, S. Iacopino, A. Scozzafava, A. Ferraro, M. Chello, P. Mastroberto, P. Verdecchia and G. Schillaci (2001). "Prognostic

Significance of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Patients." Circulation **104**(2): 191-196.

Pignoli, P., E. Tremoli, A. Poli, P. Oreste and R. Paoletti (1986). "Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging." Circulation **74**(6): 1399-1406.

Poeck, K. and W. Hacke (2006). Neurologie, Springer.

Pohl, U., J. Holtz, R. Busse and E. Bassenge (1986). "Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo." Hypertension **8**(1): 37-44.

Polak, J. F., R. A. Kronmal, G. S. Tell, D. H. O'Leary, P. J. Savage, J. M. Gardin, G. H. Rutan and N. O. Borhani (1996). "Compensatory Increase in Common Carotid Artery Diameter: Relation to Blood Pressure and Artery Intima-Media Thickness in Older Adults." Stroke **27**(11): 2012-2015.

Poredos, P. and B. Jug (2007). "The Prevalence of Peripheral Arterial Disease in High Risk Subjects and Coronary or Cerebrovascular Patients." Angiology **58**(3): 309-315.

Prasad, A., S. Narayanan, S. Husain, F. Padder, M. Waclawiw, N. Epstein and A. A. Quyyumi (2000). "Insertion-Deletion Polymorphism of the ACE Gene Modulates Reversibility of Endothelial Dysfunction With ACE Inhibition." Circulation **102**(1): 35-41.

Pretnar-Oblak, J., M. Sabovic, T. Pogacnik, M. Sebestjen and M. Zaletel (2006). "Flow-mediated dilatation and intima-media thickness in patients with lacunar infarctions." Acta Neurologica Scandinavica **113**(4): 273-277.

Pruissen, D. M. O., S. A. M. Gerritsen, T. J. Prinsen, J. M. Dijk, L. J. Kappelle, A. Algra and S. S. G. on behalf of the (2007). "Carotid Intima-Media Thickness Is Different in Large- and Small-Vessel Ischemic Stroke: The SMART Study." Stroke **38**(4): 1371-1373.

Rembold, K. E., C. R. Ayers, M. B. Wills and C. M. Rembold (2003). "Usefulness of carotid intimal medial thickness and Flow-Mediated dilation in a preventive cardiovascular practice." The American Journal of Cardiology **91**(12): 1475-1477.

Resnick, H., R. Lindsay, M. McDermott, R. Devereux, K. Jones, R. Fabsitz and B. Howard (2004). "Relationship of High and Low Ankle Brachial Index to All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality: The Strong Heart Study " Circulation **109**(6): 733-9.

Rietbrock, S., E. Heeley, J. Plumb and T. van Staa (2008). "Chronic atrial fibrillation: Incidence, prevalence, and prediction of stroke using the Congestive heart failure, Hypertension, Age >75, Diabetes mellitus, and prior Stroke or transient ischemic attack (CHADS2) risk stratification scheme." American Heart Journal **156**(1): 57-64.

Riley, W. A., R. W. Barnes, W. B. Applegate, R. Dempsey, T. Hartwell, V. G. Davis, M. G. Bond and C. D. Furberg (1992). "Reproducibility of noninvasive ultrasonic measurement of carotid atherosclerosis. The Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study." Stroke **23**(8): 1062-1068.

Ross, R. (1999). "Mechanisms of Disease: Atherosclerosis - An Inflammatory Disease." N Engl J Med **340**(2): 115-126.

Rubanyi, G. M., J. C. Romero and P. M. Vanhoutte (1986). "Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor." Am J Physiol Heart Circ Physiol **250**(6): H1145-1149.

Rundek T, Hundle R, Ratchford E, Ramas R, Sciacca R, Di Tullio MR, Boden-Albala B, Miyake Y, Elkind MS, Sacco RL and H. S (2006). "Endothelial dysfunction is associated with carotid plaque: a cross-sectional study from the population based Northern Manhattan Study." BMC Cardiovasc Disord **6**: 35.

Sacco, S. E., J. P. Whisnant, J. P. Broderick, S. J. Phillips and W. M. O'Fallon (1991). "Epidemiological characteristics of lacunar infarcts in a population." Stroke **22**(10): 1236-1241.

Salonen, J. and R. Salonen (1991). "Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease " Arterioscler Thromb. **11**(5): 1245-9.

Sankatsing, R. R., E. de Groot, J. W. Jukema, P. J. de Feyter, D. J. Pennell, P. Schoenhagen, S. E. Nissen, E. S. Stroes and J. J. Kastelein (2005). "Surrogate markers for atherosclerotic disease." Curr Opin Lipidol **16**(4): 434-441.

Schroll, M. and O. Munck (1981). "Estimation of peripheral arteriosclerotic disease by ankle blood pressure measurements in a population study of 60-year-old men and women." Journal of Chronic Diseases **34**(6): 261-269.

Shechter M, Marai I, Marai S, Sherer Y, Sela BA, Feinberg MS, Rubinstein A and S. Y (2007). "The association of endothelial dysfunction and cardiovascular events in healthy subjects and patients with cardiovascular disease." Isr Med Assoc J **9**(4): 271-6.

Simon, A., J. Gariépy, G. Chironi, J. Megnien and J. Levenson (2002). "Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk." J Hypertens **20**(2): 159-60.

Simons, L. A., D. Sullivan, J. Simons and D. S. Celermajer (1998). "Effects of atorvastatin monotherapy and simvastatin plus cholestyramine on arterial endothelial function in patients with severe primary hypercholesterolaemia." Atherosclerosis **137**(1): 197-203.

Sary, H. C. (2000). "Lipid and macrophage accumulations in arteries of children and the development of atherosclerosis." Am J Clin Nutr **72**(5): 1297S-1306.

Steg, P. G., D. L. Bhatt, P. W. F. Wilson, R. D'Agostino, Sr., E. M. Ohman, J. Rother, C.-S. Liao, A. T. Hirsch, J.-L. Mas, Y. Ikeda, M. J. Pencina, S. Goto and R. R. I. for the (2007). "One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients With Atherothrombosis." JAMA **297**(11): 1197-1206.

Stein, R., I. Hriljac, J. Halperin, S. Gustavson, V. Teodorescu and J. Olin (2006). "Limitation of the resting ankle-brachial index in symptomatic patients with peripheral arterial disease." Vascular Medicine **11**(1): 29-33.

Steinke, W., T. Els and M. Hennerici (1994). "Compensatory carotid artery dilatation in early atherosclerosis." Circulation **89**(6): 2578-2581.

Stensland-Bugge, E., K. H. Bonna and O. Joakimsen (1997). "Reproducibility of Ultrasonographically Determined Intima-Media Thickness Is Dependent on Arterial Wall Thickness : The Tromso Study." Stroke **28**(10): 1972-1980.

Strey, C. H., J. M. Young, J. H. Lainchbury, C. M. Frampton, M. G. Nicholls, A. M. Richards and R. S. Scott (2006). "Short-term statin treatment improves endothelial function and neurohormonal imbalance in normocholesterolaemic patients with non-ischaemic heart failure." Heart **92**(11): 1603-1609.

Strong, J. P., G. T. Malcom, C. A. McMahan, R. E. Tracy, W. P. Newman Iii, E. E. Herderick, J. F. Cornhill and G. for the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Research (1999). "Prevalence and Extent of Atherosclerosis in Adolescents and Young Adults: Implications for Prevention From the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study." JAMA **281**(8): 727-735.

Sumer, M. and O. Erturk (2002). "Ischemic stroke subtypes: risk factors, functional outcome and recurrence " Neurol Sci **22**(6): 449-454.

Suurkula, M., S. Agewall, B. Fagerberg, I. Wendelhag, B. Widgren and J. Wikstrand (1994). "Ultrasound evaluation of atherosclerotic manifestations in the carotid artery in high-risk hypertensive patients. Risk Intervention Study (RIS) Group " Arterioscler Thromb Vasc Biol **14**(8): 1297.

Suwaidi, J. A., S. Hamasaki, S. T. Higano, R. A. Nishimura, D. R. Holmes, Jr. and A. Lerman (2000). "Long-Term Follow-Up of Patients With Mild Coronary Artery Disease and Endothelial Dysfunction." Circulation **101**(9): 948-954.

Teragawa, H., K. Ueda, K. Matsuda, M. Kimura, Y. Higashi, T. Oshima, M. Yoshizumi and K. Chayama (2005). "Relationship between endothelial function in the coronary and brachial arteries." Clin Cardiol **28**(10): 460-6.

Touboul, P.-J., A. Elbaz, C. Koller, C. Lucas, V. Adrai, F. Chedru, P. Amarenco and f. t. G. Investigators (2000). "Common Carotid Artery Intima-Media Thickness and Brain Infarction : The Etude du Profil Genetique de l'Infarctus Cerebral (GENIC) Case-Control Study." Circulation **102**(3): 313-318.

Touboul, P. J., M. G. Hennerici, S. Meairs, H. Adams, P. Amarenco, N. Bornstein, L. Csiba, M. Desvarieux, S. Ebrahim, M. Fatar, R. Hernandez Hernandez, M. Jaff, S. Kownator, P. Prati, T. Rundek, M. Sitzer, U. Schminke, J. C. Tardif, A. Taylor, E. Vicaut, K. S. Woo, F. Zannad and M. Zureik (2007). "Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004--2006)." Cerebrovascular Diseases **23**(1): 75-80.

Tounian, P., Y. Aggoun, B. Dubern, V. Varille, B. Guy-Grand, D. Sidi, J.-P. Girardet and D. Bonnet (2001). "Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study." The Lancet **358**(9291): 1400-1404.

Tsai, A. W., A. R. Folsom, W. D. Rosamond and D. W. Jones (2001). "Ankle-Brachial Index and 7-Year Ischemic Stroke Incidence: The ARIC Study." Stroke **32**(8): 1721-1724.

Tuszynski, M. H., C. K. Petito and D. E. Levy (1989). "Risk factors and clinical manifestations of pathologically verified lacunar infarctions." Stroke **20**(8): 990-999.

Umemura, T., K. Ueda, K. Nishioka, T. Hidaka, H. Takemoto, S. Nakamura, D. Jitsuiki, J. Soga, C. Goto, K. Chayama, M. Yoshizumi and Y. Higashi (2006). "Effects of Acute Administration of Caffeine on Vascular Function." The American Journal of Cardiology **98**(11): 1538-1541.

Vaziri, S. M., M. G. Larson, E. J. Benjamin and D. Levy (1994). "Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study."

Circulation **89**(2): 724-730.

Vickrey, B. G., T. S. Rector, S. L. Wickstrom, P. M. Guzy, E. M. Sloss, P. B. Gorelick, S. Garber, D. F. McCaffrey, M. D. Dake and R. A. Levin (2002). "Occurrence of Secondary Ischemic Events Among Persons With Atherosclerotic Vascular Disease."

Stroke **33**(4): 901-906.

Viles-Gonzalez, J. F., V. Fuster and J. J. Badimon (2004). "Atherothrombosis: A widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences." Eur Heart J

25(14): 1197-1207.

Violi, F., M. Criqui, A. Longoni and C. Castiglioni (1996). "Relation between risk factors and cardiovascular complications in patients with peripheral vascular disease. Results from the A.D.E.P. study."

Atherosclerosis **120**(1-2): 25-35.

Vogel, M. D. R. A., M. D. M. C. Corretti and M. D. G. D. Plotnick (1997). "Effect of a Single High-Fat Meal on Endothelial Function in Healthy Subjects." The American Journal of Cardiology

79(3): 350-354.

Weimar, C., M. Goertler, J. Röther, E. Ringelstein, H. Darius, D. Nabavi, I. H. Kim, K. Theobald, H. C. Diener and S. S. G. on behalf of the (2007). "Systemic Risk Score Evaluation in Ischemic Stroke Patients (SCALA)."

Journal of Neurology **254**(11): 1562-1568.

Weitz, J. I., J. Byrne, G. P. Clagett, M. E. Farkouh, J. M. Porter, D. L. Sackett, D. E. Strandness and L. M. Taylor (1996). "Diagnosis and Treatment of Chronic Arterial Insufficiency of the Lower Extremities: A Critical Review."

Circulation **94**(11): 3026-3049.

Whisnant, J., J. Basford, E. Bernstein, E. Cooper, M. Dyken, J. Easton, J. Little, J. Marler, C. Millikan, C. Petito, T. Price, M. Raichle, J. Robertson, B. Thiele, M. Walker, Zimmerman, Radford and J. Martha (1990). "Special report from the National Institute

of Health and Human Services. "Guidelines for the Management of Hypertension in the Community." Hypertension **14**(3): 345-352.

of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III." Stroke **21**(4): 637-676.

Wolf, P. A., R. D. Abbott and W. B. Kannel (1991). "Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study." Stroke **22**(8): 983-988.

Wolf, P. A., T. R. Dawber, H. E. Thomas, Jr. and W. B. Kannel (1978). "Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: The Framingham Study." Neurology **28**(10): 973-.

Wong, C. K., H. D. White, R. G. Wilcox, D. A. Criger, R. M. Califf, E. J. Topol and E. M. Ohman (2000). "New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: the GUSTO-III experience." Am Heart J **140**(6): 878-85.

Wong, K. S. and H. Li (2003). "Long-Term Mortality and Recurrent Stroke Risk Among Chinese Stroke Patients With Predominant Intracranial Atherosclerosis." Stroke **34**(10): 2361-2366.

Wong, M. and J. Edelstein (1993). "Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall. Verification of intima-media thickness." Arterioscler Thromb Vasc Biol **13**: 482-486.

Yao, S., J. Hobbs and W. Irvine (1969). "Ankle systolic pressure measurements in arterial disease affecting the lower extremities." Br J Surg **56**(9): 676-9.

Yataco, A. R., M. C. Corretti, A. W. Gardner, C. J. Womack and L. I. Katzel (1999). "Endothelial reactivity and cardiac risk factors in older patients with peripheral arterial disease." The American Journal of Cardiology **83**(5): 754-758.

Yavuz, D., M. Koç, A. Toprak, I. Akpınar, A. Velioglu, O. Deyneli, G. Haklar and S. Akalin (2003). "Effects of ACE inhibition and AT1-receptor antagonism on endothelial function and insulin sensitivity in essential hypertensive patients." J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. **4**(3): 197-203.

Yeboah, J., J. R. Crouse, F.-C. Hsu, G. L. Burke and D. M. Herrington (2007). "Brachial Flow-Mediated Dilation Predicts Incident Cardiovascular Events in Older Adults: The Cardiovascular Health Study." Circulation **115**(18): 2390-2397.

Zhang, X.-y., S.-P. Zhao, X.-P. Li, M. Gao and Q.-C. Zhou (2000). "Endothelium-dependent and -independent functions are impaired in patients with coronary heart disease." Atherosclerosis **149**(1): 19-24.

Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambless LE, Rosamond WD, Nieto FJ, Sheps DS, Dobs A, Evans GW and H. G (1997). "Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study." Atherosclerosis **131**(1): 115-25.

Zureik, M., P. Ducimetiere, P.-J. Touboul, D. Courbon, C. Bonithon-Kopp, C. Berr and C. Magne (2000). "Common Carotid Intima-Media Thickness Predicts Occurrence of Carotid Atherosclerotic Plaques : Longitudinal Results From the Aging Vascular Study (EVA) Study." Arterioscler Thromb Vasc Biol **20**(6): 1622-1629.

Danksagungen

Ich danke Herrn Prof. Gerloff für die Möglichkeit, in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf promovieren zu dürfen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Michael Rosenkranz für die Überlassung des Dissertationsthemas und besonders für die intensive, motivierende Betreuung sowie die Unterstützung in allen wissenschaftlichen und organisatorischen Fragen.

Ferner möchte ich allen Mitarbeitern der Stroke Unit des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf für die Kooperation und Ermöglichung der Ultraschalluntersuchungen und insbesondere Dagmar Otto, Marlen Frank und Roy Appel für die technische Unterstützung und die gute Arbeitsatmosphäre danken.

Nicht zuletzt möchte ich allen Patienten danken, die in der schweren Phase nach dem akuten Krankheitsereignis in die Untersuchungen eingewilligt und somit maßgeblich zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben.

An dieser Stelle möchte ich außerdem meinen Eltern und meinen Schwestern einen besonderen Dank aussprechen, da sie mich stets geduldig unterstützt und motiviert haben. Meiner Schwester Katja möchte ich für die hilfreichen Ratschläge danken.

Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken/Veröffentlichungen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Erscheinungsjahr), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ich versichere außerdem, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift